
APLIKASI TEKNIK NUKLIR DALAM BIDANG KESEHATAN MASA KINI

Johan S. Masjhur

Fak. Kedokteran Universitas Padjadjaran, Bandung

ABSTRAK.

APLIKASI TEKNIK NUKLIR DALAM BIDANG KESEHATAN MASA KINI. Salah satu cabang ilmu kedokteran yang berkembang pesat sejak berakhirnya Perang Dunia Kedua adalah kedokteran nuklir berikut aplikasinya dalam pelayanan kedokteran. Ilmu kedokteran nuklir mempelajari proses fisiologi dan biokimia yang terjadi dalam organ tubuh manusia dengan menggunakan perunut bertanda radioaktif. Aplikasinya meliputi studi *in vivo*, *in vitro* atau *in vivo* dan terapi radionuklida. Perkembangan dalam berbagai disiplin ilmu dan teknologi pendukungnya telah mampu meningkatkan produksi lebih banyak jenis radionuklida dan radiofarmakanya, mulai dari senyawa bertanda iodium radioaktif, kemudian dengan ^{99m}Tc dan ^{201}Tl serta radiofarmaka berwaktu paro pendek produksi siklotron seperti senyawa bertanda ^{123}I , ^{18}F , ^{11}C , ^{13}N dan ^{82}Ru . Begitu pula dalam hal peralatan telah dirancang dan mampu diwujudkan peralatan deteksi mulai dari skener rektilinear, kamera gamma dan yang lebih mutakhir seperti kamera SPECT dan PET. Bertumpu pada berbagai perangkat tersebut teknologi kedokteran nuklir telah dimampukan memberi kontribusi yang berarti dalam pelayanan kesehatan dan penelitian kedokteran dasar dan terapan.

Kata kunci: kedokteran nuklir, radiofarmaka, SPECT, PET

ABSTRACT.

CURRENT APPLICATION OF NUCLEAR TECHNIQUES IN HUMAN HEALTH. Nuclear medicine in one of medical sciences developed rapidly after the end of Second World War followed by its application in medical services. The science of nuclear medicine covers the studies on physiological and biochemical processes happen in

Diajukan pada : *Seminar Sehari "ASPEK KESELAMATAN OPERASIONAL REAKTOR RISET DAN PENDAYAGUNAANYA"* Puslibang Teknik Nuklir-BATAN. Bandung, 20 Juni 2000.

the human body using radiolabelled tracers. The studies can be done by in vivo, in vitro or invivitro and radionuclidic therapy method. Development in various fields of its supporting sciences and technologies have led up to the production of many kinds of radionuclides as well as their radiopharmaceuticals. It was started from labelled compounds of radioiodine, followed by ^{99m}Tc and ^{201}Tl and cyclotrone produced radiopharmaceuticals labelled with short half life radionuclides such as ^{123}I , ^{18}F , ^{11}C , ^{13}N and ^{82}Ru . So was in the field of instrumentation, complicated designs followed by establishment of sophisticated detecting instrumentation has been developed. Rectilinear scanner was preliminary to using for gamma, SPECT and PET cameras. Based on those developments, it has been enable for nuclear medicine to give remarkable contributions in human health services and in basic or applied medical researches.

Key words: nuclear medicine, radiopharmaceuticals, SPECT, PET.

PENDAHULUAN

Salah satu cabang ilmu kedokteran yang berkembang pesat sejak berakhirnya Perang Dunia Kedua adalah ilmu kedokteran nuklir berikut aplikasinya dalam pelayanan kedokteran. Ilmu kedokteran nuklir mempelajari proses fisiologi dan biokimia yang terjadi dalam organ tubuh manusia menggunakan perunut bertanda radioaktif (*radiolabelled tracer*) yang berasal dari disintegrasi inti radionuklida buatan. Radiasi yang digunakan dalam kedokteran nuklir tersebut disebut juga sebagai radiasi dari sumber terbuka (*open* atau *unsealed source*), berbeda dengan sumber radiasi tertutup atau terbungkus (*sealed source*) yang digunakan dalam bidang radiologi. Dengan demikian, kecuali penggunaan sumber radiasi terbungkus untuk terapi, semua prosedur diagnostik dan terapi penyakit serta penelitian

kedokteran yang menggunakan sumber radiasi terbuka, termasuk dalam domain ilmu kedokteran nuklir.

