

Studi Difusi Gadolinium Makrosiklik Pada Sel Kupffer Menggunakan Simulasi *Monte Carlo Cell*

Stcay Gillian Alehandra Gore^(1,a), Adita Sutresno^{(1,b)*} dan Andreas Setiawan^(1,c)

¹⁾ Program Studi Fisika Fakultas Sains dan Matematika Universitas Kristen Satya Wacana Jl. Diponegoro 52-60 Salatiga 50711

Email : ^(a)642019009@student.uksw.edu, ^(b*) adita.sutresno@uksw.edu, ^(c) andreas.setiawan@uksw.edu

Diterima (21 Juli 2023) Direvisi (24 Juli 2023)

Abstract. Contrast agents containing gadolinium (Gd) are classified into two types based on their molecular structure: linear and macrocyclic. The macrocyclic type is known for its enhanced stability, resulting in minimal release of Gd ions within the body. The distribution of macrocyclic Gd within the kupffer cells in the liver, undergoes a diffusion process. In this study aimed to investigate the diffusion mechanism of macrocyclic gadolinium in kupffer cells. It employs a simulation geometry model employing Monte Carlo Cell and a three-compartment experimental model. The kupffer cell model in the simulation was generated using Blender 2.93 application, consisting of three compartments, while the experimental model involved three compartments containing a NaCl solution. The simulation results revealed that kupffer cell membran densities of 1480 molekul/ μm^2 , 2961 molekul/ μm^2 , 4442 molekul/ μm^2 , and 5922 molekul/ μm^2 exhibited respective half-lives of 0.547 s, 0.261 s, 0.198 s, and 0.148 s. Furthermore, the experimental results indicated that the models with 100, 200, 300, and 400 holes displayed half-lives of 1720 s, 578 s, 530 s, and 240 s, respectively. Result this research shows that higher membrane density and more significant number of holes results in faster molecule diffusion.

Keywords: Contrast Agent, Macrocyclic Gadolinium, Diffusion, Monte Carlo Cell

Abstrak. Agen kontras gadolinium (Gd) dibagi menjadi dua tipe berdasarkan struktur molekulnya yaitu tipe liniarsiklik dan makrosiklik. Penggunaan tipe makrosiklik lebih stabil sehingga pelepasan ion Gd di dalam tubuh cenderung minim. Distribusi Gd makrosiklik akan mengalami proses difusi yang terjadi di dalam sel kupffer. Penelitian ini bertujuan mempelajari mekanisme difusi Gadolinium tipe makrosiklik pada sel kupffer. Pendekatan yang digunakan melibatkan model geometri dengan simulasi menggunakan *Monte Carlo Cell* dan eksperimen model tiga kompartemen. Model sel kupffer pada simulasi dibuat menggunakan aplikasi *Blender* 2.93 dengan tiga kompartemen dan pada eksperimen menggunakan tiga kompartemen dengan larutan NaCl. Hasil simulasi menunjukkan kerapatan membran sel kupffer 1480 molekul/ μm^2 , 2961 molekul/ μm^2 , 4442 molekul/ μm^2 dan 5922 molekul/ μm^2 memiliki waktu paruh berturut-turut adalah 0,547 s, 0,261 s, 0,198 s dan 0,148 s dan hasil eksperimen dengan jumlah lubang 100, 200, 300 dan 400 memiliki waktu paruh 1720 s, 578 s, 530 s dan 240 s. Hasil tersebut menunjukkan bahwa semakin besar kerapatan dan jumlah lubang maka perpindahan molekul semakin cepat.

Kata Kunci: Agen Kontras, Gadolinium Makrosiklik, Difusi, *Monte Carlo Cell*

PENDAHULUAN

Magnetic Resonance Imaging (MRI) merupakan modalitas diagnostik yang

memanfaatkan medan magnet besar, gelombang frekuensi radio dan bersifat noninvasif [1]. Penggunaan MRI membutuhkan agen kontras yang secara

umum berbahan gadolinium (Gd) yang telah digunakan untuk tujuan klinis sejak tahun 1988 [2]. Agen kontras ini berfungsi meningkatkan kualitas citra sehingga dapat dengan jelas membedakan antara jaringan yang sehat dan sakit [3].

