

PEMANFAATAN RADIOISOTOP UNTUK MENCEGAH RESTENOSIS PADA JANTUNG

Rohadi Awaludin

Pusat Radioisotop dan Radiofarmaka – BATAN
Kawasan Puspitek

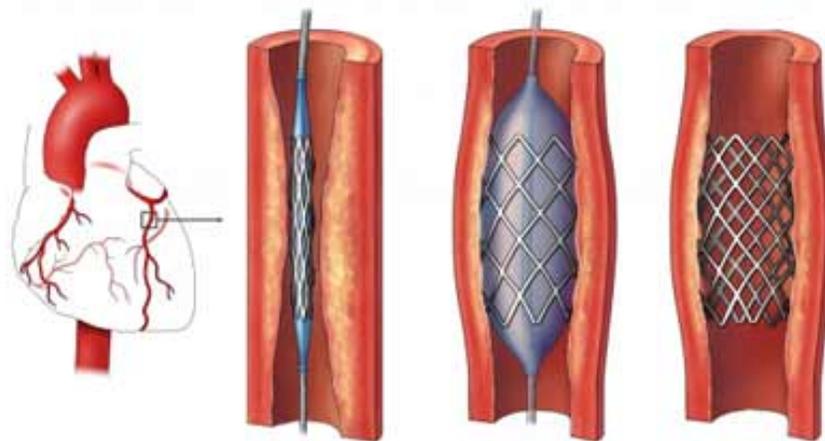
PENDAHULUAN

Jumlah penderita penyakit jantung terus meningkat dari hari ke hari, diikuti dengan angka kematian yang menunjukkan kenaikan. Salah satu bentuk serangan jantung adalah terjadinya penyempitan pembuluh darah jantung yang mengakibatkan pasokan oksigen dan zat lainnya ke organ tersebut tidak lancar. Penderita penyempitan pembuluh darah ini dapat ditangani menggunakan metode *angioplasty*, yaitu metode penanganan dengan melebarkan pembuluh darah yang menyempit. Pembuluh darah dilebarkan dengan cara memasukkan balon yang dapat digelembungkan ke daerah penyempitan menggunakan *catheter* melalui pembuluh darah. Untuk mencegah terjadinya penyempitan kembali (*restenosis*), dipasang “penyangga” pembuluh darah (*coronary stent*) yang sering disebut dengan *stent*. Di Amerika Serikat, pemasangan *stent* dapat menurunkan terjadinya *restenosis* dari 50% menjadi 20%. Sedangkan di Jepang

dilaporkan bahwa metode ini berhasil menurunkan terjadinya *restenosis* menjadi 30%. Penggunaan *stent* telah direkomendasikan oleh badan pengawas obat dan makanan Amerika Serikat, *Food and Drug Administration* (FDA) pada tahun 1994 [1,2].

Pemasangan *stent* ternyata belum mampu menuntaskan terjadinya *restenosis*. Penyempitan kembali setelah pemasangan *stent* dapat terjadi karena pertumbuhan sel secara tidak normal di daerah bekas penyempitan. Oleh sebab itu, terjadinya *restenosis* dapat dicegah dengan cara menekan pertumbuhan sel ini. Beberapa upaya telah dilakukan untuk menekan terjadinya pertumbuhan sel ini, diantaranya pemanfaatan radiasi pengion. Radiasi pengion telah terbukti efektif untuk menekan pertumbuhan sel dan diharapkan dapat menjadi solusi untuk tantangan ini [1,3].

Pemanfaatan radiasi pengion dapat



Gambar 1. Ilustrasi pelebaran pembuluh darah dan pemasangan *stent*

menimbulkan efek samping terhadap sel-sel di sekitar wilayah sasaran. Untuk meningkatkan efektivitas penanganan dan mengurangi terjadinya efek samping tersebut, penelitian dan pengembangan perlu dilakukan secara intensif, baik berupa pemilihan jenis radioisotop dan metode penanganan yang paling tepat. Pada tulisan ini akan disajikan secara singkat hasil penelitian dan pengembangan di bidang ini. Tulisan singkat ini diharapkan dapat memacu laju proses penelitian dan pengembangan radioisotop bidang terapi di tanah air, khususnya peluang pengembangan pemanfaatan radiasi pengion untuk mencegah terjadinya *restenosis*.

