

IMEJING MOLEKULER MENGGUNAKAN MRI: CARA BARU UNTUK DIAGNOSIS TUMOR OTAK GLIOMA

Ristaniah D. Soetikno
Departemen Radiologi FK Unpad/RS Hasan Sadikin Bandung

Pendahuluan

Magnetik Resonansi Imaging (MRI) adalah bagian dari teknik tomografi yang pertama kali digunakan oleh Raymond Damadian untuk tujuan diagnosa medis yang prinsip kerjanya menggunakan perilaku atom hidrogen yang banyak mendominasi tubuh manusia dalam memetakan organ yang didiagnosa. Dalam perkembangannya MRI ini bukan hanya digunakan untuk diagnosa penyakit secara anatomis saja, namun bisa untuk diagnosa secara fisiologis yang berhubungan dengan metabolisme tubuh manusia. Kemudian MRI menjadi berkembang pesat dengan bertambahnya kekuatan medan magnet yang dihasilkan, semakin tinggi kekuatan teslanya semakin tinggi kemampuan yang akan dihasilkan baik dari sisi pencitraan maupun dari sisi lain khususnya spektroskopi.

Pada awalnya spektroskopi hanya bisa dilakukan dengan alat yang disebut NMR (*Nuclear Magnetic Resonance*), secara prinsip kerja hampir sama dengan MRI, yaitu sama-sama menggunakan perilaku atom hidrogen yang ada pada tubuh manusia namun dalam penghitungan hasil spektrum masih memerlukan penghitungan yang rumit dengan perangkat komputer lainnya. Dan alat ini hanya ada di laboratorium penelitian yang perkembangannya sangat lambat. Akan tetapi sebaliknya, MRI semakin berkembang kemampuannya dengan adanya software yang disebut dengan PROBE (Proton Brain Examination) sehingga mampu melakukan pemeriksaan spektroskopi dengan hasil spektrum dan nilai intensitas masing-masing unsur metabolisme dengan cepat. Dengan MRI Spektroskopi, seorang radiolog dapat memberikan diagnosis tumor otak dan organ normal dari sisi medis. Pada pemeriksaan MRI dengan kasus tumor otak diduga terjadi peningkatan terhadap unsur metabolisme cholin dan

penurunan unsur metabolisme N-acetylaspartate dan metode ini sangat baik terhadap pasien karena bersifat non invasive.

Pada makalah ini akan dibahas prospek pemanfaatan MRI sebagai salah satu modalitas imejing molekuler melalui penggunaan kontras bersasaran (*targeted MRI*)

Prinsip Dasar MRI

Magnetik Resonansi Imaging (MRI) merupakan teknik yang prinsip kerjanya menggunakan perilaku atom Hidrogen yang ada pada tubuh manusia dalam menentukan organ yang didiagnosa. Prinsip dasar MRI adalah Inti atom Hidrogen yang ada pada tubuh manusia berada pada posisi acak (random), ketika masuk ke dalam daerah medan magnet yang cukup besar posisi inti atom ini akan menjadi sejajar dengan medan magnet yang ada. Kemudian inti atom Hidrogen tadi dapat berpindah dari tingkat energi rendah kepada tingkat energi tinggi jika mendapatkan energi yang tepat yang disebut sebagai energi Larmor.

Struktur atom hidrogen dalam tubuh manusia saat diluar medan magnet mempunyai arah yang acak dan tidak membentuk keseimbangan. Kemudian saat diletakkan dalam alat MRI (gantry), maka atom H akan sejajar dengan arah medan magnet . Demikian juga arah spinning dan precessing akan sejajar dengan arah medan magnet. Saat diberikan frekuensi radio maka atom H akan mengabsorpsi energi dari frekuensi radio tersebut. Akibatnya dengan bertambahnya energi, atom H akan mengalami pembelokan, sedangkan besarnya pembelokan arah, dipengaruhi oleh besar dan lamanya energi radio frekuensi yang diberikan. Sewaktu radio frekuensi dihentikan maka atom H akan sejajar kembali dengan arah medan magnet. Pada saat kembali inilah, atom H akan memancarkan energi yang dimilikinya. Kemudian energi yang berupa sinyal tersebut dideteksi dengan detektor yang khusus dan diperkuat. Selanjutnya komputer akan mengolah dan merekonstruksi citra berdasarkan sinyal yang diperoleh dari berbagai irisan.