Berdasarkan sifatnya dalam mengikat Gd sebagai agen kontras, senyawa pembungkus Gd yang disebut kelat terbagi menjadi dua tipe yaitu liniersiklik dan makrosiklik. Makrosiklik memiliki struktur molekul yang berbentuk cincin sehingga risiko pelepasan molekul Gd di dalam tubuh relatif lebih rendah dibandingkan liniersiklik [4].

Agen kontras Gd diberikan melalui injeksi ke dalam tubuh dan akan terdistribusi ke seluruh tubuh melalui difusi antar sel salah satunya adalah sel kupffer pada organ hati yang letaknya di dalam sinusoid. Sel kupffer merupakan sel yang berperan sebagai sel fagositik [5]. Selain sebagai sel fagositik, sel kupffer juga menjadi salah satu tempat penyimpanan zat besi ketika tubuh mengalami kelebihan zat besi [6].

Ketika diinjeksikan, agen kontras Gd pada tubuh akan mengalami peristiwa difusi. Peristiwa difusi terjadi karena adanya perbedaan konsentrasi. Dalam hal ini perbedaan konsentrasi atau jumlah molekul antara sel kupffer dengan lingkungan sekitarnya yaitu sinusoid. Molekul Gd akan berdifusi dari sinusoid menuju sel kupffer proses difusi tersebut akan berakhir ketika jumlah molekul Gd telah mencapai kesetimbangan [7]. Peristiwa difusi tersebut dapat dijelaskan menggunakan hukum Fick yang dinyatakan dalam PERS.1 yaitu pada arah tertentu molekul Gd yang melewati suatu luasan tertentu tiap unit waktu sebanding dengan gradien konsentrasi pada arah tersebut [8].

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

Pada sel kupffer pemberian agen kontras Gd ini dapat mempengaruhi ikatan molekul disebabkan oleh adanya ion-ion besi yang disimpan pada sel kupffer. Pemberian agen kontras tipe makrosiklik telah diuji secara in vitro ketika ditambahkan Fe (III) dan *parental Fe supplements* dan diinkubasi selama 2 jam dan 5 hari mewakili waktu paruh Gd pada pasien dengan keadaan ginjal normal dan tidak normal menunjukkan hasil bahwa gadolinium makrosiklik stabil dan tidak mengganggu proses pengikatan molekul Gd akibat adanya reaksi transmetalasi. Reaksi transmetalasi merupakan reaksi persaingan pengikatan antara logam-logam seperti Zn^{2+} , Cu^{2+} , Fe^{3+} dengan kompleks Gd^{3+} sehingga dapat mengganggu kelat Gd^{3+} [9][10].

Gadolinium dengan tipe makrosiklik memiliki risiko rendah jika berada di dalam tubuh disbanding dengan tipe liniersiklik, karena mempunyai ikatan dengan kelat yang stabil. Penelitian ini bertujuan untuk mempelajari mekanisme difusi gadolinium makrosiklik pada sel kupffer yang merupakan penyimpanan zat besi menggunakan simulasi *Monte Carlo Cell* (MCell) dan melakukan eksperimen untuk membandingkan antara hasil percobaan difusi keduanya menggunakan model kompartemen.

METODE PENELITIAN

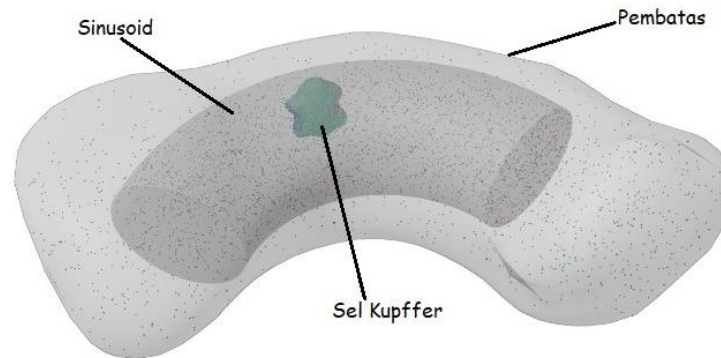
Simulasi

Penelitian ini menggunakan aplikasi blender 2.93 untuk mendesain model sel kupffer dengan PC (Personal Computer) DELLAIO Windows 11 12th Gen Intel Core i7-1255U 1.70 GHz. Simulasi *Monte Carlo Cell* (MCell) merupakan alat yang dapat mensimulasikan pergerakan dan reaksi molekul dalam skala seluler baik di dalam maupun antar sel berdasarkan proses difusi

