



Proses Transmetalasi Gd^{3+} pada Glomerulus Ginjal: Sebuah Studi Memanfaatkan *Monte Carlo Cell*

Sesilia Shanly Yapary, Adita Sutresno*, Jodelin Muninggar
Program Studi Fisika, Fakultas Sains dan Matematika, Universitas Kristen Satya Wacana
Fakultas Sains dan Matematika, Universitas Kristen Satya Wacana, Jl. Diponegoro, Salatiga, Jawa Tengah

* Corresponding author. E-mail: adita.sutresno@uksw.edu

ABSTRAK

Agan Kontras Berbasis Gadolinium (GBCA) telah dipakai sebagai agen kontras pertama sebagai media kontras Magnetic Resonance Imaging (MRI) pada tahun 1988. Gadolinium secara inheren beracun bagi manusia dalam bentuk bebasnya (Gd^{3+}). Gadolinium (GBCA) membentuk ikatan kompleks yang stabil dengan agen kelat dan menciptakan pelindung untuk jaringan terhadap interaksi dengan ion Gd^{3+} . Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui bagaimana proses terdosisnya Gd^{3+} dengan kelat linier pada organ glomerulus ginjal. Interaksi antara ion Gd^{3+} dan Zn^{2+} dapat mempengaruhi kompleksitas dari kelat pembungkus Gd^{3+} proses ini disebut transmetalasi. Hasil interaksi Gd^{3+} dapat terdosis dan menjadi *toxic* bagi tubuh sehingga diperlukan simulasi untuk melihat mekanisme terdosisnya Gd^{3+} dengan studi *Monte Carlo Cell* untuk memperoleh probabilitas maksimum. Variasi jumlah ion Gd^{3+} menunjukkan bahwa semakin tinggi konsentrasi Gd^{3+} , proses transmetalasi antara Gd^{3+} dan Zn^{2+} akan semakin banyak terjadi. Hal ini menyebabkan peningkatan jumlah kelat Gd^{3+} yang berikatan dengan Zn^{2+} . Gd^{3+} yang terlepas dari kelat akan menjadi ion Gd^{3+} murni yang dapat terdosis pada organ glomerulus ginjal.

INFO ARTIKEL

Sejarah Artikel:

Diserahkan 21 Juli 2023

Tersedia daring 30 Juni 2024

Kata Kunci:

Gadolinium; transmetalasi;
Monte Carlo Cell; agen kontras.

ABSTRACT

Gadolinium-Based Contrast Agents (GBCAs) have been used as the first contrast agents for Magnetic Resonance Imaging (MRI) media since 1988. Gadolinium is inherently toxic to humans in its free form (Gd^{3+}). Gadolinium (GBCA) forms stable bonds with chelating agents and protects for tissues against interactions with Gd^{3+} ions. The research aims to understand the process of Gd^{3+} deposition with linear chelates in the kidney glomeruli of the kidneys. The interaction between Gd^{3+} and Zn^{2+} molecules can affect the complexity of the chelating agents surrounding Gd^{3+} ; this process is called transmetalation. As a result of this interaction, Gd^{3+} can be deposited and become toxic to the body. Therefore, simulations are needed to observe the process and the mechanism of Gd^{3+} deposition using Monte Carlo Cell studies to obtain maximum probability. Variations in the number of Gd^{3+} molecules show that as the concentration of Gd^{3+} increases, the transmetalation process between Gd^{3+} and Zn^{2+} occurs more frequently. This leads to an increase in the number of Gd^{3+} chelates bound to Zn^{2+} . Gd^{3+} released from the chelates will become pure Gd^{3+} ions that can be deposited in the kidney glomeruli.