Instrumen

Secara garis besar instrumen MRI terdiri dari: a. Sistem magnet yang berfungsi membentuk medan magnet. Agar dapat mengoperasikan MRI dengan baik, kita perlu mengetahui tentang : tipe magnet, efek medan magnet, magnet shielding ; shimming coil dari pesawat MRI tersebut ; b. Sistem pencitraan berfungsi membentuk citra yang terdiri dari tiga buah kumparan koil, yaitu : 1. Gradien koil X, untuk membuat citra potongan sagittal. 2. Gradien koil Y, untuk membuat citra potongan koronal. 3. Gradien koil Z untuk membuat citra potongan aksial . Bila gradien koil X, Y dan Z bekerja secara bersamaan maka akan terbentuk potongan oblik; c. Sistem frekuensi radio berfungsi mem-bangkitkan dan memberikan radio frekuensi serta mendeteksi sinyal ; d. Sistem komputer berfungsi untuk membangkitkan sekuens pulsa, mengontrol semua komponen alat MRI dan menyimpan memori beberapa citra; e. Sistem pencetakan citra, fungsinya untuk mencetak gambar pada film rongent atau untuk menyimpan citra

Aplikasi

Pemeriksaan MRI bertujuan mengetahui karakteristik morfologik yaitu lokasi, ukuran, bentuk, perluasan dan lain lain dari keadaan patologis. Tujuan tersebut dapat diperoleh dengan menilai salah satu atau kombinasi gambar penampang tubuh aksial, sagittal, koronal atau oblik tergantung pada letak organ dan kemungkinan patologinya. Adapun jenis pemeriksaan MRI sesuai dengan organ yang akan dilihat, misalnya : 1. Pemeriksaan kepala untuk melihat kelainan pada : kelenjar hipofisis, lobang telinga dalam , rongga mata , sinus ; 2. Pemeriksaan otak untuk mendeteksi : stroke / infark, gambaran fungsi otak, perdarahan, infeksi; tumor, kelainan bawaan, kelainan pembuluh darah seperti aneurisma, angioma, proses degenerasi, atrofi; 3. Pemeriksaan tulang belakang untuk melihat proses Degenerasi (HNP), tumor, infeksi, trauma, kelainan bawaan. 4. Pemeriksaan Muskuloskeletal untuk organ : lutut, bahu, siku, pergelangan tangan, pergelangan kaki, kaki, untuk mendeteksi robekan tulang rawan, tendon, ligamen, tumor, infeksi/abses dan lain lain ;5. Pemeriksaan Abdomen untuk

melihat hati , ginjal, kantong dan saluran empedu, pankreas, limpa, organ ginekologis, prostat, buli-buli 6. Pemeriksaan Thorax untuk melihat paru dan jantung.

MRI sebagai salah satu modalitas diagnostik

MRI adalah suatu alat kedokteran di bidang pemeriksaan diagnostik radiologi, yang menghasilkan rekaman gambar potongan penampang tubuh/organ manusia dengan menggunakan medan magnet berkekuatan antara 0,064 – 1,5 tesla (1 tesla = 1000 Gauss) dan resonansi getaran terhadap inti atom hidrogen. Beberapa faktor kelebihan yang dimilikinya, terutama kemampuannya membuat potongan koronal, sagital, aksial dan oblik tanpa banyak memanipulasi posisi tubuh pasien sehingga sangat sesuai untuk diagnostik jaringan lunak.

Teknik penggambaran MRI relatif kompleks karena gambaran yang dihasilkan tergantung pada banyak parameter. Bila pemilihan parameter tersebut tepat, kualitas gambar MRI dapat memberikan gambaran detail tubuh manusia dengan perbedaan yang kontras, sehingga anatomi dan patologi jaringan tubuh dapat dievaluasi secara teliti.

Untuk menghasilkan gambaran MRI dengan kualitas yang optimal sebagai alat diagnostik, maka harus memperhitungkan hal-hal yang berkaitan dengan teknik penggambaran MRI, antara lain : a. Persiapan pasien serta teknik pemeriksaan pasien yang baik, b. ***Kontras yang sesuai dengan tujuan pemeriksaanya.***

Saat ini tersedia beberapa perangkat diagnostik, seperti *Computed Tomography (CT scan)* dan *Magnetic Resonance Imaging (MRI)*. Perangkat ini merupakan modalitas yang dapat membantu menegakkan diagnosis penyakit. MRI lebih unggul dibandingkan dengan alat pencitra radiologi yang lain, seperti pesawat sinar-X konvensional, ultrasonografi, dan *CT scan* karena dapat menampilkan secara detail anatomi suatu organ berdasarkan kemampuannya yang lebih baik dalam mendeteksi jaringan lunak. Selain itu, MRI tidak menggunakan sinar-X sehingga tidak ada kekhawatiran timbulnya efek biologis, mutasi gen, dan terjadinya keganasan akibat radiasi pengion, di kemudian hari dapat dihindarkan.