yang dikombinasikan dengan proses biologis, MCell mengandalkan bilangan acak untuk menghitung semua probabilitas yang mungkin terjadi dalam lingkup

geometri objek [11]. Simulasi MCell terdiri dari empat tahapan yaitu desai model, visualisasi, simulasi atau running, dan analisis hasil [12].

Model Sel Kupffer

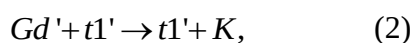


Gambar 1. Desain Sel Kupffer menggunakan Blender 2.93.

Model sel kupffer dirancang dan dibangun dengan model tiga kompartemen yaitu kompartemen sel kupffer, kompartemen sinusoid dan kompartemen pembatas seperti yang ditunjukkan pada **gambar 1**. Kompartemen sel kupffer dibuat dengan ukuran luas permukaan $0,58 \mu\text{m}^2$ serta volume $0,03 \mu\text{m}^3$. Kompartemen sinusoid dibuat dengan ukuran luas permukaan $11,03 \mu\text{m}^2$ serta volume $2,37 \mu\text{m}^3$. Pada kompartemen pembatas yang melingkupi sel kupffer dan sinusoid memiliki luas permukaan $27,41 \mu\text{m}^2$ serta volume $6,72 \mu\text{m}^3$.

Skema Reaksi

Penelitian ini menggunakan tiga model reaksi untuk menjelaskan mekanisme difusi gadolinium tipe makrosiklik pada sel kupffer yang melewati sinusoid. Berikut model reaksi yang dapat dituliskan:



Reaksi pada pers.2 merupakan proses difusi molekul Gd yang berada pada sinusoid masuk ke dalam sel kupffer melalui interaksi dengan molekul permukaan ($t1'$) pada sel kupffer menghasilkan molekul permukaan kembali karena sifatnya sebagai perantara dan molekul Gd yang berada di dalam sel kupffer (K). Reaksi pada pers.3 ialah interaksi antara molekul Gd yang berada di dalam sel kupffer (K) dengan molekul permukaan ($t2'$) menghasilkan molekul permukaan itu sendiri dan molekul Gd yang telah keluar dari sel kupffer (K'). Reaksi pada pers. 4 adalah reaksi dari molekul Gd yang telah keluar dari sel kupffer tetapi berada kembali di dalam sinusoid (K) dengan molekul permukaan ($t3'$) menghasilkan molekul permukaan ($t3'$) dan molekul Gd di dalam kompartemen pembatas (G').

Indikator yang digunakan untuk mengetahui proses difusi yang terjadi di dalam sel kupffer adalah dengan bervariasikan besar kerapatan membran melalui molekul permukaan dengan bervariasikan jumlah

molekul permukaan 100, 200, 300 dan 400 sementara jumlah *effector side* tetap sebanyak 600. *Effector side* ialah permukaan *ico sphere* yang terbentuk dari kumpulan segitiga membentuk suatu permukaan yang dapat dilalui oleh molekul. Untuk dapat menjalankan simulasi dibutuhkan sejumlah parameter diantaranya adalah jumlah iterasi, lama *time-step*, *forward rate*, koefisien difusi dari molekul yang digunakan. Nilai parameter yang digunakan pada simulasi ditampilkan pada **tabel 1**.

Tabel 1. Nilai parameter yang digunakan pada simulasi [13].

