

PENGAMATAN PENGARUH CYSTEIN PADA HEPAR TIKUS YANG  
DIRADIASI DENGAN SINAR GAMMA(COBALT 60)DENGAN TEH-  
NIK RESONANSI MAGNET NUKLIR PULSA

Oleh : Zainul Kamal;H.Suryanto dan T.Wibowo  
PPBMI BATAN Yogyakarta

Bambang Budiono  
Bag.Histologi FK UGM Yogyakarta

INTISARI

Biotransformasi baik dalam bentuk konjugasi dengan asam glukoronat dan sulfat maupun oksidasi terjadi didalam hepar. Pada hepar yang diradiasi biotransformasi akan terganggu. Derajat gangguan tergantung pada beberapa faktor, antara lain dosis radiasi yang diserap hepar.

Tingkat kerusakan hepar akibat radiasi dapat diamati dengan menentukan  $T_1$  (Selang Relaksasi Spin Kisi Proton).

Tikus percobaan dibagi dalam lima kelompok. Tiga ekor masing masing kelompok diberi 2ml Cystein HCl 2000 ppm, 15 menit sebelum diradiasi pada dosis 250;500;750;1000;1250;1500 dan 1750 rad. Satu kelompok yang tidak diradiasi digunakan sebagai kontrol.

Pada penentuan  $T_1$  dengan tehnik NMR Pulsa menunjukkan bahwa,

1.  $T_1$  kontrol tanpa pemberian Cystein HCl (68,15 mdet.) lebih kecil dari  $T_1$  kontrol dengan pemberian Cystein Cystein HCl (71,74 mdet.).

2.  $T_1$  cuplikan yang diberi Cystein HCl dan diradiasi (69-104 mdet.) lebih besar dari  $T_1$  cuplikan tanpa Cystein HCl yang diradiasi (67,05-98 mdet.)
3. Pada setiap kenaikan dosis radiasi baik yang diberi atau tanpa Cystein HCl harga  $T_1$  selalu lebih besar dari  $T_1$  kontrol, kecuali pada dosis 250 rad.

#### ABSTRACT

Biotransformation either by conjugation with glucuronic acid, sulfuric acid or by oxidation occurred in the liver. In the irradiated liver, biotransformation will be disturbed. The degree of disturbance depends on several factors, especially radiation dose which will be absorbed by the liver.

The degree of radiation induced liver damage can be observed by the determination of  $T_1$  (Spin Lattice Interaction Relaxation Time).

The mice were divided into five groups. Three mice of each group were given with 2ml Cystein HCl of 2000 ppm, 15 minutes before irradiation by doses of 250;500;750;1000;1250;1500 and 1750 rad. One of these five groups which was not irradiated was used as control.

On the determination  $T_1$  value by NMR Pulse it was showed that,

1.  $T_1$  value of without Cystein HCl control was smaller than that of Cystein HCl given control (68,15 mdet. compared to 71,74 msec.)
2.  $T_1$  value of Cystein HCl given irradiated sample was high

gher than that of without Cystein HCl irradiated sample (69-104 msec. compared to 67,05-98 msec.)

3. On each increases of radiation dose, with or without administration of Cystein HCl,  $T_1$  value of sample was that of control, excepts for a dose of 250 rad.

## I. PENDAHULUAN

Meningkatnya kemajuan dan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi dalam bidang farmasi dan kedokteran perlu diikuti dengan usaha-usaha perlindungan serta pemeliharaan hepar. Pada akhir-akhir ini, kenyataan menunjukkan bahwa gangguan fungsi hepar menaikkan angka kematian.

Hepar merupakan salah satu organ tubuh yang berperan penting dalam biotransformasi. Gangguan terhadap fungsi hepar berarti gangguan terhadap biotransformasi. Ada beberapa faktor penyebab gangguan biotransformasi, antara lain virus, obat dan radiasi.

Pada radioterapi sel-sel kanker disekitar hepar, besar kemungkinan hepar ikut teradiasi, mengingat hepar merupakan salah satu organ tubuh yang sensitif terhadap radiasi. Radiasi pada hepar mengakibatkan kerusakan pada hepar. Tingkat kerusakan tergantung pada dosis radiasi yang diserap serta jumlah molekul air yang terdapat didalam sel hepar.