ARTICLE INFO**Article History:**

Submitted July 21st 2023

Available online June 30th 2024

Keyword:

Gadolinium; Transmetalation;
Monte Carlo Cells; Contrast
Agent

1. Pendahuluan

Sejak diperkenalkan pada tahun 1988, Gadolinium-Based Contrast Agents (GBCA) telah dirancang secara khusus dan digunakan sebagai agen kontras pertama dalam proses Magnetic Resonance Imaging (MRI) [1]. Pada umumnya, agen kontras bertujuan untuk meningkatkan visibilitas jaringan yang terkena penyakit dibandingkan dengan jaringan di sekitarnya. Saat ini, sekitar 25-30% pemindaian MRI menggunakan agen kontras berbasis gadolinium yang tidak spesifik [2]. Dosis yang disetujui untuk sebagian besar aplikasi GBCA adalah 0,1 mmol Gd/Kg. GBCA mengandung ion paramagnetik dari logam tanah jarang, yaitu gadolinium [1].

Gadolinium pada dasarnya beracun bagi manusia dalam bentuk bebasnya (Gd^{3+}). Gadolinium dalam keadaan diselubungi kelat dapat dengan cepat keluar dari tubuh manusia melalui ginjal. Keadaan ini dapat meminimalkan biotransformasi atau akumulasi dalam tubuh. Selain itu, proses kelat tidak hanya menghilangkan toksisitasnya tetapi juga mengatur farmakokinetiknya [3]. Kelat GBCA memiliki tiga struktur: ionik linier, linier nonionik dan makrosiklik yang menunjukkan sifat yang berbeda. Kelat linier memiliki ikatan yang lebih lemah dibandingkan dengan makrosiklik. Namun

semua jenis kelat dianggap cukup stabil di dalam tubuh pada pasien dengan fungsi ginjal normal [4]. GBCA didistribusikan dalam darah dan ruang ekstraseluler melalui injeksi intravena dan selanjutnya diekskresikan oleh organ ekskretoris. GBCA menjadi material yang menjanjikan karena dianggap aman pada awal penggunaannya. Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa GBCA tidak aman bagi pasien yang mengalami gangguan pada ginjal. Beberapa kasus telah mengungkapkan bahwa Gd^{3+} memang tersimpan di berbagai organ termasuk otak, hati, ginjal, dan jantung.

Salah satu kasus adalah seorang wanita berusia 51 tahun dengan parkinsonisme tetapi fungsi ginjalnya normal. Selama rentang waktu 2 tahun, studi pencitraan MR menggunakan GBCA linier nonionik mengidentifikasi deposisi gadolinium di otak kecil dan jaringan dentate [5]. Demikian pula, dalam evaluasi klinis seorang gadis berusia 10 tahun dengan anemia sel sabit, gadolinium terdeteksi di jaringan hati dan ginjal hanya 3 bulan setelah pencitraan [6]. Para peneliti juga melakukan percobaan yang melibatkan ginjal tikus yang diberi gadobutrol, temuan penelitian ini menunjukkan bahwa endapan permanen yang tidak larut diamati di korteks ginjal setelah pemberian gadobutrol. Sebaliknya, gadolinium yang

larut dalam air ditemukan di medula ginjal, hingga 1 tahun setelah injeksi [7]. Dengan adanya kasus deposisi gadolinium pada organ tubuh salah satunya ginjal mengakibatkan penurunan fungsi ginjal dimana fungsi ginjal bagi tubuh manusia sangat banyak salah satunya melakukan penyaringan atau filtrasi zat-zat larut dalam darah, seperti ion Zn²⁺ yang terjadi di dalam glomerulus.

Dalam kondisi *in vivo*, berbagai kation endogen seperti Fe³⁺, Cu²⁺, Zn²⁺, dan Ca²⁺, bersaing dengan ion Gd³⁺ untuk mengikat ligan kelat [8]. Di antara ion logam endogen tersebut, tampaknya Zn²⁺ memiliki pengaruh terbesar ketika mempengaruhi pelepasan Gd³⁺ dari kompleksnya [8]. Interaksi antara Gd³⁺ kompleks dengan Zn²⁺ menyebabkan Gd³⁺ kehilangan kelat yang membungkusnya sehingga menjadi Gd³⁺ murni. Gd³⁺ murni sangat *toxic* sehingga harus dihindari. Terlepasnya kelat dari Gd³⁺ Karena berinteraksi dengan Zn²⁺ biasa disebut transmetalasi.