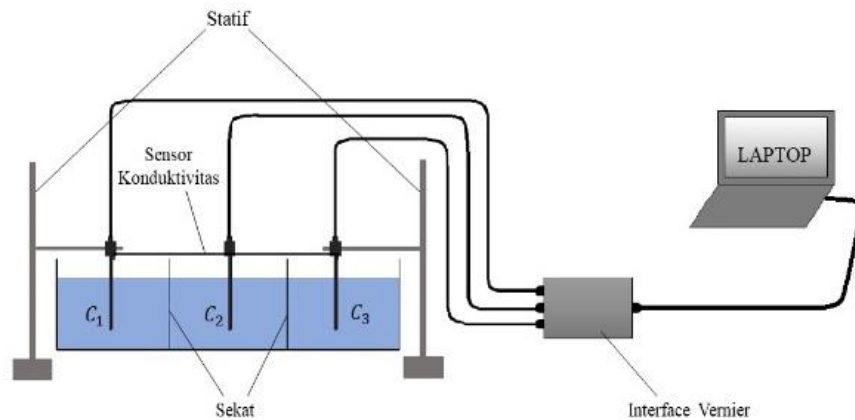
Parameter	Nilai Standar
Iterasi	50.000
Time step	10^{-5} detik
Forward rate k_1	$2 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$
Forward rate k_2	$1 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$
Forward rate k_3	$2 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$
Koefisien Difusi Gd	$1 \times 10^{-6} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$ [14]
Koefisien Difusi molekul permukaan	$0 \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$

*M = molar

Eksperimen

Model eksperimen terbagi dalam tiga kompartemen seperti tampak pada **gambar 2**, kompartemen pertama merepresentasikan kompartemen sinusoid pada simulasi, kompartemen

kedua merepresentasikan kompartemen sel kupffer pada simulasi dan kompartemen ketiga merepresentasikan kompartemen pembatas pada simulasi. Kompartemen merepresentasikan lingkungan yang berkonsentrasi tinggi sedangkan kompartemen kedua dan ketiga merepresentasikan lingkungan yang berkonsentrasi rendah. Ukuran dari masing-masing kompartemen tersebut ialah $8 \times 8 \times 10 \text{ cm}$. Setiap kompartemennya dipisahkan oleh sekat yang memiliki lubang dengan diameter 1 mm dan berperan sebagai membran yang dapat dilewati oleh larutan. Sebanyak 1500 ml air diberikan kemudian pada kompartemen pertama akan dituangkan 100 ml larutan NaCl dengan konsentrasi sebesar 8000 mg/L. Dengan menambahkan larutan NaCl menyebabkan adanya perbedaan konsentrasi sehingga terjadi perpindahan molekul NaCl dari satu kompartemen ke kompartemen lainnya. Sensor konduktivitas diletakkan pada setiap kompartemen agar mendeteksi perubahan konduktivitas larutan. Sensor kemudian dihubungkan dengan *Interface Vernier Lab Quest Mini* dan laptop yang telah di *instal Logger Lite 1.9.4*. Data konduktivitas yang diperoleh kemudian dikonversikan menjadi data konsentrasi dengan menggunakan data *look up table* pada manual alat [15]. Untuk mengetahui proses difusi pada eksperimen ini dilakukan dengan bervariasi luas saluran dengan mengubah-ubah jumlah lubang yang digunakan yaitu mulai dari 100, 200, 300 dan 400.

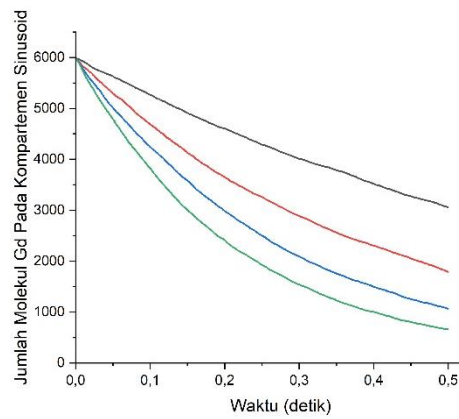


Gambar 2. Model Eksperimen.