Banyak teknik serta metode dilakukan untuk mengamati kerusakan hepar, antara lain teknik NMR (Nuclear Magnetic Resonance) Pulsa. Dengan teknik NMR Pulsa diperoleh harga  $T_1$ . Harga  $T_1$  yang berbeda menunjukkan tingkat kerusakan hepar. Dengan demikian tingkat kerusakan akibat radiasi dapat ditentukan harga  $T_1$  dengan teknik NMR Pulsa.

Dengan pemberian Cystein HCl, tingkat kerusakan hepar dapat diperbaiki yang ditunjukkan dengan mencegah penurunan harga  $T_1$ .

Apabila obat, misalnya parasetamol masuk kedalam hepar, sebagian besar akan dikonyugasi dengan asam glukoronat dan sulfat, sedangkan sisanya dioksidasi. Metabolit oksidatif yang terbentuk merupakan metabolit antara yang toksis terhadap hepar<sup>(8)</sup>. Di dalam hepar yang berfungsi normal, metabolit antara tersebut akan membentuk senyawa kompleks dengan glutathio hepar membentuk metabolit antara yang tidak toksis<sup>(11)</sup>. Akan tetapi bila glutathio hepar ditekan hingga 70% atau lebih, maka tidak terjadi senyawa kompleks<sup>(8)</sup>. Keadaan seperti ini dapat diatasi dengan pemberian senyawa sulphydril, misalnya Cysteamin<sup>(11)</sup> yang mampu mereduksi pembentukan metabolit antara yang toksis atau Na Asetil Cystein<sup>(4)</sup> yang dapat mempercepat pembentukan glutathion hepar.

Selain karena obat, gangguan hepar dapat pula disebabkan oleh virus. Virus terhadap hepar dapat menyebabkan radang yang disebut Hepatitis Virus Akuta.

Sensitivitas hepar terhadap radiasi tergantung pada beberapa faktor, antara lain dosis radiasi yang diserap, jumlah molekul air serta diet<sup>(12)</sup>. Di dalam hepar terdapat sejumlah besar molekul air serta sejumlah kecil garam yang terlarut dalam air.

Air mempunyai arti sangat penting, karena banyak proses fisiologi dan reaksi kimia didalam sistim kehidupan berada dalam media air. Fungsi utama air adalah<sup>(2)</sup>,

1. sebagai pelarut
2. sebagai alat transportasi
3. sebagai pengatur suhu
4. sebagai pengatur kesetimbangan elektrolit

Dari sejumlah molekul air yang terdapat didalam hepar (70-75%

lebih kurang 95% berada dalam keadaan bebas dan digunakan sebagai media aktifitas metabolisme sel, sedang yang 5% terikat membentuk ikatan hidrogen dengan protein, nukleat<sup>(2)</sup>.

Garam garam yang terlarut dalam air sel hepar mudah membentuk ion. Ion ion ini penting untuk mempertahankan tekanan osmose dan pH didalam sel. Bila konsentrasi ion didalam sel bertambah, tekanan osmose akan meningkat sehinggalah air yang masuk lebih banyak<sup>(2)</sup>.

Teknik NMR Pulsa merupakan teknik yang berdasarkan penyerapan tenaga radiofrekuensi medan magnet osilasi oleh inti cuplikan yang mempunyai momen magnet dan berada dibawah pengaruh medan magnet homogen  $B$  yang dipasang tegak lurus terhadap medan magnet osilasi  $B_1$ <sup>(13)</sup>.

Dalam bidang biologi, yang berperan penting adalah inti atom H. Inti atom selain mempunyai impuls putar lintasan, spin inti juga mempunyai momen magnet  $\mu$ <sup>(1)</sup>. Apabila inti atom H diberi medan magnet  $\vec{B}_0$ , maka inti atom/spin-spin cenderung mengarahkan diri sesuai arah medan magnet. Karena inti juga berputar pada sumbunya, maka terjadilah presesi disekitar arah medan magnet. Frekuensi presesi tergantung pada kekuatan medan magnet<sup>(13)</sup>. Jika medan magnet osilasi  $\vec{B}_1$  dipasang tegak lurus dengan  $\vec{B}_0$  dengan frekuensi yang sesuai dengan selisih tingkat tenaga proton, maka akan terjadi perubahan arah. Dalam keadaan ini, spin-spin inti cenderung untuk segera kembali pada kesetimbangan termal semula sambil melepaskan tenaga kekisi sekitarnya. Pencapaian keadaan setimbang termal kembali merupakan tetapan waktu yang disebut  $T_1$ <sup>(4)</sup>.