JENIS RADIOSOTOP YANG DIGUNAKAN

Pemilihan jenis radioisotop merupakan syarat mutlak dalam pengembangan terapi radiasi. Karakteristik radioisotop yang perlu diperhatikan diantaranya lama waktu paro dan jenis radiasi pengion yang dilepaskan. Hal ini berkaitan erat dengan besarnya dosis radiasi yang diberikan. Dari sisi waktu paro, radioisotop yang tepat adalah radioisotop dengan waktu paro tidak

terlalu pendek agar besarnya intensitas radiasi pengion tidak berkurang dalam waktu cepat. Waktu paro juga tidak boleh terlalu panjang dengan harapan bahwa radiasi telah mengecil dan dapat diabaikan setelah dosis radiasi yang diperlukan tercapai.

Pemilihan jenis radiasi pengion perlu dilakukan karena berkaitan dengan besarnya *linear energy transfer* (LET) yang merupakan parameter besarnya pengaruh radiasi terhadap sel. Akhir-akhir ini ada kecenderungan peningkatan pemanfaatan radiasi β untuk terapi.

Pada pengembangan pemanfaatan radiasi untuk pencegahan *restenosis*, jenis radioisotop yang digunakan ditunjukkan pada Tabel 1. Karakteristik untuk masing-masing radioisotop berupa waktu paro, jenis peluruhan, energi radiasi β dan energi radiasi γ beserta intensitasnya ditunjukkan pada tabel tersebut.

Dari Tabel 1 dapat diketahui bahwa hampir seluruh radioisotop yang dikembangkan merupakan pemancar β , baik berupa pemancar β murni maupun pemancar β dan γ . Termasuk ke

Tabel 1. Jenis radioisotop untuk pencegahan *restenosis* [4,5].

Radioisotop	Waktu paro	Jenis peluruhan	Energi β (MeV) dan persentasenya (%)	Energi γ (MeV) dan Intensitasnya (%)
³² P	14,3 hari	β	1,711 (100)	-
⁹⁰ Sr/ ⁹⁰ Y	28,8 hari/ 64,1 jam	β / β	0,546 (100)/ 2,828 (100)	- -
¹³³ Xe	5,243 hari	β	0,267 (0,81) 0,346 (99,0)	0,081 (38) 0,079 (0,3) 0,031 (40,3)
¹⁸⁶ Re	90,6 jam	β	0,939 (21) 1,08 (73) EC (6)	0,137 (8,6) 0,0593
¹⁸⁸ Re	16,98 jam	β	1,487 (1,7) 1,964 (26,0) 2,210 (70,6)	0,155 (14,9) 0,633 (1,3) 0,063 (3,7)
¹⁹² Ir	73,83 hari	β	0,259 (5,6) 0,539 (41,6) 0,675 (47,9)	0,296 (28,7) 0,309 (30,0) 0,317 (82,8)

dalam pemancar β murni adalah ^{32}P , ^{90}Sr dan ^{90}Y , sedangkan sisanya merupakan pemancar β dan γ . Radioisotop ^{133}Xe , ^{186}Re , dan ^{188}Re memancarkan radiasi γ dengan intensitas relatif kecil. Radiasi γ dapat dimanfaatkan untuk menentukan posisi radioisotop di dalam tubuh karena radiasi γ yang dipancarkan dapat dideteksi dari luar tubuh menggunakan kamera γ . Dari radioisotop pada Tabel 1, hanya ^{192}Ir yang memiliki radiasi γ dengan intensitas dan energi yang relatif tinggi. Salah satu alasan penggunaannya adalah radioisotop ini telah banyak digunakan untuk terapi radiasi sehingga data-data empiris yang berkaitan dengan pengaruhnya terhadap sel tubuh tersedia secara mencukupi. Hal ini memudahkan dalam penentuan jumlah radioaktivitas ^{192}Ir yang diperlukan.[5]

METODE PENANGANAN

Ada tiga metode yang saat ini dikembangkan untuk mencegah terjadinya *restenosis* dengan radiasi, yaitu metode pelet, metode larutan dan metode *stent* radioaktif. Pada metode pelet, sumber radiasi berbentuk pelet dimasukkan ke dalam posisi yang telah ditentukan dengan kateter. Apabila dosis yang diperlukan telah tercapai, sumber radiasi ditarik kembali. Pada penelitian selama ini, jenis

radioisotop yang digunakan untuk metode pelet adalah ^{32}P , ^{90}Y dan ^{192}Ir . Pada metode larutan, bentuk penanganannya mirip dengan metode pelet. Perbedaan hanya terletak pada bentuk sumber radiasi berupa larutan. Pada metode ini radioisotop yang dikembangkan adalah ^{32}P , ^{186}Re dan ^{188}Re [5].