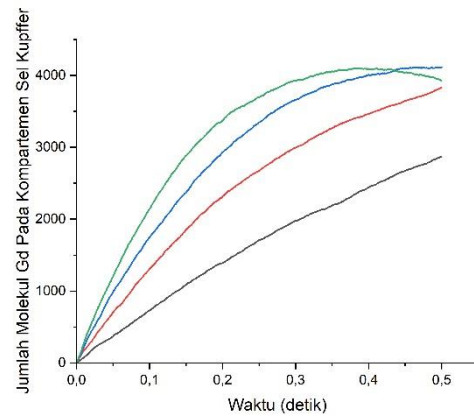
HASIL DAN PEMBAHASAN

Gambar 3a menunjukkan hubungan antara waktu terhadap jumlah molekul Gd. **Gambar 3a** menunjukkan distribusi molekul Gd pada simulasi sebanyak 6000 molekul mengalami penurunan dikarenakan berdifusi dari kompartemen sinusoid dalam sel kupffer hingga mencapai keadaan setimbangnya melalui membran dengan kerapatan yang berbeda-beda yaitu $1480 \mu\text{m}^2$, $2961 \mu\text{m}^2$, $4442 \mu\text{m}^2$ dan $5922 \mu\text{m}^2$. Berdasarkan simulasi yang telah dilakukan hasil yang diperoleh bahwa semakin besar kerapatan yang dihasilkan maka kesempatan molekul Gd untuk dapat berinteraksi dengan molekul permukaan menjadi semakin besar sehingga waktu yang dibutuhkan molekul Gd untuk berdifusi menjadi setengah jumlah molekul awalnya ($t_{0,5}$) menjadi lebih cepat melewati membran berturut-turut adalah 0,547 s, 0,261 s, 0,198 s dan 0,148 s. **Gambar 3b** menunjukkan hubungan antara waktu dan konsentrasi NaCl. **Gambar 3b** menunjukkan proses perpindahan konsentrasi melalui jumlah lubang berbeda-beda yang menunjukkan luasan membran yang terbuka pada setiap waktu tertentu. Pada saat molekul NaCl melewati membran dengan lubang yang

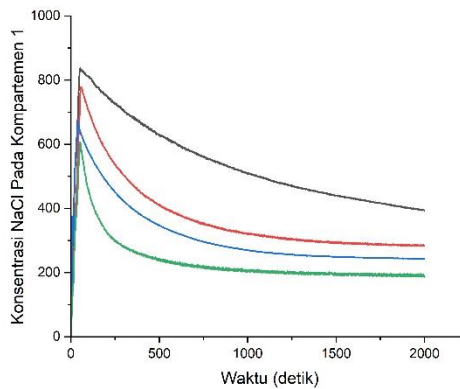
berbeda-beda yaitu 100, 200, 300 dan 400 konsentrasi tertinggi NaCl yang dihasilkan berbeda-beda. Konsentrasi NaCl tertinggi berturut-turut berdasarkan jumlah lubang 837, 778, 677 dan 606 mg/L dengan waktu paruh ($t_{0,5}$) yang berbeda-beda yaitu 1720 s, 578 s, 530 s dan 240 s. Hasil yang ditunjukkan bahwa proses perpindahan molekul menjadi lebih cepat ketika melewati membran dengan jumlah lubang yang paling banyak dengan waktu paruh yang kecil sehingga hal ini menunjukkan bahwa ketika NaCl masuk pada kompartemen pertama langsung didifusikan menuju kompartemen kedua dengan kecepatan difusi yang lebih cepat sehingga puncak konsentrasi yang diperoleh menjadi lebih rendah ketika melewati membran dengan jumlah lubang yang lebih banyak.



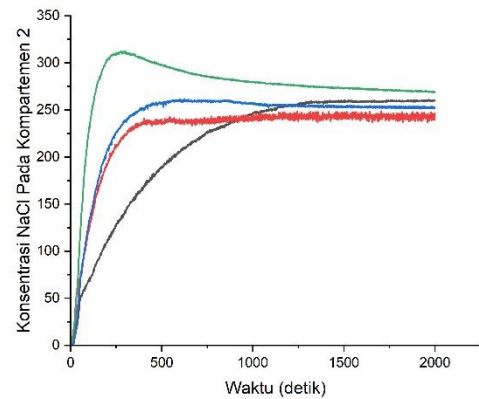
3a.