Proses perpindahan ion-ion dalam tubuh termasuk Gd³⁺ dan Zn²⁺ adalah dengan difusi, yaitu perpindahan ion dari konsentrasi tinggi menuju konsentrasi rendah [9]. Difusi dalam penelitian ini terjadi Ketika perpindahan ion Gd³⁺, Zn²⁺, dan T1 yang merupakan ion Gd³⁺ murni hasil transmetalasi dari interaksi G³⁺ dan Zn²⁺ berpindah melalui membran, hal ini juga dapat dijelaskan menggunakan hukum

pertama Fick. Hukum Fick pada persamaan 1 menggambarkan suatu pernyataan yang menjelaskan adanya hubungan antara fluks dari suatu masa dengan gradien konsentrasi [10].

$$F = -D \frac{\partial c}{\partial x} \quad (1)$$

dimana F adalah fluks massa bahan terlarut, c adalah konsentrasi ion, dan D adalah koefisien difusi ion. Kemudian dengan mengetahui laju difusi, dapat diperkirakan cepat lambat distribusi gadolinium. Namun jika jumlah dosis gadolinium yang diberikan bervariasi maka laju distribusinya juga akan berbeda-beda karena adanya perubahan konsentrasi pada tempat dan waktu tertentu.

Tujuan dari penelitian ini mendapatkan gambaran bagaimana proses mekanisme terdeposisi akibat proses transmetalasi yang terjadi antara Gd³⁺ kelat linier dan Zn²⁺ dengan meninjau pengaruh kerapatan molekul membran dan peluang difusi yang terjadi pada organ glomerulus ginjal dengan menggunakan studi *Monte Carlo Cell*.

2. Metode Penelitian

Penelitian ini menggunakan simulasi dengan metode *Monte Carlo Cell* dengan aplikasi MCell 3.4 (www.mcell.org) dan visualisasinya menggunakan Blender 2.93 dengan tambahan *Cell Blender* 1.1. Untuk menjalankan simulasi, maka digunakan PC (*Personal Computer*) DELLAIO Windows

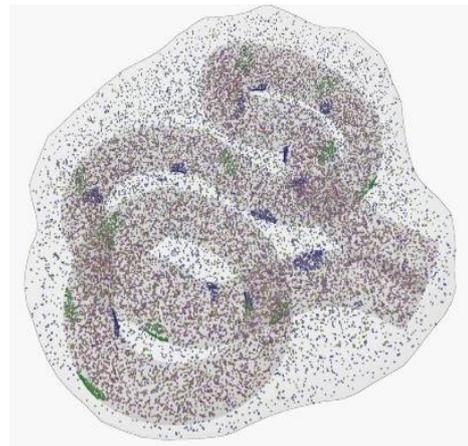
11 12th Gen Intel Core i7-1255U 1.70 GHz.

Penggambaran simulasi proses difusi menggunakan 2 kompartemen, yaitu *outer* dan glomerulus ginjal, yang mana kompartemen *outer* sebagai batasan dari simulasi dan pada penelitian ini hanya berfokus pada glomerulus.

Monte Carlo Cell merupakan suatu metode yang menggunakan bilangan acak untuk memperoleh probabilitas maksimum pada lingkup geometri objek dalam penelitian yang berfokus pada sel. Penggunaan metode simulasi *Monte Carlo Cell* tidak hanya mempertimbangkan pergerakan, tetapi juga memperhitungkan reaksi ion di dalam sel maupun antara sel-sel [11].

2.1. Model Glomerulus Ginjal

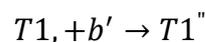
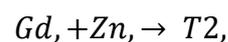
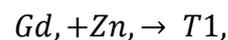
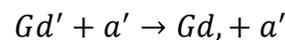
Gambar 1 menunjukkan gambaran design geometri organ glomerulus ginjal dengan menggunakan aplikasi Blender 2.93. Rancangan glomerulus ini memiliki volume sebesar $0.524 \mu\text{m}^3$ dan luas permukaan $8.643 \mu\text{m}^2$. Jumlah mesh yang digunakan 72 mesh untuk masuk dan keluar ion. Kerapatan molekul membran dibuat berbeda-beda dengan tujuan melihat pengaruh kecepatan Gd^{3+} saat berdifusi.