Keunikan prosedur kedokteran nuklir terletak pada kemampuannya mempelajari proses fisiologi dan biokimia pada tingkat sel dan molekul, sehingga tidak berlebihan kalau seorang pakar kedokteran nuklir terkemuka dari Jerman, Prof. Dr. L.E. Feinendegen, mengungkapkan bahwa "***nuclear medicine makes the living body biochemically transparent***"

Dalam aplikasinya dikenal : (1). studi *in vivo*, yaitu prosedur diagnostik klinik yang dilakukan dengan memberikan radiofarmaka (farmaka bertanda radioaktif; *farmakon* : obat) ke dalam tubuh pasien (secara oral atau parenteral) untuk mempelajari morfologi dan fungsi organ atau sistem tubuh; (2). studi *in vitro* atau *in vivo*, menggunakan teknologi nuklir untuk menganalisis spesimen yang berasal dari tubuh pasien seperti darah, urin, feses, dan saliva; serta (3). terapi radionuklida atau disebut pula sebagai terapi radiasi internal.

Dari studi *in vivo* dapat diperoleh informasi yang bersifat pencitraan (*imaging*) atau non-pencitraan (*non-imaging*) baik dinamik, serial, maupun statik. Mengingat studi *in vivo* pada dasarnya mengevaluasi perubahan-perubahan fungsi dan biokimia yang terjadi tingkat sel atau molekul, maka sering dikatakan bahwa studi *in vivo* adalah studi (morfologi) fungsional.

Studi *in vivo* dinamik akan mengukur kinerja suatu sistem atau organ tubuh, baik secara kualitatif maupun kuantitatif. Variabel yang diukur adalah jumlah dan distribusi perunut, yang akan berubah

sesuai dengan faktor waktu. Ketiga variabel tersebut, merupakan dasar dari pencitraan dinamik, dan dari ketiganya dapat diperoleh informasi kuantitatif tentang laju penurunan kuantitas perunut, retensi, dan lain-lain. Model-model matematik, seperti model kompartemental atau linear, diperlukan untuk menyusun program dan menganalisis hasil studi.

Walaupun sama-sama menggunakan radiasi pengion, radiasi yang digunakan dalam kedokteran nuklir (sinar gamma dan beta) berasal dari disintegrasi inti atom, sedangkan sinar X atau sinar Röntgen (yang digunakan dalam radiologi) berasal dari elektron kulit ekstranuklir. Kalau pencitraan sinar-X mengamati perubahan radiofisika - anatomi, maka pencitraan kedokteran nuklir mengamati atau merupakan refleksi dari perubahan radiokimia - fisiologi yang terjadi dalam suatu organ. Selanjutnya perlu ditekankan bahwa radiasi yang diterima pasien melalui studi *in vivo* kedokteran nuklir, umumnya sama bahkan lebih rendah dari radiasi yang diterima sewaktu menjalani prosedur diagnostik radiologi dengan sinar-X / Röntgen yang selama ini telah digunakan secara luas.

SEJARAH PERKEMBANGAN ILMU DAN TEKNOLOGI KEDOKTERAN NUKLIR

Ilmu kedokteran nuklir lahir dari perkembangan berbagai disiplin ilmu dan teknologi pendukungnya seperti fisika inti, mikroelektronika dan alat-alat deteksi radiasi, komputer/sistem informatika, biologi, farmasi dan tentunya ilmu kedokteran sendiri terutama ilmu-ilmu biomedik. Kemampuan memproduksi radionuklida yang *bio-friendly*, perkembangan dalam radiobiologi dan radiofarmasi,

instrumentasi detektor radiasi, sistem informatika/komputer, biologi molekular, serta ilmu-ilmu biomedik merupakan pendorong bagi kemajuan ilmu kedokteran nuklir sampai mencapai tahap yang dikenal sekarang.