4a.



3b.



4b.

Gambar 3. Hasil grafik difusi. **a.** Hasil variasi kerapatan $1480 \mu m^2$ (garis hitam), $2961 \mu m^2$ (garis merah), $4442 \mu m^2$ (garis biru), $5922 \mu m^2$ (garis hijau) pada simulasi **b.** Hasil variasi jumlah lubang 100 (garis hitam), 200 (garis merah), 300 (garis biru), 400 (garis hijau) pada eksperimen.

Gambar 4. Hasil grafik difusi. **a.** Hasil variasi kerapatan $1480 \mu m^2$ (garis hitam), $2961 \mu m^2$ (garis merah), $4442 \mu m^2$ (garis biru), $5922 \mu m^2$ (garis hijau) pada simulasi **b.** Hasil variasi jumlah lubang 100 (garis hitam), 200 (garis merah), 300 (garis biru), 400 (garis hijau) pada eksperimen.

Kompartemen sel kupffer dan pembatas pada simulasi dan kompartemen kedua dan ketiga pada eksperimen mengalami penambahan jumlah molekul dan konsentrasi akibat dari peristiwa difusi yang terjadi. **Gambar 4a** menunjukkan pada hasil simulasi jumlah molekul yang terdifusi pada kompartemen sel kupffer. Berdasarkan variasi dari keempat kerapatan membran yang dilewati dengan periode waktu yang sama diperoleh bahwa kerapatan membran yang paling besar menerima jumlah molekul yang paling banyak

dibandingkan dengan kerapatan membran lainnya. Dengan demikian kerapatan membrane memberikan pengaruh terhadap jumlah molekul yang akan berdifusi melewati membran tersebut. Hasil eksperimen yang ditunjukkan pada **gambar 4b** juga menunjukkan hal yang serupa dengan hasil simulasi bahwa dengan variasi jumlah lubang merepresentasikan luas saluran ketika diberikan konsentrasi NaCl yang sama, kecepatan berdifusi menuju kompartemen 2 berbeda-beda bergantung pada jumlah lubang yang dilewati. Semakin sedikit lubang maka proses difusi menjadi lebih lama begitupun sebaliknya