Gambar 1. Geometri Glomerulus Ginjal

2.2. Rancangan Reaksi

Pada rancangan reaksi yang yang terjadi adalah proses difusi, di mana rancangan reaksi untuk ion yang di hasilkan dari *outer* atau luar glomerulus akan melalui membran dan masuk ke dalam glomerulus sesuai dengan cara kerja ion ketika menembus membran(a). Hasil dari reaksi Gd^{3+} dan Zn^{3+} adalah ion T1 dan T2 dimana, T1 merupakan ion Zn^{2+} dengan kelat setelah bertumbukan sedangkan T2 merupakan Gd^{3+} murni atau ion Gd^{3+} yang ada mengendap dalam organ . Kemudian T1 dengan molekul membran (b) untuk keluar dari glomerulus. Model rancangan reaksi sebagai berikut.



Pada reaksi pertama merupakan proses difusi ion gadolinium dari *outer* atau luar glomerulus yang masuk ke dalam

glomerulus melalui molekul membran (a'). saluran membran ini merupakan saluran masuknya Gd³⁺. Reaksi kedua dan ketiga merupakan ion Gd³⁺ yang berinteraksi dengan Zn²⁺ dan menghasilkan ion T1 dan T2. Reaksi ketiga adalah ion T1 yang berdifusi dari glomerulus menuju *outer* melalui molekul membran (b') molekul membran ini merupakan saluran bagi T1 untuk keluar dari glomerulus. Semua simulasi dilakukan dengan menggunakan beberapa parameter pada Tabel 1.

Tabel 1. Nilai Parameter [12]

Parameter	Besaran
Forward Rate	$3 \times 10^7 M^{-1} s^{-1}$
Diffsuion Coefficient Gd ³⁺	$1 \times 10^{-6} cm^2 s^{-1}$
Diffsuion Coefficient Zn ²⁺	$1 \times 10^{-6} cm^2 s^{-1}$
Diffsuion Coefficient molekul membran a dan b	$0 cm^2 s^{-1}$

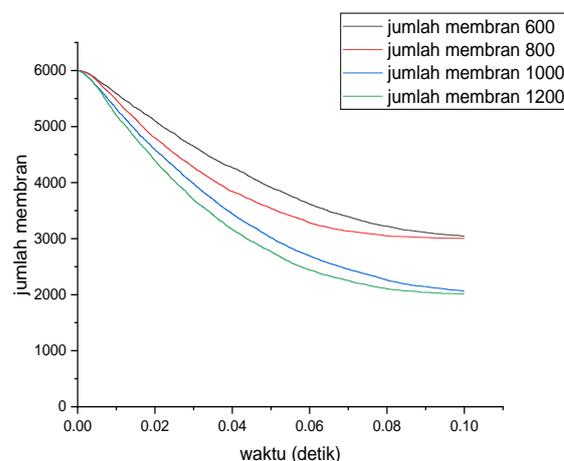
3. Hasil dan Pembahasan

3.1. Hasil Variasi Kerapatan Molekul membran

Gambar 2 menunjukkan hasil simulasi dengan memvariasikan kerapatan molekul membran (a') dan (b') ketika Gd³⁺ berdifusi dari *outer* ke glomerulus ginjal. variasi yang dilakukan menggunakan jumlah ion

Zn²⁺ sebanyak 4000 dan jumlah ion Gd³⁺ sebanyak 6000 dan untuk variasi jumlah molekul membran di mulai dari nilai 600 sampai 12000, dengan memvariasikan jumlah molekul membran dapat dilihat peluang kerapatan masuknya ion Gd³⁺. Data hasil variasi dari molekul membran kemudian digabungkan sesuai ion lalu diplot menjadi sebuah grafik.