Pencitraan dari radiasi yang dipancarkan pada waktu peluruhan suatu unsur yang tidak stabil diperoleh secara kebetulan dan ditemukan oleh Henri Becquerel pada tanggal 29 Februari 1896. Pierre Curie kemudian merancang suatu alat yang mampu mengukur arus listrik lemah yang ditimbulkan di udara oleh radiasi, yang merupakan prototip dari kamar ionisasi (*ionization chamber*).

Penemuan radionuklida buatan pertama, yaitu ^{32}P oleh pasangan suami istri Jean Frederic Joliot dan Irene Joliot-Curie pada tahun 1934 merupakan suatu revolusi teknologi yang mengawali pemanfaatan teknik nuklir dalam berbagai bidang kehidupan manusia seperti dalam bidang industri, pertanian, irigasi, biologi, dan kedokteran. Dalam bidang kedokteran, penemuan tersebut kemudian dilengkapi dengan dirancangnya alat-alat deteksi radiasi seperti tabung Geiger-Müller (GM tube), pencacah sintilasi, *scanner*, *probes*, kamera gamma planar dan SPECT (*Single Photon Emission Computed Tomography*) dan kamera PET (*Positron Emission Tomography*). Perkembangan lainnya adalah dalam teknologi penandaan (*labelling*) dan radiofarmasi, radiobiologi, imunologi, dan komputer/sistem informatika, yang membawa para ahli medis kepada ilmu dan teknologi kedokteran nuklir seperti yang dikenal sekarang ini. Tampak di sini bagaimana perkembangan dan pendekatan multidisiplin bermuara pada satu disiplin ilmu baru yakni ilmu kedokteran nuklir.

George C. de Hevesy dianggap sebagai Bapak Ilmu Kedokteran Nuklir karena dialah yang meletakkan prinsip perunut dan mengembangkan konsep metabolisme pada makhluk hidup. Dia pertama kali menerapkan prinsip perunut menggunakan ^{212}Pb untuk mempelajari absorpsi dan translokasi Pb nitrat pada tumbuh-tumbuhan (1923); menggunakan isotop stabil (deuterium oxide) untuk mengukur air tubuh dan *turnover*-nya (1935); menggunakan ^{32}P untuk mempelajari berbagai masalah biologik (1935), meletakkan dasar analisis aktivasi neutron (1936-1938), serta penandaan eritrosit *in vitro* untuk mengukur volume darah (1942). De Hevesy menyatakan "*by adding radioactive isotope to the atoms or molecules, we can label these and follow their path. That the labeling device was bound to find a very extended field of applications was clearly already in 1923 when it was first applied*". De Hevesy mendapat hadiah Nobel pada tahun 1943 dan *Atoms for Peace* pada tahun 1959.

Pionir lainnya adalah perancang siklotron Lawrence dan Livingston (1923), serta pendiri reaktor nuklir pertama Fermi dkk. (1942). Untuk alat-alat deteksi, Benedict Cassen merancang alat deteksi pemetaan kelenjar tiroid yang merupakan cikal bakal *rectilinear scanner* (1949), dan Hal Anger yang merancang kamera gamma pada tahun 1957. Kamera gamma (sering disebut juga sebagai kamera Anger) merupakan instrumen andalan kedokteran nuklir sampai sekarang.

Penemuan Teknesium-99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) oleh Perrier dan Segre serta penggunaannya dalam bidang biologik oleh Harper (1961) merupakan suatu tonggak sejarah yang sangat penting bagi perkembangan

kedokteran nuklir. ^{99m}Tc merupakan *kuda tunggang* kedokteran nuklir karena sifat-sifat fisik dan kimianya yang sangat ideal untuk digunakan dalam berbagai tujuan klinik. Dengan generator ^{99}Mo - ^{99m}Tc (yang dirancang oleh Powell Richards) dengan mudah unit-unit kedokteran nuklir di manapun memperoleh ^{99m}Tc setiap kali dibutuhkan.

