

## EFEK SUBSTAN PROTEKTIF SISTEIN DAN AMPISILIN TERHADAP KANDUNGAN GLUKOSA DARAH TIKUS SEHAT DAN DIIRADIASI GAMMA )

Siti Nurhayati\*, M. Syaifudin\*, Yanti Lusiyanti\*, dan Masnelly L\*.

\*Pusat Standardisasi dan Penelitian keselamatan Radiasi, BATAN

### ABSTRAK

**EFEK SUBSTAN PROTEKTIF SISTEIN DAN AMPISILIN TERHADAP KANDUNGAN GLUKOSA DARAH TIKUS SEHAT DAN DIIRADIASI GAMMA.** Penelitian pengaruh kombinasi sistein dan ampisilin pada kandungan glukosa darah tikus diiradiasi telah dilakukan. Enam puluh ekor tikus dengan berat badan  $\pm 144,0$  g dan umur  $\pm 3$  bulan dibagi menjadi dua kelompok, kelompok pertama disuntik secara intramuskular dengan aquabides steril 1,2 ml/ekor, dan kelompok kedua disuntik dengan l-sistein 100 mg/ekor. Sehari ( $\pm 24$  jam) kemudian, setiap kelompok dibagi menjadi lima sub-kelompok, masing-masing diiradiasi gamma dengan dosis 0 (kontrol), 2, 4, 6, dan 8 Gy. Untuk kelompok kedua, sesaat setelah diiradiasi, disuntik dengan ampisilin 4 mg/ekor dan diulang setiap tiga hari sampai hari ke 15 pasca iradiasi. Kandungan glukosa darah diamati secara spektrofotometri pada 1, 7, 14, 21, 30 dan 40 hari pasca iradiasi. Hasil pengamatan menunjukkan bahwa kandungan glukosa darah tikus diiradiasi 2 Gy, mulai bertambah tinggi pada hari ke - 7 dan mencapai puncak pada hari ke - 14 pasca iradiasi. Dosis iradiasi lebih besar dari 2 Gy menyebabkan kenaikan kandungan glukosa darah mulai pada satu hari pasca iradiasi. Untuk tikus diiradiasi dosis 2 dan 4 Gy, pada hari pertama pengamatan, sistein dan ampisilin efektif mempertahankan kandungan glukosa darah tetap dalam batas-batas normal, sedangkan untuk tikus diiradiasi dosis 6 dan 8 Gy, efektivitasnya mulai terlihat pada hari ke - 7 - 14 pasca iradiasi.

### ABSTRACT

**THE EFFECT OF PROTECTIVE SUBSTANCES OF CYSTEINE AND AMPICILLIN ON THE BLOOD GLUCOSE CONTENT OF HEALTH AND IRRADIATED RATS.** A study on the effects of l-cysteine and ampicillin combined on blood glucose content of white rat exposed to Co-60 gamma rays has been done. Sixty male white rats of  $\pm 3$  months of age and of  $\pm 144$  g of body weight were divided into 2 groups each of which was injected with 1.2 ml of sterile aquabidest (control) and 100 mg cysteine per rat, respectively. On the next day ( $\pm 24$  hours after), each group was divided into 6 sub-groups according to the absorbed dose per rat of the gamma irradiation given to the sub-group which were of 0, 2, 4, 6, and 8 Gy, respectively. Ampicillin was administered intramuscularly at a dose of 4 mg/rat to all of cysteine injected rats and at 3-day intervals up to day 15. The glucose contents in blood serum were determined spectrophotometrically on days 1, 7, 14, 21, 30, and 40 post irradiation. It was found that irradiation dose of 2 Gy caused an increase of glucose content beginning at day 7 and reaching its peak on day 14 post irradiation and doses greater than 2 Gy caused the elevation of the blood glucose content on day 1 post irradiation. It was seen that for rat irradiated 2 and 4 Gy, cysteine and ampicillin were effective to maintain the glucose content within the normal ranges, whereas for rat irradiated at doses of 6 and 8 Gy, that of effectivity was seen from day 7 to day 14.