Variasi jumlah molekul membran menghasilkan perubahan di mana semakin tinggi jumlah molekul membran (semakin banyak ion permukaan), garis penurunan pada grafik akan semakin curam. Hal ini terjadi karena semakin tinggi jumlah molekul membran, peluang Gd³⁺ untuk memasuki glomerulus juga meningkat. Semakin banyak molekul membran yang tersedia, semakin tinggi peluang masuknya ion Gd³⁺, sehingga jumlah ion yang masuk ke glomerulus ginjal juga akan meningkat.



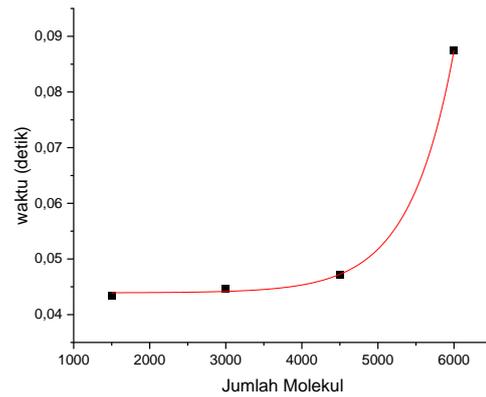
Gambar 2. Variasi Jumlah Molekul membran

3.2. Hasil Variasi Waktu Paruh Ion Gd

Gambar 3 menunjukkan jumlah Gd^{3+} berdifusi dari outer dan masuk ke dalam glomerulus ginjal, jumlah Gd^{3+} yang masuk ke dalam glomerulus sangat berpengaruh untuk kecepatan berdifusinya. Dalam simulasi ini, dilakukan variasi jumlah Gd^{3+} mulai dari 3000 hingga 15000 ion. Variasi ini dilakukan dengan menjaga nilai ion Zn^{2+} tetap, yaitu sebesar 6000. Tabel 2 merupakan nilai $t_{0,5}$ dari jumlah ion Gd^{3+} dan nilai waktu paruh yang akan digambarkan dalam Gambar 3. Waktu paruh adalah periode waktu yang diperlukan ion Gd^{3+} menjadi setengah dari jumlah awalnya. Dari grafik variasi waktu paruh ion Gd^{3+} dapat disimpulkan bahwa semakin banyak jumlah ion Gd^{3+} , proses transmetalasi berlangsung lebih cepat, dan jumlah transmetalasi juga meningkat.

Tabel 2. Variasi waktu paruh

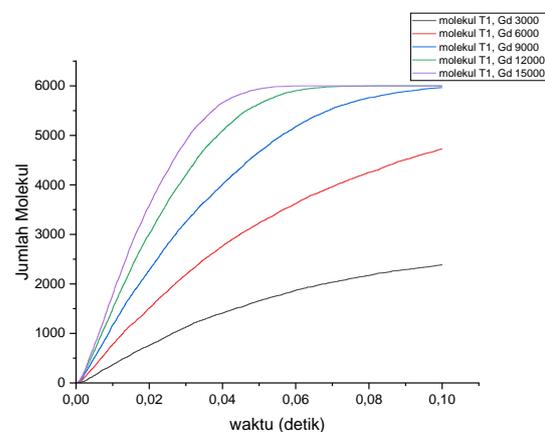
Waktu Paruh	Jumlah Ion
0.043	3000
0.045	6000
0.047	9000
0.087	12000



Gambar 3. Variasi Waktu Paruh Ion Gd^{3+}

3.3. Variasi Hasil Transmetalasi dengan Ion Gd

Pada Gambar 4 ditunjukkan variasi ion Gd^{3+} dengan tujuan melihat hasil seberapa banyak ion Gd^{3+} yang akan bertransmetalasi. Gambar 4 merupakan hasil interaksi antara ion Gd^{3+} dengan ion Zn^{2+} (T1) Variasi ion yang digunakan adalah jumlah Gd^{3+} dimulai dari 3000 sampai 15000 ion dengan Zn^{2+} yang ditetapkan 6000. Berdasarkan hasil pada Grafik 4 dapat disimpulkan bahwa semakin banyak Gd^{3+} proses transmetalasi juga semakin banyak begitupun sebaliknya.