Dalam studi *in vitro* tercatat nama Solomon Berson dan Rosalyn Yalow yang meletakkan dasar-dasar teknik *radioimmunoassay* (RIA) atau disebut juga sebagai *competitive-binding assay*. Teknik RIA pertama kali digunakan untuk menentukan kadar insulin dalam plasma. Teknik RIA dikenal sebagai teknik analisis yang ajek dengan spesifisitas dan sensitivitas yang tinggi sehingga digunakan sebagai *gold standard* bagi teknik-teknik analitis lain. Dengan teknik ini titer atau kadar berbagai hormon, antibodi, antigen, enzim dan obat dalam darah atau cairan tubuh lain dapat diukur dengan ketepatan dan ketelitian yang sangat tinggi. Dasar-dasar teknik RIA kemudian digunakan pula dalam berbagai teknik non-isotopik lainnya. Kedua ilmuwan tersebut menerima hadiah Nobel untuk karya mereka pada tahun 1977.

Pada awalnya radiofarmaka yang banyak digunakan adalah senyawa bertanda iodium radioaktif seperti ^{131}NaI yang terutama digunakan untuk evaluasi isotopik kelenjar tiroid. Karena energinya yang relatif tinggi dengan waktu paro yang cukup panjang dan merupakan pemancar beta dan gamma, maka ^{131}I sekarang lebih dikhususkan untuk radioterapi internal.

Pada tahun 1960-an berhasil diproduksi radionuklida ^{99m}Tc , yang memiliki sifat-sifat fisik dan kimia yang ideal untuk penggunaan di klinik. ^{99m}Tc merupakan pemancar gamma murni, energi rendah, dengan waktu paro tidak terlalu panjang (6 jam) cukup memadai untuk menilai fungsi organ, serta bervalensi banyak sehingga dapat disenyawakan dengan berbagai bahan kimia lain. Melalui generator ^{99}Mo - ^{99m}Tc dengan harga yang relatif murah, ^{99m}Tc dapat diperoleh dengan mudah untuk keperluan sehari-hari di klinik-klinik kedokteran nuklir di manapun. Saat ini sediaan bertanda ^{99m}Tc merupakan radiofarmaka yang paling banyak digunakan untuk studi *in vivo*.

Tahun 1970-an ditandai dengan penggunaan radionuklida produksi siklotron seperti ^{123}I dan ^{201}Tl . ^{123}I menggantikan ^{131}I untuk diagnostik dan digunakan untuk menandai protein, peptida, serta antibodi dan fragmennya, sedangkan ^{201}Tl (suatu analog kalium) antara lain digunakan untuk studi perfusi dan menilai viabilitas miokardium. Dalam periode ini pula diperkenalkan kamera SPECT yang mampu menghasilkan citra dari berbagai potongan seperti halnya CT scan. Tahun 1980-an mulai diperkenalkan penggunaan radionuklida pemancar positron produksi siklotron seperti ^{18}F , ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , dan ^{82}Rb dengan waktu paroh pendek (hanya beberapa menit sampai jam). Radionuklida ini memancarkan sepasang foton gamma yang berjalan berlawanan arah (radiasi anihilasi) dengan energi masing-masing 511 keV. Untuk mendeteksi foton tersebut digunakan kamera positron atau PET, yang digunakan untuk pencitraan molekular.

BEBERAPA CONTOH APLIKASI KLINIK KEDOKTERAN NUKLIR

Secara teoritis dengan menggunakan radiofarmaka yang spesifik dan alat deteksi yang sesuai, hampir semua organ dan sistem tubuh manusia dapat dievaluasi dengan teknik kedokteran nuklir. Di dalam klinik dewasa ini, teknik kedokteran nuklir banyak digunakan dalam bidang kardiologi, onkologi, tiroidologi, neurosains, dan pulmonologi, di samping di berbagai bidang kedokteran lainnya serta untuk penelitian-penelitian biomedik. Beberapa contoh aplikasi klinik kedokteran nuklir di bawah ini dapat menggambarkan arah dan potensi kedokteran nuklir dalam menunjang pelayanan kedokteran.