## II. CARA KERJA

1. Tikus percobaan jenis LMR, jenis jantan, usia 2 bulan

dengan berat rata rata 100 gram dibagi dalam 8 kelompok.

Masing kelompok terdiri 5 ekor. Satu kelompok sebagai kontrol ( tidak diradiasi ).

2. Tiga ekor masing kelompok diberi Cystein HCl 2000 ppm, 15 menit sebelum diradiasi.
3. Tujuh kelompok yang lain diradiasi dengan dosis 250;500; 750;1000;1250;1500 dan 1750 rad.
4. Semua tikus dianestesi dengan eter, diseksi dan diambil hepar.
5. Hepar masing kelompok dimasukkan dalam tabung gelas yang berdiameter 10 mm.
6. Probe NMR yang terletak dalam medan magnet diset pada keadaan resonansi
7. Tabung gelas yang berisi cuplikan diletakkan pada probe NMR.
8. Medan osilasi R-F dihidupkan sejenak dan lalu dimatikan hingga diperoleh sinyal Peluruhan Induksi Bebas(PIB). Sinyal lalu diproses dengan peralatan elektronik.
9. Diberi deretan pulsa  $180^\circ - \tau - 90^\circ$ . Dengan merubah ubah harga  $\tau$  akan diperoleh sinyal PIB yang berbeda pula hingga diperoleh data  $\tau$  Vs  $m_\tau$ . Dengan rumus  $m_\tau = m_0 (1 - 2 \exp. - \tau/T_1)$  dapat dihitung harga  $T_1$ .

### III. HASIL PENGAMATAN DAN PEMBAHASAN

Menurut Hari Suryanto dkk<sup>(4)</sup> kecepatan untuk kembali pada kesetimbangan termal semula dipengaruhi oleh sifat bahan cuplikan, apakah spin-spin berinteraksi kuat atau lemah dengan kisi disekitarnya. Untuk membuktikan kebenaran pernyataan tersebut, maka oleh Tobing<sup>(13)</sup> berdasarkan data data penelitian yang didapat meny-

takan bahwa harga  $T_1$  dipengaruhi oleh kekentalan. Pada cuplikan yang lebih kental, terjadi pembatasan gerakan proton hingga jumlah torsi momen magnet berkurang. Hal ini menyebabkan kenaikan laju pembuangan tenaga tersimpan dari spin kekisi. Sedangkan Damadian (yang dikutip oleh Agus Suatmaji<sup>(1)</sup>) berpendapat bahwa harga  $T_1$  tergantung pada jumlah molekul air. Pendapat ini berdasar penelitian Damadian pada penentuan  $T_1$  sel sel kanker.

Menurut Damadian, kankerisasi sel terjadi karena proses penyerapan molekul air dari luar kedalam sel. Hal ini sesuai dengan data yang diperoleh Damadian yang dikutip oleh Agus Suatmaji<sup>(1)</sup> bahwa  $T_1$  sel kanker lebih besar dari  $T_1$  sel normal.

Agus Suatmaji<sup>(1)</sup> menjelaskan lebih lanjut (gb.2) apabila hepar tikus disimpan selama 24 jam, terjadi penurunan harga  $T_1$  sampai waktu tertentu, kemudian harga  $T_1$  relatif tetap untuk waktu selanjutnya. Apabila dikaitkan dengan pendapat Damadian maupun Tobing<sup>(13)</sup> maka proses penurunan harga  $T_1$  disebabkan menyusutnya jumlah molekul air sampai batas tertentu. Akan tetapi bila kejadian ini diikuti dengan pemberian Cystein HCl maka dari gb.1 menunjukkan bahwa penurunan harga  $T_1$  dapat dikurangi. Apabila dikaitkan dengan teori membran sel<sup>(2)</sup> maka pemberian Cystein HCl sebagai senyawa sulphydril dapat memperbaiki fungsi membran. Menurut<sup>(2)</sup> membran sel merupakan lapisan trilaminar yang disusun oleh lipid dan protein. Bahkan dari gb.1, lebih lanjut dapat diperoleh informasi, bahwa apabila disamping pemberian Cystein HCl juga diradiasi maka terjadi kenaikan harga  $T_1$ , bahkan melebihi kontrol. Mekanisme ini merupakan dasar pernyataan Hazlewood dan Coon<sup>(14)</sup> yang dikutip oleh Agus Suatmaji<sup>(1)</sup> bahwa kenaikan harga  $T_1$  disebabkan oleh mobilitas air sel.