Pada metode *stent* radioaktif, bentuk penanganannya berbeda dengan kedua metode di atas. Pada metode ini, *stent* radioaktif ditanam secara permanen di dalam tubuh. Pada pengembangan *stent* radioaktif, ada beberapa jenis radioisotop yang sedang dikaji untuk digunakan, berkaitan dengan proses pembuatan *stent* radioaktif tersebut. Jenis radioisotop yang telah digunakan sampai pada tahap uji klinis adalah ^{32}P dan ^{133}Xe .

Metode *stent* radioaktif menawarkan kelebihan berupa kemudahan dalam pemanfaatannya karena cara penggunaan tidak berbeda dengan penanganan menggunakan *stent* selama ini. Perbedaannya hanya terletak pada *stent* yang digunakan [5].

METODE PEMBUATAN

Metode produksi radioisotop yang digunakan dalam mencegah terjadinya *restenosis* ditunjukkan pada Tabel 2. Dari Tabel 2 dapat

Tabel 2. Radioisotop yang digunakan dan metode produksinya [4,5].

Radioisotop	Metode Produksi	Tantangan dalam produksi
^{32}P $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$	$^{31}\text{P}(\text{n},\gamma)^{32}\text{P}$ $^{235}\text{U}(\text{n},\text{f})^{90}\text{Sr}$	Rendahnya radioaktivitas jenis. Fasilitas yang memadahi untuk mengolah hasil belah.
^{133}Xe	$^{235}\text{U}(\text{n},\text{f})^{133}\text{Xe}$	Fasilitas yang memadahi untuk mengolah hasil belah berbentuk gas.
^{186}Re ^{188}Re	$^{185}\text{Re}(\text{n},\gamma)^{186}\text{Re}$ $^{187}\text{Re}(\text{n},\gamma)^{188}\text{Re}$ $^{188}\text{W} \rightarrow ^{188}\text{Re}$	Rendahnya radioaktivitas jenis. Rendahnya radioaktivitas jenis. Reaktor dengan fluk tinggi dan dioperasikan dalam waktu lama.
^{192}Ir	$^{191}\text{Ir}(\text{n},\gamma)^{192}\text{Ir}$	Rendahnya radioaktivitas jenis.

diketahui bahwa sumber radiasi yang digunakan untuk terapi ini diproduksi menggunakan dua cara, yaitu aktivasi neutron (n,γ) dan pemisahan hasil belah (fisi) dari ^{235}U . Pada aktivasi neutron, tantangan dalam produksi berupa rendahnya radioaktivitas tiap satuan berat (radioaktivitas jenis). Peningkatan radioaktivitas jenis dapat dilakukan menggunakan beam neutron dengan fluks yang tinggi, pemanjangan waktu iradiasi sampai mendekati radioaktivitas jenuh dan penggunaan sasaran dengan kandungan isotop sasaran yang diperkaya. Tantangan lainnya berupa pemilihan bentuk kimia sasaran yang tepat. Ketika proses iradiasi di dalam reaktor, temperatur sasaran akan naik. Oleh karenanya bentuk kimia sasaran harus tahan terhadap suhu tinggi. Alasan lain pemilihan bentuk kimia sasaran adalah untuk menekan sekecil mungkin munculnya pengotor radioisotop dari atom lain yang menyertainya. Bentuk kimia yang tepat biasanya berbentuk logam atau oksida. Dari metode produksi ini dapat diperoleh radioisotop dalam bentuk pelet atau larutan [4].