Secara spesifik kelebihan MRI dibandingkan dengan pemeriksaan CT Scan adalah: 1. MRI lebih unggul untuk mendeteksi beberapa kelainan pada jaringan lunak seperti otak, sumsum tulang, serta muskuloskeletal. MRI memberikan resolusi yang tinggi dan kemampuan yang lebih baik dibandingkan dengan CT scan dalam untuk mendeteksi lesi-lesi patologis di daerah *white matter*. 2. MRI mampu memberi gambaran detail anatomi dengan lebih jelas. 3. Mampu melakukan pemeriksaan fungsional seperti pemeriksaan difusi, perfusi dan spektroskopi yang tidak dapat dilakukan dengan CT Scan. 4. Mampu membuat gambaran potongan melintang, tegak, dan miring tanpa merubah posisi pasien. 5. MRI tidak menggunakan radiasi pengion.

MRI bersasaran (targeted MRI) sebagai salah satu imejing molekuler

Molekuler imejing adalah karakterisasi dan pengukuran *in vivo* proses biologis pada tingkat molekuler dan seluler dimana teknik imejing ini mengajukan untuk “memprobe” abnormalitas molekuler yang merupakan dasar penyakit dan bukan menggambarkan efek akhir dari perubahan molekuler. Untuk membuat image molekul spesifik *in vivo* beberapa kriteria kunci secara umum harus dipenuhi yaitu (a) ketersediaan probe afinitas tinggi dengan farmakodinamika yang *reasonable* (b) kemampuan probe ini untuk mengatasi hambatan pengiriman biologis (vaskuler, interstitiel, dan membran sel) (c) pemakaian strategi amflipikasi (kimiawi dan biologis) dan (d) ketersediaan teknik imejing yang sensitif, cepat dan beresolusi tinggi. MRI merupakan salah satu modalitas dalam imejing yang paling mungkin “masuk” dalam skenario tersebut melalui penggunaan senyawa pengontras bertarget disertai amplifikasi biologis.

Prinsip kerja MRI adalah interaksi antara gelombang frekuensi radio dan spin inti hidrogen jaringan tubuh ketika dimasukkan ke dalam medan magnet yang kuat. Apabila radio frekuensi dihidupkan (on), dengan frekuensi yang sama dengan atom hidrogen, energi yang dipancarkan akan diserap oleh inti atom hidrogen sehingga terjadi magnetisasi longitudinal dan transversal, dengan perkataan lain terjadi resonansi.

Apabila radio frekuensi dimatikan maka energi yang diserap akan dilepaskan kembali dan inti atom hidrogen yang mengalami resonansi tadi akan kembali kepada keadaan semula atau mengalami relaksasi. Waktu yang diperlukan untuk kembali kepada keadaan semula disebut waktu relaksasi. Waktu untuk kembali kepada keadaan semula longitudinal magnetisasi disebut waktu relaksasi T1. Waktu untuk kembali kepada keadaan semula transversal magnetisasi disebut waktu relaksasi T2.

Kualitas citra MRI ditentukan oleh intensitas sinyal yang dipancarkan oleh jaringan tubuh setelah masuk ke dalam medan magnet. Intensitas sinyal ditentukan oleh berbagai hal yaitu besarnya medan magnet, jumlah atom hidrogen yang ada pada jaringan, apabila jaringan mempunyai atom hidrogen yang banyak maka intensitas sinyal yang dikeluarkan juga kuat. Selain itu intensitas sinyal juga dipengaruhi oleh waktu relaksasi longitudinal T1, dan waktu relaksasi transversal T2.

Kekuatan medan magnet MRI yang biasa dipakai di klinik antara 0,3 sampai 1,5 Tesla. Besarnya medan magnet tersebut sangat memengaruhi hasil pencitraan. Bila medan magnet MRI yang dipakai rendah akan memberikan citra yang kurang baik dan waktu pemeriksaan akan lebih lama serta cakupan pemeriksaan sangat terbatas bila dibandingkan medan magnet yang tinggi.