Dengan demikian dalam interaksi radiasi dengan materi sel, proses penyusutan jumlah molekul air sel diikuti dengan meningkatnya mobilitas molekul air serta radikal/senyawa hidrogen yang terbentuk pada radiasi air sel.

Cystein sebagai senyawa sulfurhidrid dapat digunakan sebagai terapi radiasi. Telah dibuktikan oleh Zainul Kamal dkk<sup>(14,15)</sup> bahwa peranan Cystein sebagai terapi radiasi dikarenakan pada interaksi radiasi dengan Cystein terjadi konversi struktur Cystein menjadi Cystin. Apabila ditinjau dari struktur, maka konversi yang terjadi berprinsip pada polimerisasi dari gugus S-H menjadi gugus S-S.

Menurut I. Ya. Slomon<sup>(6)</sup> polimerisasi dapat menaikkan harga  $T_1$ . Dengan demikian dapat diduga bahwa pada perlakuan serentak pemberian Cystein HCl dan radiasi, kenaikan harga  $T_1$  selain disebabkan penyusutan jumlah molekul air, kenaikan mobilitas molekul air, pembentukan radikal/senyawa H, juga karena proses polimerisasi.

#### IV. KESIMPULAN

1. Menurut Cystein HCl mampu memperbaiki fungsi membran sel maka Cystein HCl dapat mempercepat kenaikan harga  $T_1$ .
2. Pada interaksi radiasi dengan materi sel, proses penyusutan jumlah molekul air sel diikuti dengan meningkatnya mobilitas molekul air sesuai dengan kenaikan harga  $T_1$ .



ACUAN.

1. Agus. Suatmadji..., PENGARUH PROSES PEMBUSUKAN TERHADAP SELANG RELAKSASI SPIN KISI PROTON( $T_1$ ) HEPAR TIKUS., Disajikan pada Kongres Nasional II dan Seminar Nasional IV PERHIBI., 8-11 Agustus 1982 di Bandung.
2. Anonim., BIOLOGI SEL., Bahan Kuliah Pasca Sarjana Ilmu Kedokteran Dasar., FKUI., Jakarta.
3. Goldberg, D.M., DIAGNOSIS OF INFECTIONS HEPATITIS IN GENERAL PRACTICE., Lancet II., 1971.
4. Hari Suryanto dkk., PENENTUAN SELANG RELAKSASI SPIN KISI PROTON( $T_1$ ) PADA BERBAGAI JARINGAN TIKUS NORMAL DENGAN TENIK NMR PULSA., Disajikan pada Lokakarya Kimia dan Teknologi Permurnian Bahan Nuklir dan Pertemuan Ilmiah Bahan Murni, Fisika Reaktor dan Instrumentasi., 24-27 Maret 1982 di Yogyakarta.
5. Iber, F.L., HEPATITIS IN PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE., edited by Harrison., 5th edition., Mc GrawHill Book Co., 1966.
6. I. Ya. Slomon and A.N. Lyubinov., THE NMR OF POLYMERS., Plenum Press., New York., 1970.
7. Jefries, G.H., DISEASE OF THE HEPATITIS SYSTEM IN CECIL., Textbook of Medicine., edited by Beeson. P.B., Mc Dermott, W., 13th ed., W.B. Saunders Co., Philadelphia., 1970.
8. Mitchell, J.R., et.al., ACETAMINOPHEN INDUCED HEPATIC INJURY., PROTECTIVE ROLE OF GLUTATHION IN MAN AND RATIONAL FOR THERAPY., Clin. Pharmacol. and Ther. 16, 1974.
9. Robbins, S.L., TEXTBOOK OF PATHOLOGY WITH CLINICAL APPLICATION., 2nd ed., W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1966.
10. Sherlock, S., DISEASE OF THE LIVER AND BILIARY SYSTEM., 4th ed., Blackwell Scientific Publication, Oxford & Edinburg, 1970.
11. Teoh, P.C., LIVER FAILURE FROM PARACETAMOL OVERDOSE., Medical Progress, June 1982, Vol. 9, No. 6
12. Thomson et.al., ORGAN AND ORGANISM RESPONSE., Radiation Biology and Medicine., Addison Wesley Publishing Company Inc., Massachusetts, 1958.
13. Tobing, A.D., PENGUKURAN BEBERAPA BESARAN IRPI SERTA METODE PENGUKURAN SELANG RELAKSASI SPIN KISI ( $T_1$ )., Skripsi, Jurusan Fisika FIA USU, Medan, 1982.