### PENDAHULUAN

Radiasi telah diketahui dapat menyebabkan perubahan bagian dalam tubuh organisme sehingga pengaturan/penyesuaian oleh organisme terhadap perubahan itu akan terjadi. Penyesuaian itu sangat bermanfaat terhadap kelangsungan hidup dan akan bergantung pada efektifitas mekanisme fisiologis dalam tubuh dapat beradaptasi. Kapasitas adaptif dari organisme juga dibatasi oleh beberapa faktor, termasuk sejumlah hormon yang bermanfaat (1). Salah satu mekanisme yang dicoba untuk diubah, misalnya dengan memberikan senyawa tiol, yakni molekul yang mengandung gugus sulfhidril (SH). Ini dapat bervariasi dari asam amino sederhana seperti sistein dan

metionin, dan protein yang mengandung asam amino, sampai kompleks ester tiol lipid seperti leukotriena dan agensia radioprotektif xenobiotik. Gugus SH ikut berperan dalam *radical scavenging*, detoksifikasi kimia, dan proses oksidasi/ reduksi lain dalam sel. Fungsi biologiknya dipengaruhi sejumlah faktor, seperti kemampuan prekursor dan tahap pembelahan sel (2).

Pemberian agensia radioprotektif dimaksudkan agar dapat mengubah/menggeser lingkup dosis yang menyebabkan terjadinya sindrom radiasi baik pada saluran pencernaan maupun dalam jaringan hemopoitik. Sekalipun demikian, WALDEN (2) menyatakan bahwa tidak ada agensia radioprotektif yang cukup aman untuk pemakaian di masyarakat seperti

yang telah dibuktikan oleh Badan Pengawasan Obat dan Makanan Amerika. Efektivitas substan pelindung bergantung pada kemampuannya mereduksi tekanan oksigen pada waktu iradiasi atau kemampuan meng-halangi reaksi rantai radikal bebas. Senyawa yang dapat bersifat demikian antara lain adalah sistein dan senyawa-senyawa glutation lainnya (2).

Selama beberapa tahun terakhir, Bidang Kaji Efek Radiasi, PSPKR, BATAN telah mengembangkan penelitian untuk mempelajari kemampuan dan menentukan beberapa macam radioprotektor, terutama senyawa-senyawa tiol, yang efektif dalam menekan efek-efek radiasi. Senyawa-senyawa alternatif (dengan dosis seperti tercantum pada beberapa literatur) diuji dengan cara disuntikkan beberapa waktu sebelum hewan dikenai paparan variasi dosis radiasi. Salah satu contoh, SYAIFUDIN dkk (3) telah mempelajari pengaruh pemberian dua macam radioprotektor, dimetilsulfoksida (DMSO) dan l-sistein, terhadap kandungan glukosa darah tikus yang diiradiasi dengan berbagai dosis. Kombinasi DMSO dan sistein efektif mencegah kenaikan kandungan glukosa darah tikus diiradiasi sampai variasi dosis 6 Gy. WA'ID dkk (4) telah membuktikan keandalan antibiotika ampisilin dalam memperpanjang masa hidup hewan diiradiasi yang mampu menekan efek-efek radiasi. Di samping itu, penggunaan antibiotik untuk membasmi infeksi akibat radiasi telah lama dikenal. Aureomisin misalnya, mampu memperpanjang waktu hidup hewan terkena paparan radiasi 5 - 7 hari sebelum akhirnya mati karena pendarahan. Dari percobaan, diketahui antibiotik efektif menurunkan kematian akibat radiasi pada spesies yang sangat mudah mengalami kerusakan saluran pencernaan dan serangan bakteri usus (2). Berdasarkan hal tersebut, akan dilakukan penelitian untuk mempelajari kemampuan kombinasi sistein dan ampisilin dalam menekan efek-efek radiasi sinar gamma pada tikus dengan mengamati kandungan glukosa dalam darahnya.

## BAHAN DAN METODA

Berikut ini adalah prosedur untuk sekali ulangan. (a) Sebanyak 60 ekor tikus berumur  $\pm 3$  bulan dan berat tubuh  $\pm 144$  gram diperoleh dari Bagian Gizi, Puslitbang Penyakit Tidak Menular Depkes, dan telah dipelihara  $\pm 2$  minggu untuk penyesuaian (b). Tikus dibagi menjadi dua kelompok sama banyak. Pertama disuntik intramuskular pada otot paha belakang dengan akuabides steril 1,4 ml (kontrol), dan kedua, disuntik dengan sistein 100 mg (dilarut-