Dalam bidang onkologi, ^{99m}Tc sestamibi selain digunakan untuk studi perfusi miokard, telah dikembangkan pula untuk mendeteksi ekspresi pompa p-glikoprotein pada sel-sel tumor tertentu, yang berkaitan dengan respons sel-sel ganas terhadap kemoterapi. Tumor dengan ekspresi p-glikoprotein berlebihan biasanya resisten terhadap kemoterapi dan tidak mampu menangkap MIBI (pencitraan ^{99m}Tc sestamibi negatif), dan sebaliknya. Studi tersebut juga digunakan untuk meneliti kemampuan bahan-bahan inhibitor kompetitif terhadap p-glikoprotein (contohnya derivat siklosporin, PSC). Pencitraan PET dengan radiofarmaka ^{18}F -estradiol digunakan untuk mendeteksi reseptor estrogen pada kanker payudara, sehingga mampu memprediksi keberhasilan pengobatan dengan obat-obat penghambat reseptor estrogen, seperti tamoxifen.

Reseptor dopamine pada tumor kelenjar pituitaria dapat dideteksi dengan menggunakan pengikat reseptor dopamine ^{11}C -N-metilspiperon, yang selanjutnya akan menentukan pilihan cara

pengobatan. Dengan ^{111}In -DTPA oktreotid, jaringan yang mengandung reseptor somatostatin dapat divisualisasikan; beberapa tumor tertentu yang memiliki reseptor somatostatin dapat dideteksi dengan teknik ini. Contohnya adalah tumor neuroendokrin, limfoma maligna, dan payudara. Selain itu leukosit yang diaktivasi (*activated leucocytes*) dapat pula mengekspresikan reseptor somatostatin; penyakit granulomatosis dan berbagai penyakit autoimun seperti artritis reumatoid, jaringan tiroid dan orbita pada penyakit *Graves* dapat divisualisasikan dengan ^{111}In -oktreotid.

Dalam bidang neurosains, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO digunakan untuk menegakkan diagnosis penyakit *Alzheimer*, *stroke*, dan TIA (*transient ischemic attack*). Pencitraan neuroseptor muskarinik M1 dan M2 dapat dilakukan dengan ^{123}I -kuinuklinidil-iodo-benzilat atau deksetimid, reseptor dopamin D2 dengan ^{123}I -IBZM, reseptor benzodiazepin dengan ^{123}I flumazenil, reseptor serotonin S2 dengan ^{123}I -ketanserin, sedangkan sistem reseptor opiat dengan ^{123}I -dipernorfin. Tomografi *cerebral blood flow* (CBF) dan *cerebral blood volume* (CBF/CBV) dengan kamera PET dan SPECT digunakan dalam penelitian tentang trauma akut dan *stroke*, epilepsi fokal, gangguan gerak, demensia dan diagnosis banding dengan depresi.

Studi perfusi dan metabolisme miokard merupakan contoh lain perkembangan aplikasi klinik kedokteran nuklir. Sidik perfusi dengan ^{201}Tl atau radiofarmaka lain seperti $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrafosmin, dan $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -teboroksim digunakan untuk menilai perfusi dan viabilitas miokard penderita penyakit jantung koroner. Selain itu, ^{131}I -MIBG juga digunakan untuk pencitraan reseptor adrenergik jantung. Untuk

menilai viabilitas miokard, pencitraan PET dengan ^{18}F -FDG merupakan *gold standard*. Di masa datang PET akan merupakan teknik yang andal untuk menentukan apakah arteriografi memang dibutuhkan dan apakah suatu lesi (*lesion*) memerlukan revaskularisasi.

KEDOKTERAN NUKLIR MOLEKULAR

Dalam dua dekade ini berkembang pesat disiplin ilmu baru yaitu ilmu kedokteran molekular, yang menjadi acuan dasar bagi perkembangan disiplin ilmu-ilmu kedokteran masa kini dan masa datang. Beranjak dari konsep ilmu kedokteran molekular maka diagnosis, terapi dan pemantauan penyakit akan berdasarkan molekular. Terjadinya perubahan cara pandang terhadap penyakit dari organ (*organ oriented*) menjadi molekular (*molecular oriented*). Dengan keunikannya ilmu kedokteran nuklir banyak bersinggungan dengan kedokteran molekular, yang melahirkan paradigma baru yaitu tentang kedokteran nuklir molekular.