Senyawa pengontras (*contrast agent*) yang biasa dipakai untuk MRI adalah kompleks dari Gadolinium (Gd) yaitu kompleks senyawa gadolinium dengan asam dietilen triamin pentaasetik (DTPA) dan 1,4,7,10 tetraazasiklododekan (DOTA). Senyawa pengontras Gd-DTPA mempunyai keterbatasan yaitu Gd-DTPA mempunyai berat molekul yang kecil sehingga cepat keluar dari tubuh melalui ginjal/urin dan melalui feses. Lebih jauh senyawa pengontras Gd-DTPA tidak dapat masuk ke dalam sel sasaran sehingga citra yang dihasilkan tidak spesifik, yaitu tidak dapat membedakan dengan jelas suatu kelainan apakah suatu tumor ganas, tumor jinak, atau inflamasi.

Agar mendapatkan pencitraan yang spesifik senyawa pengontras yang biasa dipakai yaitu Gd-DTPA dikonyugasikan dengan antibodi supaya terjadi pengikatan antara antigen reseptor dengan antibodi yang ada pada senyawa pengontras. Untuk memperkuat ikatan senyawa pengontras Gd-DTPA dan antibodi ditambahkan senyawa kimia lain, yaitu dendrimer merupakan senyawa kimia yang secara fisik berbentuk seperti pohon mempunyai banyak cabang-cabang kelompok amino sehingga dapat mengikat kompleks Gd-DTPA yang banyak dan juga dapat mengikat antibodi. Dengan adanya dendrimer ini ikatan senyawa pengontras menjadi suatu senyawa makromolekul sehingga senyawa pengontras tidak cepat ke luar dari tubuh dan mempunyai relaksivitas yang tinggi. Karena mempunyai relaksivitas yang tinggi maka penyangatan citra yang dihasilkan lebih kuat dibandingkan dengan Gd DTPA.

Untuk memperkuat ikatan senyawa pengontras Gd-DTPA dan antibodi ditambahkan dendrimer yang merupakan senyawa kimia yang secara fisik berbentuk seperti pohon mempunyai banyak cabang-cabang kelompok amino sehingga dapat mengikat kompleks Gd-DTPA yang banyak dan juga dapat mengikat antibodi. Dengan adanya dendrimer ini ikatan senyawa pengontras menjadi suatu senyawa makromolekul sehingga senyawa pengontras tidak cepat ke luar dari tubuh dan mempunyai relaksivitas yang tinggi dibandingkan dengan Gd-DTPA. Karena mempunyai relaksivitas yang tinggi maka penyangatan citra yang dihasilkan lebih kuat. Secara populer senyawa pengontras yang bersasaran atau bertarget dengan memakai MRI disebut *targeted MRI*.

Penyangatan citra yang diartikan sebagai peningkatan kualitas citra dari suatu senyawa pengontras harus mempunyai sifat-sifat tertentu supaya dapat dipergunakan dalam klinik. Sifat-sifat yang harus dipunyai senyawa pengontras bersasaran adalah tidak cepat ke luar dari tubuh, afinitas pengikatan (*binding affinity*) yang selektif dan kuat pada sasaran yang diinginkan, sinyal latar belakang yang rendah (*target-to-background ratio* yang tinggi),

sehingga diperoleh penyangatan citra yang kuat, sifat farmakologi yang dapat diterima dan kemudahan untuk produksi dalam jumlah yang banyak.

Senyawa pengontras yang dipertimbangkan untuk mencapai target sel tumor adalah Gd-DTPA yang dihimpun oleh **dendrimer** sebagai *scaffold multivalent* dan sekaligus dapat mengikat antibodi. Dendrimer selain berperan menghimpun kompleks Gd-DTPA dalam jumlah yang banyak, juga membatasi rotasi molekul Gd-DTPA karena konyugasi antara Gd-DTPA dengan jumlah yang banyak dan dendrimer merupakan senyawa makromolekul dan dapat meningkatkan relaksivitas senyawa pengontras sehingga penyangatan citra akan lebih kuat. Antibodi yang terkonyugasi memberikan afinitas pengikatan yang tinggi dengan reseptor yang ada pada sel glioma, dan akhirnya juga memberikan senyawa pengontras yang spesifik terhadap sasaran.

Senyawa pengontras berbasis gadolinium seluruhnya nonspesifik bahkan distribusi dalam tubuh tidak dapat dikatakan homogen karena tidak terakumulasi dalam sel. Begitu juga efektivitasnya dalam meningkatkan kontras hanya berasal dari distribusi dalam aliran darah karena seluruh senyawa pengontras tersebut bersifat hidrofilik, dan masuk ke dalam jaringan interstisial. Senyawa pengontras baru dengan performa yang meningkatkan efektivitas, distribusi dalam darah yang agak lama, dan mencapai target merupakan beberapa properti menggembirakan dari molekul molekul baru yang dikembangkan beberapa tahun terakhir. Kompleks Gd (III) saat ini merupakan objek penelitian intensif sebagai senyawa pengontras untuk MRI. Senyawa pengontras diarahkan kepada pencitraan molekuler yang memungkinkan pencapaian diagnosis dini berdasarkan pengenalan reseptor spesifik pada keadaan patologis. Oleh karena itu kompleks Gd (III) harus memiliki kemampuan mencapai sasaran dengan mengkonjugasikan senyawa pengenalan pada permukaan target. Lebih jauh lagi teknik MRI untuk mengimplikasikan kebutuhan tersebut dengan mengirimkan sejumlah