Metode produksi radioisotop yang kedua adalah pemisahan radioisotop dari hasil belah ^{235}U . Proses produksi ini memerlukan fasilitas yang memadai karena di dalam hasil belah terdapat berbagai macam jenis radioisotop dengan radioaktivitas yang tinggi. Untuk radioisotop ^{133}Xe , proses produksi semakin rumit karena ^{133}Xe merupakan radioisotop gas yang mudah lepas ke lingkungan. Selain tantangan itu, untuk proses produksi digunakan uranium dengan ^{235}U yang telah diperkaya (*enriched uranium*) yang semakin sulit didapatkan dan semakin ketat pengawasan dalam penggunaannya [4].

Pada pembuatan *stent* radioaktif, secara garis besar ada 2 metode yang sedang dikembangkan, yaitu metode implantasi dan iradiasi. Pada metode implantasi, radioisotop berkecepatan tinggi ditumbukkan ke dalam *stent* sehingga tertanam di dalamnya. Radioisotop berkecepatan tinggi diperoleh melalui ionisasi dan akselerasi dengan pemercepat partikel. Sebuah tim peneliti dari *Japan Atomic Energy Research Institute* (JAERI) yang dipimpin oleh S. Watanabe berhasil melakukan implantasi ion ^{133}Xe pada *stent* dan mendapatkan *stent* radioaktif dengan radioaktivitas sebesar 98 kBq. *Stent*

mengandung ^{133}Xe dengan radioaktivitas sebesar itu telah terbukti efektif untuk menekan *restenosis* pada hewan [3].

Metode pembuatan *stent* radioaktif lainnya adalah metode iradiasi. Pada metode ini, *stent* diiradiasi dengan *neutron beam* dalam reaktor nuklir untuk memproduksi radioisotop dari unsure penyusunnya. Seluruh unsur penyusun *stent* terkena paparan neutron sehingga dapat terjadi reaksi (n,γ). Unsur-unsur penyusun *stent* dengan bahan logam SUS 316L serta radioisotop yang terbentuk dari paparan neutron termal ditunjukkan pada Tabel 3.

Dari Tabel 3 dapat diketahui bahwa meskipun *stent* tersusun dari beberapa unsur, hanya beberapa jenis radioisotop yang akan diperoleh dengan besar radioaktivitas dapat dimanfaatkan. Beberapa radioisotop memiliki radioaktivitas sangat kecil karena tampang lintang reaksi inti yang kecil, kelimpahan isotop sasaran di alam yang rendah dan waktu paro yang panjang. Beberapa radioisotop memiliki waktu paro sangat pendek sehingga radioaktivitas mengecil dan dapat diabaikan dalam waktu singkat (beberapa hari). Akhirnya hanya ada 3 jenis radioisotop dengan radioaktivitas yang dapat dimanfaatkan di dalam *stent* yaitu ^{32}P , ^{51}Cr dan ^{59}Fe . Radiasi dari ketiga radioisotop ini diharapkan dapat digunakan untuk menekan pertumbuhan sel disekitar pemasangan *stent* [4].

Dengan metode iradiasi, jenis radioisotop dapat pula diatur melalui penambahan unsur sasaran radioisotop yang dikehendaki ke dalam bahan penyusun *stent*. Penambahan dapat dilakukan dengan melapiskan unsur sasaran pada *stent*. *Stent* radioaktif yang diperoleh dengan cara ini memerlukan uji kerontokan untuk memastikan bahwa radioisotop yang terbentuk tidak mudah lepas. Hal ini untuk menghindari kemungkinan terlepasnya radioisotop ke dalam darah sehingga beredar ke seluruh tubuh melalui peredaran darah.

Tabel 3. Unsur penyusun *stent* dari bahan SUS 316L dan radioisotop yang terbentuk dari paparan neutron termal [4,5].