Kalau pada masa lalu fokus pelayanan kedokteran terletak pada penyaringan (data digunakan untuk menentukan / memilah penyakit) dan diagnosis, maka sekarang dengan makin berkembangnya ilmu dan teknologi kedokteran pendekatannya lebih tertuju pada pengambilan keputusan klinik (data diperlukan untuk memilih/ mengoptimasikan pengobatan) serta meramalkan kemungkinan hasilnya.

Perkembangan ilmu kedokteran nuklir sejalan dengan perubahan pendekatan tersebut, karena studi-studi kedokteran nuklir

mampu memberikan sumbangan informasi dan proses pengambilan keputusan klinik ataupun dalam memprediksi hasil intervensi yang akan dilakukan. Bidang garapan kedokteran nuklir lebih mengarah pada studi tentang metabolisme/biokimia, imunologi, serta reseptor seperti reseptor endokrin, tumor, dan *neurotransmitter*. 'Slices of life' dari molekul yang diperoleh melalui teknik kedokteran nuklir bersama dengan histopatologi akan merupakan salah satu cara untuk mendiagnosis dan memahami patofisiologi penyakit. Ilmu kedokteran nuklir merupakan contoh dari suatu disiplin ilmu yang berhasil memadukan kemajuan pesat teknologi dan biologi molekular dan biokimia, serta 'menerjemahkan' ilmu-ilmu biomedik ke dalam bentuk aplikasi klinik.

Akhir-akhir ini semakin banyak radiofarmaka baru yang dikembangkan untuk kamera gamma, SPECT maupun PET, sehingga memperluas lingkup aplikasinya. Kamera PET yang pada awalnya terutama digunakan untuk penelitian, sekarang mulai banyak dimanfaatkan dalam pelayanan kedokteran. Studi *in vivo* dengan kamera PET pada umumnya dapat berupa (1) studi aliran regional; (2) studi tentang metabolisme substrat; dan (3) studi tentang tapak pengenalan (*recognition sites*) kimiawi, termasuk reseptor dan enzim. Kamera PET dan SPECT dengan radiofarmaka yang sesuai akan menjadi andalan kedokteran nuklir masa datang.

PENUTUP

Terbuka peluang yang luas untuk mengembangkan aplikasi teknologi kedokteran nuklir dalam pelayanan kedokteran. Misalnya,

PET akan sangat berguna untuk memahami dan mengevaluasi hubungan antara hormon atau *neurotransmitter* dengan reseptornya serta dalam menentukan kelainan sel pada kardiomiopati, aritmia, aterosklerosis, dan trombosis. PET juga dapat berperan dalam mengevaluasi plak arteri koroner yang tidak stabil; identifikasi progresi dan regresi lesi aterosklerotik; serta mempelajari farmakokinetik obat-obatan pada organ sasaran. Perkembangan lainnya adalah dalam bidang onkologi (radioimunosintigrafi, radioimunoterapi, dan radioterapi paliatif) serta bidang neurosains (studi metabolisme dan *neurotransmitter* serta farmakokinetik obat-obatan pada kasus lesi otak, perubahan tingkah laku, dan kasus psikiatri). Ilmu kedokteran nuklir dengan keunikannya merubah cara pendekatan dalam pengelolaan penyakit, sebagaimana diungkapkan oleh Prof. Dr. Henry N. Wagner, Jr., pakar ilmu kedokteran nuklir dari Johns Hopkins University, USA dengan kata-kata sebagai berikut :

Nuclear medicine does not just provide new tests for old diseases, but new ways of defining diseases. It answers questions such as whether or not a lesion is metabolically active, or whether it contains certain 'recognition' sites as marker of disease.

DAFTAR PUSTAKA

1. WAGNER Jr. H.N., The new molecular medicine. J. Nucl. Med., 33(1993)165-166.
2. STRAUSS H.W., Nuclear medicine at the crossroad. Eur. J. Nucl. Med. 23(1996)697-704.