Gambar 4. Variasi Hasil Transmetalasi

4. Simpulan

Dari penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa terdapat interaksi antara Gd³⁺ dan Zn²⁺ yang menghasilkan transmetalasi. Mekanisme yang dirancang menunjukkan bahwa semakin tinggi kerapatan molekul membran (a) dan (b), yang merupakan saluran masuk dan keluar ion, maka peluang masuk ion Gd³⁺ ke glomerulus ginjal semakin cepat.

Variasi jumlah ion Gd³⁺ menunjukkan bahwa semakin tinggi konsentrasi Gd³⁺, proses transmetalasi antara Gd³⁺ dan Zn²⁺ akan semakin banyak terjadi. Hal ini menyebabkan peningkatan jumlah kelat Gd³⁺ yang berikatan dengan Zn²⁺ (peningkatan sebanyak 2387, 4728, 5965, 6000). Gadolinium yang terlepas dari kelat akan menjadi ion Gd³⁺ murni yang dapat terdeposisi..

5. Referensi

1. Lohrke, J., Frenzel, T., Endrikat, J., Alves, F. C., Grist, T. M., Law, M., ... & Pietsch, H. (2016). 25 years of contrast-enhanced MRI: developments, current challenges and future perspectives. *Advances in therapy*, 33, 1-28.
2. Aime, S., & Caravan, P. (2009). Biodistribution of gadolinium-based contrast agents, including gadolinium deposition. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: An*

Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 30(6), 1259-1267.

3. Ranga, A., Agarwal, Y., & Garg, K. (2017). Gadolinium based contrast agents in current practice: Risks of accumulation and toxicity in patients with normal renal function. *Indian Journal of Radiology and Imaging*, 27(02), 141-147.
4. Roberts, D. R., Welsh, C. A., LeBel, D. P., & Davis, W. C. (2017). Distribution map of gadolinium deposition within the cerebellum following GBCA administration. *Neurology*, 88(12), 1206-1208.
5. Ramalho, J., Semelka, R. C., Ramalho, M., Nunes, R. H., AIObaidy, M., & Castillo, M. (2016). Gadolinium-based contrast agent accumulation and toxicity: an update. *American Journal of Neuroradiology*, 37(7), 1192-1198.
6. Maximova, N., Zanon, D., Pascolo, L., Zennaro, F., Gregori, M., Grosso, D., & Sonzogni, A. (2015). Metal accumulation in the renal cortex of a pediatric patient with sickle cell disease: a case report and review of the literature. *Journal of Pediatric*

- Hematology/Oncology*, 37(4), 311-314.
7. Bücker, P., Funke, S. K., Factor, C., Rasschaert, M., Robert, P., Sperling, M., & Karst, U. (2022). Combined speciation analysis and elemental bioimaging provide new insight into gadolinium retention in kidney. *Metallomics*, 14(3), mfac004.
 8. Martino, F., Amici, G., Rosner, M., Ronco, C., & Novara, G. (2021). Gadolinium-based contrast media nephrotoxicity in kidney impairment: the physio-pathological conditions for the perfect murder. *Journal of Clinical Medicine*, 10(2), 271.
 9. Kuntari, F. R., Pranoto, S., & Sutresno, A. (2019). Studi Proses Difusi melalui Membran dengan Pendekatan Kompartemen. *Jurnal Fisika dan Aplikasinya*, 15(2), 62-65.
 10. Haryanto, B. (2008). *Pengaruh Pemilihan Kondisi Batas, Langkah Ruang, Langkah Waktu dan Koefisien Difusi Pada Model Difusi*. Petra Christian University.
 11. Sari, E. R., Maslebu, G., & Sutresno, A. (2020). Studi Difusi Ca²⁺ Pada Sinapsis Menggunakan Metode Monte Carlo Cell. *Jurnal Fisika dan Aplikasinya*, 16(1), 50-54.
 12. Andresta, E. D., Wibowo, N. A., & Sutresno, A. (2019). Investigasi Pengaruh Jarak Celah Sinapsis dengan menggunakan Metode Monte Carlo. *Jurnal Fisika dan Aplikasinya*, 16(3), 111-116.