Unsur	Kandungan dalam <i>stent</i> (%)	Radioisotop yang terbentuk	Waktu paruh	Besarnya radioaktivitas
Karbon	0,017	¹⁴ C	5730 tahun	kecil sekali
Silikon	0,680	³¹ Si	157 menit	cepat meluruh
Mangan	0,940	⁵⁶ Mn	2,58 jam	cepat meluruh
Pospor	0,032	³² P	14,3 hari	<i>dapat dimanfaatkan</i>
Sulfur	0,009	³⁵ S	87,5 hari	kecil sekali
		³⁷ S	5,05 menit	cepat meluruh
Nikel	12,100	⁵⁹ Ni	70.000 tahun	kecil sekali
		⁶³ Ni	100 tahun	kecil sekali
		⁶⁵ Ni	2,52 tahun	kecil sekali
Krom	17,400	⁵¹ Cr	27,7 hari	<i>dapat dimanfaatkan</i>
		⁵⁵ Cr	3,49 menit	cepat meluruh
Molibdenum	2,230	⁹³ Mo	4000 tahun	kecil sekali
		⁹⁹ Mo	66,02 jam	cepat meluruh
		¹⁰¹ Mo	14,61 menit	cepat meluruh
Besi	66,500	⁵⁵ Fe	2,73 tahun	kecil sekali
		⁵⁹ Fe	44,5 hari	<i>dapat dimanfaatkan</i>

PENUTUP

Hasil penelitian dan pengembangan menunjukkan bahwa radioisotop memiliki peluang untuk berkiprah mencegah terjadinya *restenosis* pada pembuluh darah jantung. Beberapa jenis radioisotop, terutama radioisotop pemancar β telah dikembangkan untuk dimanfaatkan. Radiosiotop tersebut digunakan dalam bentuk pelet, larutan maupun *stent* radioaktif. Hasil yang telah dicapai saat ini memberikan peluang untuk dikembangkan lebih lanjut di tanah air. Penulis berharap bahwa tulisan singkat ini dapat memberikan sumbang sih dalam memacu berbagai pihak untuk menangkap peluang ini.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Dr. Tsuguo Genka, staf *Japan Atomic Industry Forum* (JAIF) atas pemberian bahan-bahan dan diskusi tentang pemanfaatan radiasi pengion untuk mencegah terjadinya *restenosis*.

DAFTAR PUSTAKA

1. WATANABE, S., *Research Activities*, Japan Atomic Energy Research Institute (1999).
2. TEIRTEIN, P.S., *Catheter-based Radiotherapy to inhibit Restenosis after Coronary Stenting*, Washington Hospital Center (1997).
3. WATANABE, S., *Production of Radioactive Endovascular Stents by Implantation of ¹³³Xe Ions*, Appl. Radiat. Isot. 197 (1999).
4. JAPAN RADIOISOTOPE ASSOCIATION, *Handbook of Radioisotope*, Maruzen (1996).
5. GENKA, T., *Komunikasi Pribadi*. (2003).

Sumber : *website Health Physics Society* di <http://www.hps.org>

Apapun yang digunakan dan ditemui dalam kehidupan sehari-hari mengandung sejumlah kecil bahan radioaktif, beberapa diantaranya terjadi secara alamiah atau dibuat oleh dan dihasilkan akibat ulah manusia : udara yang dihirup, air yang diminum, makanan yang dimakan, tanah yang dipijak dan barang-barang yang dimiliki dan digunakan. Meskipun sebenarnya kita atau mereka sudah terbiasa dengan penggunaan atau alat dan bahan sumber radiasi misalnya untuk diagnosa penyakit dan terapi kanker, banyak orang yang ketika mendengar “radioaktif” dan “radiasi”, cenderung membayangkan ledakan bom atom, dan mutan monster yang ditemui di dunia film fiksi ilmiah dan buku-buku komik. Analisis yang hati-hati dapat digunakan untuk mengidentifikasi dan mengukur bahan radioaktif yang berada di dalam apapun. Info ini lebih menitik beratkan pada produk yang umum bagi kita yang mengandung sejumlah bahan radioaktif untuk dibedakan dengan radiasi latar di alam yang dapat diketahui dengan mudah menggunakan alat *survey meter*. Barang-barang itu adalah :

DETEKTOR ASAP

Detektor asap mengandung sumber Americium-241 dengan aktivitas yang rendah. Partikel alfa yang diemisikannya dapat mengionkan udara, yang membuat udara terkonduksi. Partikel asap yang memasuki unit akan menurunkan arus dan menghidupkan alarm. Walaupun kenyataannya bahwa peralatan tersebut mampu mengamankan hidup kita, namun pertanyaan “apakah detektor asap ini aman ?” masih seringkali dipertanyakan oleh sejumlah orang yang trauma terhadap radiasi. Jawabnya tentu “iya, alat itu aman”. Instruksi/petunjuk pemasangan yang benar, penanganan dan pembuangan sudah ada di dalam paket.