kan dalam 1 ml akuabides steril) per ekor. (c). Setelah disuntik, sehari ( $\pm 24$  jam) kemudian tiap kelompok di bagi lagi menjadi 5 sub kelompok, masing-masing diiradiasi seluruh tubuh dengan pesawat Gamma cell-220 dosis 0 (kontrol), 2, 4, 6, dan 8 Gy. Beberapa saat ( $\pm 30$  menit) kemudian, untuk kelompok kedua, semua disuntik dengan ampisilin 4,0 mg (dilarutkan dalam 1 ml akuabides steril) per ekor dan diteruskan secara berselang setiap tiga hari sampai hari ke 15 pasca iradiasi. Jadi dosis ampisilin yang diterima tikus untuk pengamatan hari ke 21, 30 dan 40 adalah  $6 \times 4 \text{ mg} = 24 \text{ mg/ekor}$ . Pada hari ke 1, 7, 14, 21, 30, dan 40 pasca iradasi, tikus dibedah untuk diambil darahnya dan ditentukan kandungan glukosa dalam serum secara spektrofotometri sesuai dengan prosedur pada Kit Merck nomor 14365. Setelah prosedur di atas diulang sebanyak tiga kali, variansi terhadap data kandungan glukosa darah dianalisis dengan terlebih dahulu mentransformasikan data ke dalam bentuk "log x". Jadi data yang diperoleh adalah berdasarkan variasi dosis iradiasi (t1), variasi diberi radioprotektor + antibiotika dan tidak (t2), serta variasi hari pengamatan (t3).

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pengamatan kandungan glukosa darah tikus, baik untuk tikus tidak disuntik dengan sistein dan ampisilin (a) maupun yang disuntik (b) dan diiradiasi, disajikan pada Tabel 1 dan Gambar 1. Dalam Gambar 1 terlihat, bahwa untuk tikus kontrol (a), kandungan glukosanya relatif konstan, yakni tetap dalam batas-batas normal. Untuk tikus disuntik sistein dan ampisilin (b) dan tidak diiradiasi, terjadi kenaikan kandungan glukosa darah pada hari ke- 7 pasca iradiasi. Hal ini mungkin disebabkan karena adanya gangguan oleh adanya senyawa asing, yakni radioprotektor dan antibiotika terhadap keseimbangan glukosa. Namun demikian, kenaikan itu tidak begitu tinggi dan tidak berlangsung lama. Kemungkinan lain adalah bahwa tikus mengkonsumsi karbohidrat yang menyebabkan naiknya kandungan glukosa. Tikus tidak disuntik sistein dan ampisilin (a) dan diiradiasi 2 Gy, kandungan glukosanya bertambah cukup tinggi sampai mencapai puncaknya pada hari ke- 14 pasca iradiasi yang kemudian menurun kembali menuju ke tingkat normal. Penyuntikan sistein dan ampisilin menyebabkan kandungan glukosa darah tikus (b) tetap dalam lingkup normal meskipun ada kenaikan sedikit pada hari ke 14 dan 21 pasca iradiasi. Ini berarti penyuntikan sistein dan ampisilin efektif menghin-