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang diperoleh dapat disimpulkan bahwa variasi kerapatan membran sel kupffer $1480 \mu m^2$, $2961 \mu m^2$, $4442 \mu m^2$ dan $5922 \mu m^2$ menunjukkan bahwa semakin besar kerapatan maka waktu yang dibutuhkan untuk molekul Gd berdifusi menjadi lebih cepat. Variasi lubang 100, 200, 300 dan 400 menunjukkan semakin sedikit lubang maka proses difusi menjadi lebih lama begitupun sebaliknya. Kedua metode menghasilkan pola grafik yang serupa sehingga model eksperimen juga dapat mendekati model simulasi difusi gadolinium makrosiklik pada sel kupffer.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] S. Budiman, H. H. Bahti, A. Mutalib, and A. Anggraen, "Pemisahan Gadolinium Sebagai Contrast Agent Pada Mri (Magnetic Resonance Imaging) Dengan Ligan Asam Di-(2-Etilheksil) Fosfat," *J. Sains dan Kesehat.*, vol. 1, no. 9, pp. 510–516, 2017, doi: <https://doi.org/10.25026/jsk.v1i9.88>.
- [2] S. T. Bird *et al.*, "First-Trimester Exposure to Gadolinium-based Contrast Agents: A Utilization Study of 4.6 Million U.S. Pregnancies," *Radiology*, vol. 293, no. 1, pp. 193–200, Oct. 2019, doi: <https://doi.org/10.1148/radiol.2019190563>.
- [3] A. Silvio and C. Peter, "Biodistribution of gadolinium-based contrast agents, including gadolinium deposition," *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 30, no. 6, pp. 1259–1267, 2009, doi: DOI: 10.1002/jmri.21969.
- [4] L. Chehabeddine, T. Al Saleh, M. Baalbaki, E. Saleh, S. J. Khoury, and S. Hannoun, "Cumulative administrations of gadolinium-based contrast agents: risks of accumulation and toxicity of linear vs macrocyclic agents," *Crit. Rev. Toxicol.*, vol. 49, no. 3, pp. 262–279, 2019, doi: DOI: 10.1080/10408444.2019.1592109.
- [5] L. B. M and S. Wangko, "Peran Sel Kupffer Pada Steatohepatitis Alkohol," *J. Biomedik*, vol. 4, no. 2, 2013, [Online]. Available: <https://ejournal.unsrat.ac.id/index.php/biomedik/article/download/755/12190>
- [6] G. Tapia, F. Troncoso, M. Galleano, V. Fernandez, S. Puntarulo, and L. A. Videla, "Time course study of the influence of acute iron overload on kupffer cell functioning and hepatotoxicity assessed in the isolated perfused rat liver," *Hepatology*, vol. 27, no. 5, pp. 1311–1316, 1998, doi: DOI: 10.1002/hep.510270517.
- [7] E. R. Sari, G. Maslebu, and A. Sutresno, "Studi Difusi Ca^{2+} pada Sinapsis menggunakan Metode Monte Carlo Cell," 2020, [Online]. Available: <https://iptek.its.ac.id/index.php/jfa/article/view/16%281%2910>
- [8] B. Haryanto, "Pengaruh Pemilihan Kondisi Batas, Langkah Ruang, Langkah Waktu, dan Koefisien Difusi pada Model Difusi," *Aplika: Jurnal Ilmu Pengetahuan dan Teknologi*, vol. 8, no. 1, pp. 1–7, 2014.
- [9] L. Telgmann, C. A. Wehe, J. Künne Meyer,

- A. Bülter, M. Sperling, and U. Karst, "Speciation of Gd-based MRI contrast agents and potential products of transmetalation with iron ions or parenteral iron supplements," pp. 2133–2141, 2012, doi: DOI: 10.1007/s00216-012-6404-x.
- [10] F. Martino, G. Amici, M. Rosner, C. Ronco, and G. Novara, "Gadolinium-based contrast media nephrotoxicity in kidney impairment: The physiopathological conditions for the perfect murder," *J. Clin. Med.*, vol. 10, no. 2, pp. 1–15, 2021, doi: doi: 10.3390/jcm10020271.
- [11] A. Gil, J. Segura, J. A. G. Pertusa, and B. Soria, "Monte Carlo simulation of 3-D buffered Ca^{2+} diffusion in neuroendocrine cells," *Biophys. J.*, vol. 78, no. 1, pp. 13–33, 2000, doi: DOI:10.1016/s0006-3495(00)76569-6.
- [12] H. Casanova *et al.*, "The virtual instrument: Support for grid-enabled mcell simulations," *Int. J. High Perform. Comput. Appl.*, vol. 18, no. 1, pp. 3–17, 2004, doi: DOI:10.1177/1094342004041290.
- [13] E. D. Andresta, N. A. Wibowo, and A. Sutresno, "Investigasi Pengaruh Jarak Celah Sinapsis dengan menggunakan Metode Monte Carlo," *J. Fis. dan Apl.*, vol. 16, no. 3, p. 111, 2019, [Online]. Available: <https://iptek.its.ac.id/index.php/jfa/article/view/16%283%2901>
- [14] "DIFFUSION COEFFICIENTS OF MRI CONTRAST AGENTS IN CARTILAGE 46th Annual Meeting , Orthopaedic Research Society , March 12-15 , 2000 , Orlando , Florida," p. 7021, 2000, [Online]. Available: <https://www.ors.org/transactions/46/0128.pdf>
- [15] F. R. Kuntari, S. Pranoto, K. A. Tiswati, and A. Sutresno, "Studi Proses Difusi melalui Membran dengan Pendekatan Kompartemen," *J. Fis. dan Apl.*, vol. 15, no. 2, p. 62, 2019, [Online]. Available: <https://iptek.its.ac.id/index.php/jfa/article/view/4617>