14. Zainul Kamal dan Soedyartomo., ANALISA CYSTEIN DENGAN CARA PO  
LARGRAFI DAN SPEKTROFOTOMETRI TAMPAK.,Majalah Kedokteran  
Sebelas Maret.,No 7 Th II.,FK UNS, Surakarta, 1982.
15. Zainul Kamal dan Soedyartomo., KONVERSI SH-SS, PRINSIP RADIO  
SENSITIPITAS., Medika., Jakarta, 1982.

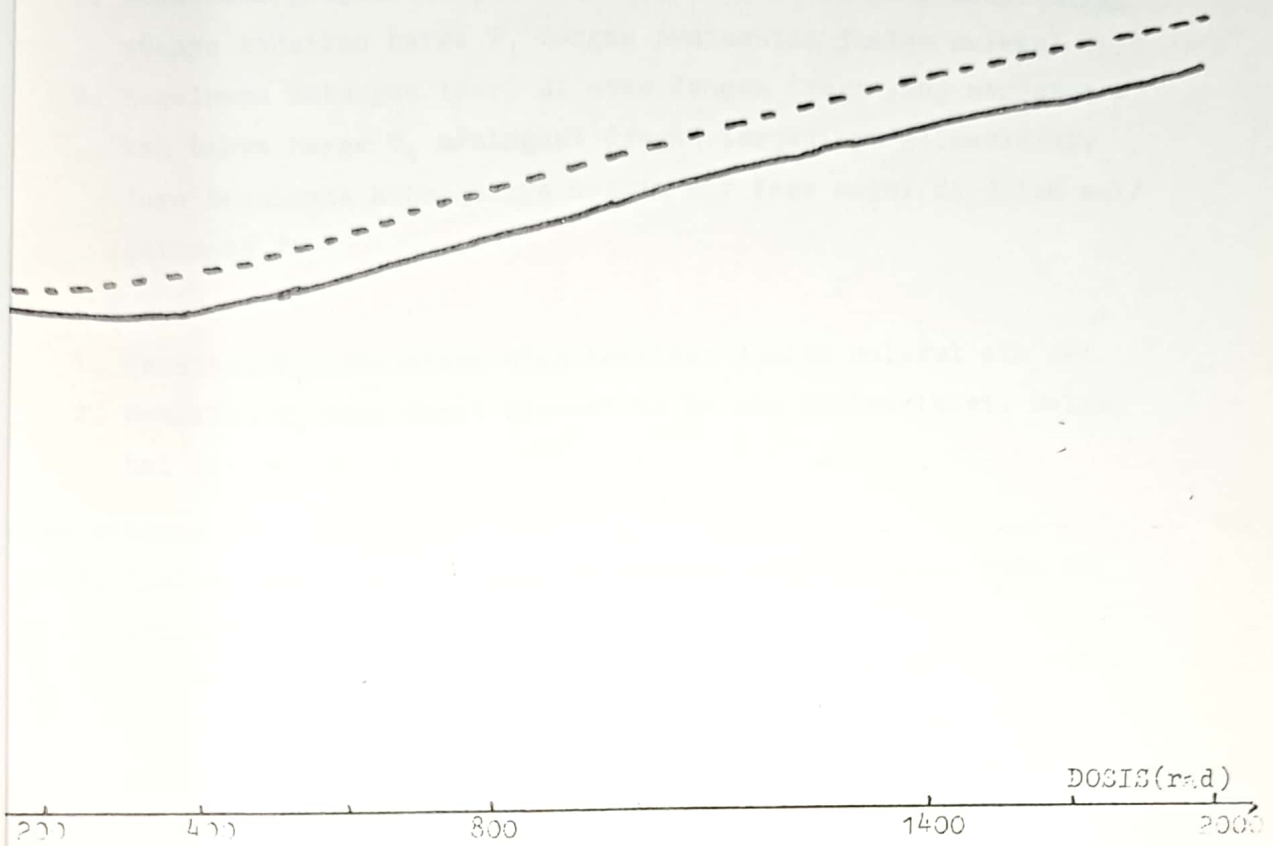
KETERANGAN GAMBAR.