darkan terjadinya kenaikan kandungan glukosa darah oleh radiasi. Dalam Animateur de Laboratoire (7) disebutkan, bahwa kadar glukosa darah tikus wistar jantan berumur 10 minggu ( $\pm 2,5$  bulan) adalah  $109 \pm 14$  mg/100 ml. Pemaparan dosis iradiasi lebih tinggi dari 2 Gy menyebabkan kenaikan kandungan glukosa darah tikus yang tidak disuntik sistein dan ampisilin sudah terjadi pada satu hari setelah terkena paparan dan ini berlangsung sampai hari ke 14. Efektivitas sistein dan ampisilin terlihat nyata pada tikus yang diiradiasi dosis 4 Gy. Pada iradiasi dosis 6 dan 8 Gy, efektivitas kombinasi sistein dan ampisilin baru terlihat pada hari ke 7 - 14. Dalam literatur dinyatakan, bahwa meskipun disuntik sistein dan ampisilin, kenaikan kandungan glukosa tetap akan terjadi pada satu hari pasca iradiasi. Untuk tikus tidak disuntik sistein dan ampisilin (a), kenaikan kandungan glukosa mulai berlangsung pada satu hari dan terus bertambah sampai pada 7 hari pasca iradiasi, yang disusul, dengan penurunan pada hari-hari berikutnya. Dari sini diketahui bahwa glukosa darah cukup cepat terpengaruh oleh radiasi yang sesuai dengan teori bahwa jaringan hemopoetik sangat radiosensitif dimana dengan dosis terendah 0,25 Gy, jaringan sudah dapat terpengaruh (1). Efektivitas sistein dan ampisilin juga terlihat dalam memperpanjang masa hidup tikus diiradiasi dosis 8 Gy. Kematian tikus tidak disuntik sistein dan ampisilin terjadi lebih awal ( $\pm 1$  minggu) daripada tikus disuntik sistein dan ampisilin, demikian halnya dengan tikus yang diiradiasi gamma. Hal ini dapat saja terjadi karena seperti telah disebutkan oleh GEORGE dan KURT (dalam 6), bahwa pada hewan percobaan dengan radiasi tertentu, setelah gambaran laboratorium dan tanda-tanda kerusakan saluran pencernaan kembali pulih, ternyata hewan tersebut tidak lama mati mendahului hewan yang tidak diiradiasi. Bila dilihat perubahan-perubahan pada jaringannya, ternyata terdapat kelainan seperti menurunnya jumlah sel-sel dasar, menurunnya jumlah pipa-pipa pembuluh darah halus, dan meningkatnya jaringan-jaringan ikat. Selain itu, pemendekan umur secara tidak langsung dapat pula terjadi karena sifat radiasi yang karsinogenik (penumbuh kanker). Dari percobaan, ternyata ada dosis tertentu yang bisa meningkatkan timbulnya kanker tetapi apabila dosis tersebut dilampaui, justru kejadian kanker itu menurun (karena disini efek daya bunuh radiasi lebih besar daripada efek penumbuh kanker) (6, 8). Hasil uji analisis variansi terhadap kandungan glukosa menunjukkan, bahwa antar - dosis iradiasi (t1), antar - disuntik sistein+ampisilin dan tidak (t2), dan antar hari pengamatan (t3), semuanya tidak ber-

beda nyata ( $P < 0,01$ ). Secara statistik, ini berarti variasi dosis iradiasi sampai 8 Gy tidak menyebabkan perubahan yang nyata terhadap kandungan glukosa darah. Penyuntikan sistein dan ampisilin juga tidak berpengaruh nyata terhadap kandungan glukosa. Demikian halnya pada setiap hari pengamatan sampai hari ke - 30, kandungan glukosa tidak ada perbedaan nyata.

## KESIMPULAN

Kesimpulan yang dapat diperoleh dari penelitian ini adalah bahwa kandungan glukosa darah tikus diiradiasi 2 Gy mulai meningkat pada hari ketujuh dan mencapai puncaknya pada hari ke - 14 pasca iradiasi. Dosis iradiasi lebih besar dari 2 Gy menyebabkan kenaikan kandungan glukosa darah mulai pada satu hari pasca iradiasi. Sistein 100 mg dan ampisilin 4 mg yang disuntikkan secara intramuskular dan berulang, mulai hari ke-1, secara tidak nyata efektif mempertahankan kandungan glukosa darah tikus diiradiasi dosis 2 dan 4 Gy tetap dalam batas-batas normal, sedang untuk tikus diiradiasi dosis 6 dan 8 Gy, efektivitasnya baru teramati pada hari ke - 7 - 14.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Pada kesempatan ini kami menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Saudara Syaman Thalib (Staf Bid. KER, PSPKR), Prayitno (Staf Bid. Proses Radiasi PAIR), Saudari Kasirah (Staf Bid. IKR, PSPKR), dan pihak lain yang turut membantu penelitian ini.