besar senyawa pengontras ke target agar memperoleh visualisasi yang lebih baik dalam citra yang dihasilkan.

Kesimpulan

MRI dapat menghasilkan gambar tiga dimensi dengan resolusi tinggi yang menggambarkan ciri-ciri morfologi suatu spesimen. Perbedaan kontras pada jaringan lunak bergantung pada perbedaan kandungan air endogenous, waktu relaksasi dan atau karakter difusi dari jaringan yang diamati. Kespesifikan MRI dapat lebih ditingkatkan dengan menambahkan senyawa pengontras (SP) seperti kelat gadolinium yang dapat mencitrakan parameter-parameter hemodinamik yang meliputi *blood perfusion* dan permeabilitas pembuluh darah (*vascular permeability*). Penggunaan senyawa pengontras memungkinkan MRI menjadi salah satu modalitas imejing molekuler. Pengembangan senyawa pengontras terarah untuk MRI (*targeted MRI*) yang diarahkan pada entitas molekul tertentu dapat secara dramatis memperluas rentang penggunaan MRI dengan menggabungkan teknik MRI resolusi tinggi non-invasif dengan lokalisasi target molekul yang spesifik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sutton D. Textbook of radiology and imaging edisi ke-7. London: Churchill Livingstone; 2003
2. Joseph A, Maljian, Rita S, Patel. Selected topic in neuroradiology. Neuroimaging clinics of North America 2001; 11(3):547-67
3. Argyriou AA, Kalofonos HP. Molecularly targeted therapies for malignant gliomas. Mol med 2009;15:115-22
4. Recht LD, Bernstein M. Low-grade gliomas. Neurol Clin. 1995;13(4):847-59
5. Atlas SW. MRI of the brain 3rd ed. Philadelphia: Lippincot Raven; 2004
6. Carpenter EJ, Williams. MRI from basic knowledge to advanced strategies: hardware. Viena: European Radiology; 2000
7. Scott DS, Jolanta FK, Anil KP, Chunyan C, Song Ge, Zhengyi et al. Targeted gadolinium-loaded dendrimer nanoparticle for tumor. Spesific magnetic resonance contrast enhancement. Int J nanomedicine 2008; 3 (2): 201-08

8. Stefan H, Rudrigger P, Waldener W, Herber, Yurgen J, Claus W et al. Intracellular visualization of prostate cancer using magnetic resonance imaging. *Cancer research* 2004; (63): 4766-72
9. Jurasz ASK. Molecular imaging in vivo: An introduction. *Br. J. Radiol.* 2003; 76:98-109
10. Ivanusa T, Beraves K, Cemazar M, Jevtic V, Demsarand F. MRI macromolecular contrast agent as indicator of changed tumour blood flow. *Radiol Oncol* 2001; 35(2):139-47
11. Brindle KM. Molecular imaging using magnetic resonance: new tool for the development of tumour therapy. *Br J Radiol* 2003; 76 supp 1:111-17
12. Jacques V, Desreux JF. New phases contrast agent-targeting MRI. *Current Chemistry* 2002; 221:133-47
13. Weissleder R, Mahmood U. Molecular imaging special review. *Radiology* 2001; 219:318-33
14. Samuel AW, Gregory ML. Nanotechnology for molecular imaging and targeted therapy. *Circulation* 2003; 107:1092-95
15. Artemov D. Molecular magnetic resonance imaging with targeted contrast agents. *Journal of Cellular Biochemistry* 2003; 90:518-24
16. Neeman M, Gilad A, Dafni H, Cohen B. Molecular Imaging of Angiogenesis. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2007; 25:1-12
17. Yang YH, Li YL, Mai-Li, Ye CH, Yan GP, Zhuo RX. Tumor selective macromolecular MRI contrast agent. *J Bioactive Compatible Polymers* 2002; 17:139-51
18. Allen, MJ, Meade, TJ. Synthesis and visualization of a membrane permeable MRI contrast agent *J Biol Inorg Chem* 2003;8:746-50