Gambar 1. perubahan harga  $T_1$  pada variasi dosis radiasi

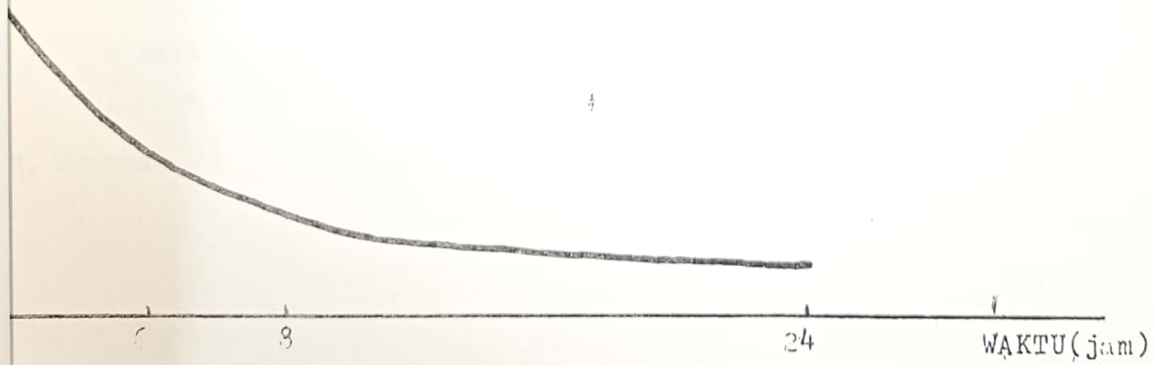
Gambar 2. perubahan harga  $T_4$  terhadap waktu penyimpanan.

ik)

----- : dengan penambahan Cystein HCl  
————— : tanpa penambahan Cystein HCl



etik)



## TANYA JAWAB, SARAN dan RALAT

Agus Suatmadji :

1. Bagaimana penjelasan pembicara tentang teori yang menyebutkan adanya kenaikan harga  $T_1$  dengan penyusutan jumlah molekul air?
2. Bagaimana hubungan teori di atas dengan teori yang menyebutkan bahwa harga  $T_1$  meningkat dengan terjadinya polimerisasi; juga bagaimana hubungannya dengan air fase mayor di dalam sel/jaringan ?

Zainul Kamal :

1. Kenaikan  $T_1$  disebabkan oleh kenaikan jumlah molekul air sel.
2. Kenaikan  $T_1$  juga dapat disebabkan karena polimerisasi. Dalam hal ini polimerisasi sistein menjadi sistin.

Kunto Wiharto :

1. Apakah pembicara juga memperhitungkan pengaruh eter pada sel tikus ?
2. a. Mengapa pembicara menggunakan variasi dosis 250 s/d 1750 - rad ?  
b. Mengapa pada dosis 250 rad tak ada perbedaan antara  $T_1$  pada yang diberi sistein dengan  $T_1$  kelompok tanpa sistein ?
3. Apakah pembicara telah melakukan uji statistik untuk membuktikan bahwa perbedaan hasil-hasil yang diperoleh pada tiap-tiap kelompok secara statistik punya arti penting ?

Zainuk Kamal :

1. Tidak .
2. Penggunaan variasi dosis radiasi dari 250 sampai 1750 rad dimaksudkan untuk mencari dan mendapatkan dosis radiasi, di mana pada rentang dosis tersebut diduga terjadi gangguan fungsi hepar yang maksimal. Tingkat besar dan kecil gangguan fungsi hepar dinyatakan dengan  $T_1$  sebagai hasil pengamatan dengan Teknik Resonansi Magnit Nuklit Pulsa.  
b) Pada dosis 250 rad efektivitas sistein belum nampak.
3. Bisa dilakukan mengingat data yang memungkinkan.

H. Muryono :

1. Mohon dijelaskan bagaimana teknik pelaksanaan penyinaran hepar dengan Co-60 dan dengan NMR.

Zainul Kamal :

1. Teknik radiasi dilakukan secara "whole body". Teknik NMR lihat pada cara kerja (halaman D3-5 - D3-6)

Gogot Suyitno :

1. Mengingat judul terpusat pada organ hepar, mohon dijelaskan teknik irradiasi yang digunakan.

Zainul Kamal :

1. Teknik "whole body irradiation". Terima kasih atas komentar mengenai adanya kemungkinan organ lain yang terkena.