## DAFTAR ACUAN

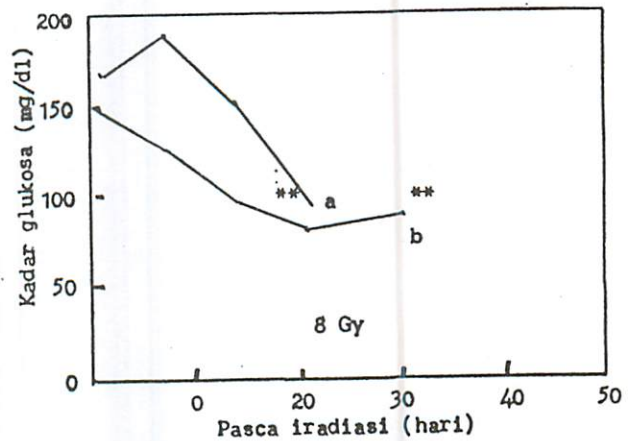
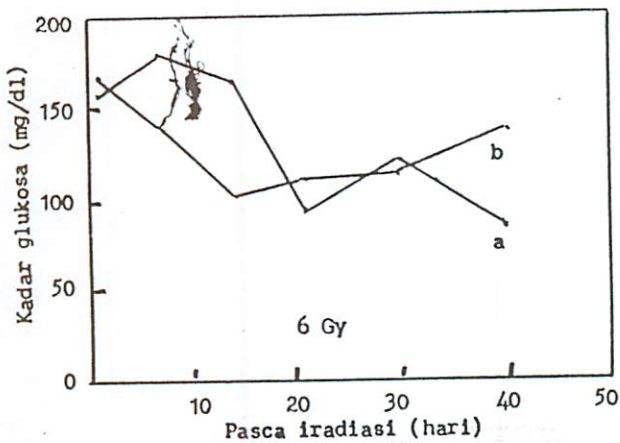
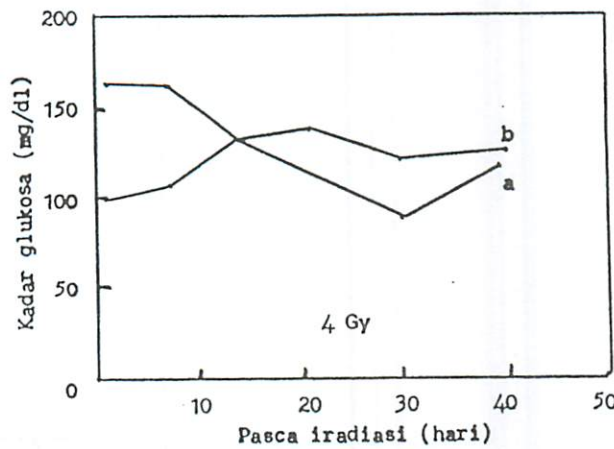
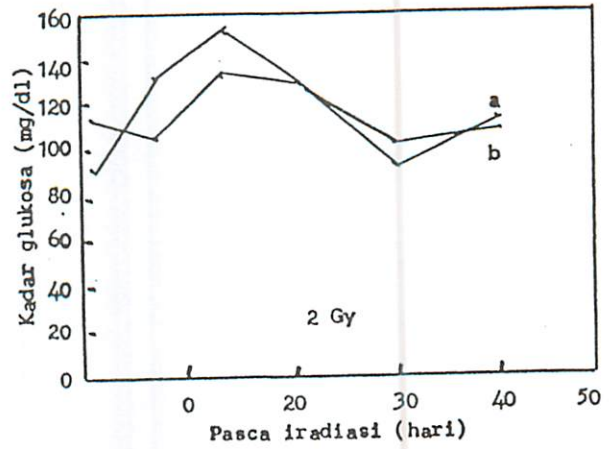
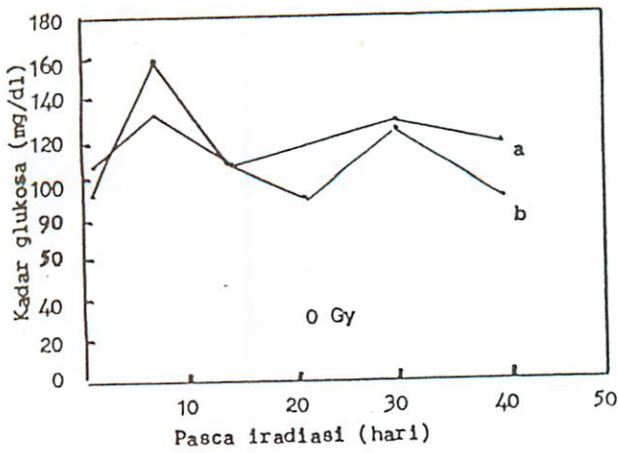
1. ALABUKHA, V.S., Chemical Protection of the Body Against Ionizing Radiation, Pergamon Press, Oxford, (1963),
2. WALDEN, T.L. and FARZANEH, N.K., Biochemistry of Ionizing Radiation, Raven Press, Inc., New York, (1990).
3. SYAIFUDIN, M, LUSIYANTI, Y. dan RAHARDJO, T., "Perubahan glukosa darah tikus putih yang diberi DMSO dan cystein akibat paparan sinar gamma," Pertemuan dan Presentasi Ilmiah Penelitian Dasar Ilmu Pengetahuan dan Teknologi Nuklir, PPNY BATAN, Yogyakarta, 28-30 April (1992)

