

## **ABSTRAK**

### **DIFUSI KALSIMUM DENGAN MEDIA KONTRAS GADOLINIUM PADA SISTEM SINAPSIS MENGGUNAKAN SIMULASI MONTE CARLO**

Oleh

**Adita Sutresno**

**NIM: 30213010**

**(Program Studi Doktor Fisika)**

Gadolinium sebagai medium kontras sangat umum digunakan oleh pasien yang akan menjalani diagnostik menggunakan modalitas MRI. Salah satu keuntungan penggunaan medium kontras gadolinium yang utama adalah meningkatkan kualitas citra yang dihasilkan oleh MRI. Dengan menggunakan medium kontras maka batas antara bagian yang sakit dan sehat dapat terlihat lebih jelas. Banyak pasien yang menerima injeksi gadolinium tidak cukup satu kali. Gadolinium yang telah disuntikkan pada tubuh pasien tidak semuanya dapat keluar melalui sistem urinari. Gadolinium yang tertinggal di dalam tubuh dapat memberikan efek samping yang tidak dapat diabaikan karena sifat gadolinium yang beracun (*toxic*). Gadolinium dapat menjadi penghalang terhadap saluran kalsium yang ada pada sinapsis. Dengan demikian keberadaan gadolinium menyebabkan saluran kalsium terhambat yang menyebabkan difusi kalsium dan transmisi sinyal terganggu. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan mengkaji proses difusi kalsium yang terjadi pada sinapsis dan mengidentifikasi faktor-faktor yang memengaruhi proses difusi kalsium dengan keberadaan ion gadolinium di sekitar sinapsis. Untuk mencapai tujuan yang diharapkan, maka penelitian ini dilakukan dalam tiga tahapan dari yang sederhana sampai yang kompleks. Tahapan pertama adalah melakukan eksperimen difusi pada model kompartemen dan mensimulasikan proses difusinya dengan tujuan untuk mengamati dan melihat proses difusi untuk injeksi tunggal. Tahap kedua adalah mensimulasikan proses difusi pada sistem urinari dengan metode Monte Carlo untuk mendapatkan besarnya fluks yang melewati saluran difusi. Sedangkan tahap ketiga adalah mensimulasikan proses difusi pada sinapsis menggunakan metode Monte Carlo dengan keberadaan ion gadolinium sebagai ion penghalang terhadap saluran kalsium yang ada. Keterlibatan ion gadolinium pada simulasi sangat penting untuk dapat melihat pengaruh ion gadolinium pada fluks kalsium yang masuk ke pra-sinapsis. Selain itu juga pengaruhnya terhadap jumlah neurotransmitter ke celah sinapsis sebagai mekanisme transmisi sinyal pada sistem syaraf.

Hasil yang diperoleh pada tahap pertama adalah banyaknya lubang yang merepresentasikan saluran kalsium berbanding lurus dengan banyaknya ion yang berpindah dari kompartemen pertama ke kompartemen kedua. Penurunan jumlah lubang merepresentasikan saluran kalsium yang mulai tertutup oleh ion yang bersifat sebagai penghalang. Hasil tahap kedua yang merupakan simulasi difusi

pada sistem urinari menunjukkan bahwa perubahan konsentrasi menjadi dua kali konsentrasi semula pada kompartemen pertama menyebabkan kenaikan jumlah ion yang terdifusi menjadi menjadi empat kalinya saat  $t_{0,5}$ . Pada tahap ketiga yang merupakan simulasi difusi pada sinapsis dengan melibatkan beberapa parameter seperti koefisien difusi menunjukkan bahwa setiap ion memiliki karakteristik berbeda. Perbedaan koefisien difusi memberi pengaruh pada banyaknya ion yang terdifusi, yaitu semakin besar koefisien difusi suatu ion maka banyaknya ion yang terdifusi semakin besar. Ditinjau dari jumlah ion yang terdifusi pada  $t_{0,25}$ , koefisien difusi besar akan menunjukkan jumlah ion yang lebih banyak berpindah pada selang waktu yang sama. Pada proses difusi pada sinapsis yang melibatkan interaksi antar ion menunjukkan bahwa fluks dari ion dipengaruhi oleh besarnya konstanta kesetimbangan disosiasi. Besarnya konstanta kesetimbangan ditentukan pada besarnya konstanta pengikat dan konstanta disosiasi. Semakin kecil konstanta kesetimbangan disosiasi maka waktu yang diperlukan untuk mendifusikan ion menjadi lebih cepat. Untuk pengaruh luasan saluran kalsium dan kerapatan memberikan hubungan yang linier yaitu semakin luas saluran kalsium dan semakin rapat saluran kalsium mengakibatkan jumlah ion yang terdifusi juga semakin banyak. Namun demikian, tingkat kerapatan saluran kalsium pada nilai di atas  $2 \times 10^4 \mu\text{m}^{-2}$  menjadi konstan. Kehadiran ion penghalang yaitu gadolinium di sekitar sinapsis telah menyebabkan beberapa hal yaitu keberadaan ion gadolinium menyebabkan penutupan saluran kalsium dari tingkat kecil, sedang, dan tertutup total yang bergantung jumlah ion gadolinium di sekitar sinapsis. Semakin banyak ion gadolinium di sekitar sinapsis, maka penutupan saluran kalsium menjadi lebih cepat. Keadaan ini menyebabkan jumlah ion kalsium yang dapat terdifusi dari daerah luar pra-sinapsis ke dalam pra-sinapsis juga mengalami penurunan akibat dari semakin banyaknya saluran kalsium yang tertutup ion gadolinium. Dengan semakin sedikitnya ion kalsium yang dapat terdifusi ke dalam pra-sinapsis, menyebabkan jumlah vesikel sinapsis yang dapat berlabuh pada permukaan tempat *docking* dan melepaskan neurotransmitter berkurang. Hal ini menyebabkan proses transmisi kimia pada sinapsis terganggu akibat jumlah neurotransmitter yang dapat dilepaskan menurun. Dengan demikian secara keseluruhan keberadaan gadolinium pada sinapsis dapat memberi pengaruh pada terganggunya proses transmisi kimia (neurotransmitter) yang terjadi pada sinapsis.