PENUNJUK WAKTU DAN JAM TANGAN

Jam tangan modern kadangkala menggunakan sejumlah kecil hidrogen-3 (tritium) atau prometium-147 sebagai sumber cahaya. Jam model lama atau yang berumur tua (katakan sebelum 1970) menggunakan radium-226 sebagai sumber cahayanya. Jika barang ini dibuka dan disentuh langsung dengan tangan, maka beberapa bahan radium dapat terambil dan mungkin akan tertelan oleh kita. Dengan demikian, penanganan yang hati-hati harus diterapkan saat berhubungan dengan barang ini.

KERAMIK

Bahan keramik (ubin, geteng, pot bunga) seringkali mengandung bahan uranium alamiah, thorium, dan atau kalium. Dalam banyak kasus, aktivitas ini terkonsentrasi di dalam bahan kaca. Kecuali bila dilakukan dalam jumlah bahan yang banyak, mengukur tingkat radiasi latar bahan ini tidak mungkin. Meski demikian, beberapa bahan berumur tua (sebelum 1960) seperti ubin dan pot khususnya yang diberi warna glasur merah muda hingga merah (sebagai contoh Fiesta) ternyata cukup bersifat radioaktif.

KACA

Peralatan kaca, khususnya kaca antik dengan warna kuning atau kehijauan dapat mengandung sejumlah tertentu uranium yang dapat terdeteksi. Kaca ini seringkali dipakai sebagai pewarna kuning muda (canary) atau kaca vaselin. Sebagian kolektor menyukai kaca uranium untuk tampilan atraktif yang terjadi ketika kaca berubah menjadi warna hitam. Kaca yang asli dapat mengandung sejumlah cukup tinggi kalium-40 atau thorium-232 yang dapat dideteksi dengan peralatan survey. Lensa Kamera tua (1950-1970) juga sering menggunakan

pelapisan thorium-232 untuk merubah indeks refraksinya.

PUPUK

Pupuk komersil dibuat untuk memberikan berbagai tingkat kalium, pospor, dan nitrogen pada tanaman. Pupuk ini sebaiknya diukur tingkat radioaktif pada bahan penyusunnya karena dua alasan : kalium adalah radioaktif alam, dan pospor dapat diperoleh dari batuan pospat yang mengandung sejumlah uranium.

MAKANAN

Makanan mengandung berbagai jenis dan jumlah unsur alam yang bersifat radioaktif. Meskipun hanya sedikit bahan makanan di rumah yang mengandung senyawa radioaktif tetapi tingkatnya dapat dengan mudah dideteksi. Sejumlah besar pengiriman makanan diketahui mampu menghidupkan alarm monitor radiasi pada saat menyeberangi perbatasan. Satu kekecualian untuk pelengkap garam ber-natrium rendah yang sering mengandung sejumlah cukup kalium-40 hingga dua kali laju cacah latar dari detektor radiasi.

KAOS LAMPU

Meski bahan ini kurang dikenal tetapi beberapa merek kaos lampu mengandung thorium-232. Ternyata pemanasan thorium dengan gas nyala inilah yang menyebabkan emisi cahaya. Kaos ini cukup radioaktif sehingga perlu dicek dengan detektor radiasi.

OBAT RADIOAKTIF ANTIK

Di masa lalu terutama tahun 1920-1950 sejumlah besar produk radioaktif dijual sebagai obat seperti pil mengandung radium, bantalan, cairan dan barang yang didisain untuk menambah radon di dalam air. Suatu negara biasanya memiliki aturan tentang hal ini. Dalam beberapa kasus, negara perlu menentukan registrasi atau lisensinya. Sebagian besar barang ini berbahaya tetapi kadangkala seseorang tidak mengetahui potensi bahaya dari radium. Jika ada pertanyaan mengenai keamanan barang ini, masyarakat dianjurkan untuk menghubungi penanggung jawab program kontrol-radiasi untuk mendapatkan keterangan dan rekomendasi lebih lanjut.

Untuk informasi lebih lanjut,

National Council on Radiation Protection and Measurement mengenai Radiation Exposure of the US Population from Consumer Product and Miscellaneous Sources, NCRP Report No. 95, Bethesda, MD