4. WA'ID, A., INDRAWATI, I., dan SYAIFU-DIN, M., "Lekopenia dan Daya Tahan Hidup Tikus Putih yang Diiradiasi Terbagi dan Diberi Ampisilin dengan dan tanpa DMSO, Seminar Reaktor Nuklir dalam Penelitian Sains dan Teknologi Menuju Era Tinggal Landas, Bandung, 8-10 Oktober 1991.
5. ORD, M.G. and STOCKEN, L.A., Biochemical Aspects of the Radiation Syndrome, Department of Biochemistry, Oxford University, England, (1953).
6. GEORGE, B.G. and KURT, I.A., Radiation Biochemistry Vol. 2, ACD Press, New York, 1970.
7. ANONIM, Anemaux de Laboratoire, Iffa Credo, Perancis, (1985)
8. STREFFER, C., "Biochemical post irradiation changes and Radiation indicators : Biochemical Indicators of Radiation Injury in Man (Proc. Sci. Vienna, 1971), IAEA, Vienna, 1971.

Tabel 1 : Kandungan glukosa dalam darah tikus disuntik akuabides (a), disuntik cystein+ampisilin (b) dan diiradiasi gamma dosis 0-8 Gy.

| Dosis (Gy) | radiopro-<br>tektor | Kandungan glukosa dalam darah (mg/dl) pada hari-hari pasca iradiasi |              |              |              |               |               |
|------------|---------------------|---|--------------|--------------|--------------|---------------|---------------|
|            |                     | 1   | 7            | 14           | 21           | 30            | 40            |
| 0          | a                   | 104,51±12,42  | 131,73±13,60 | 105,42± 8,14 | 116,20± 6,06 | 128,10±23,181 | 16,07±10,24   |
|            | b                   | 91,86±22,38   | 157,10±25,30 | 106,22±27,90 | 90,12±73,62  | 123,82±29,60  | 89,98± 8,21   |
| 2          | a                   | 89,78±38,63   | 131,04±17,32 | 152,41±33,09 | 127,23±22,63 | 91,64±68,69   | 113,22±30,89  |
|            | b                   | 112,88±38,56  | 104,22±45,52 | 132,72±21,98 | 127,04±25,87 | 102,81±25,30  | 108,01±21,86  |
| 4          | a                   | 162,52±41,62  | 160,50±44,60 | 128,94±19,34 | 110,59±34,68 | 85,96±22,19   | 116,11±40,73  |
|            | b                   | 97,20±85,88   | 105,03±72,31 | 131,78±13,10 | 136,32±13,58 | 119,47±30,64  | 123,39±51,80  |
| 6          | a                   | 153,80±18,95  | 177,39± 5,89 | 161,55± 4,82 | 92,02±79,42  | 119,33±15,42  | 80,88± 0,00*  |
|            | b                   | 164,34±37,51  | 139,26±13,29 | 100,14±21,53 | 108,11±36,41 | 113,41±26,01  | 134,65± 0,00* |
| 8          | a                   | 164,77±54,29  | 188,39±39,66 | 150,52± 4,09 | 93,93±0,00*  | **            | **            |
|            | b                   | 145,49±93,55  | 126,29±46,61 | 96,77±32,93  | 80,66±0,00*  | 89,57±0,00*   | **            |

Keterangan : \* Data dari satu tikus yang bertahan hidup.



Gambar 1. Kadar glukosa darah tikus disuntik akuabides (a), disuntik sistein + ampisilin. (b), dan diiradiasi dosis 0, 2, 4, 6, dan 8 Gy

\* : tikus mati pada hari ke 19 - 21 pasca iradiasi

\*\* : tikus mati pada hari ke 27 - 30 pasca iradiasi