**Kata kunci:** Difusi pada sinapsis, Difusi kalsium, Monte Carlo Cell, Gadolinium

## **ABSTRACT**

### **CALCIUM DIFFUSION WITH GADOLINIUM CONTRAST MEDIUM ON SYNAPSE SYSTEM USING MONTE CARLO SIMULATION**

By

**Adita Sutresno**

**NIM: 30213010**

**(Doctoral Program in Physics)**

*Gadolinium is used by patients who will undergo diagnostics using MRI modalities as a prevalent contrast medium. One of the main advantages of using the gadolinium contrast medium is improving the quality of the image produced by MRI. The boundary between the sick and healthy parts can be seen more clearly by using a contrast medium. Patients who receive gadolinium injections are not enough once, and even many patients receive gadolinium injection repeatedly. Gadolinium has been injected into the patient's body does not all get out through the urinary system. Gadolinium left in the body can have a side effect that cannot ignore because of the toxic nature of gadolinium. One of the characteristics of gadolinium is as a barrier to calcium channels in the synapse. The presence of gadolinium interferes with the process of calcium diffusion, and signal transmission. This study aims to examine the process of calcium diffusion that occurs in the synapse and identify the factors that influence the process of calcium diffusion in the presence of gadolinium ions around synapse. This research was carried out in three stages from simple to complex. The conduct diffusion experiments in the compartment model and simulate the diffusion process was first with the goal was to observe and saw the diffusion process for a single injection. The second stage was to affect the diffusion process in the urinary system using the Monte Carlo method to obtain the amount of flux that passes through the diffusion channel. The third stage was simulating the diffusion process in synapse using the Monte Carlo method in the presence of gadolinium ions as a barrier ion against existing calcium channels. The involvement of gadolinium ions in the simulation was significant to be able to identify the effect of gadolinium ions on calcium flux into presynaptic. Besides, it also affects the number of neurotransmitters to synaptic cleft as a mechanism for transmitting signals to the nervous system.*

*The first result was that the number of holes representing the calcium channel which was directly proportional to the number of ions moving from the first*

compartment to the second compartment. Decreasing the number of holes represents a calcium channel that begins to be covered by ions which were a barrier. The second result was a urinary system diffusion simulation shows that the change in concentration to twice the level of the first compartment causes an increase in the number of diffused ions to be four times when  $t_{0,5}$ . The third result was a diffusion simulation on synapse which involves many quantities such as diffusion coefficient, the interaction between ions, area, and density of calcium channels to the effect of the presence of gadolinium barrier ions around synapse. The diffusion coefficient shows that each ion has different characteristics. The difference in diffusion coefficient influences the number of diffused ions, namely the more significant the diffusion coefficient of an ion, the higher the diffusion of ions. The large diffusion coefficient will show the number of ions which move more at the same time interval judging from the number of diffused ions at  $t_{0,25}$ . The process of diffusion in synapse involving interactions between ions shows that the flux of ions was influenced by the size of the dissociation equilibrium constant. The size of the binding constant and the dissociation constant determines the magnitude of the balance constant. The smaller the dissociation equilibrium constant, the faster it takes to diffuse the ion. For the influence of the calcium channel area and density, it provides a linear relationship, namely the more full the calcium channel and the more calcium channels, the more diffused the number of ions. However, the density of the calcium channel at values above  $2 \times 10^4 \mu\text{m}^{-2}$  was constant. The presence of barrier ions namely gadolinium around synapse has caused several things, namely the presence of gadolinium ions causing closure of calcium channels from a small, medium, and total closed level which depends on the number of gadolinium ions around synapse. The higher the gadolinium ions around synapse, the faster the calcium channel closure. This situation causes the number of calcium ions that can diffuse from the pre-synaptic outer region into pre-synaptic also to decrease due to the increasing number of calcium channels covered by gadolinium ions. The calcium ions can diffuse in pre-synaptic, it causes the number of synaptic vesicles that can anchor on the surface of the docking palce and release the neurotransmitter decreases. The chemical transmission process in synapse to be disrupted due to the reduction of the number of neurotransmitters and that can be released. Thus, the overall presences of gadolinium in synapse can a significant influence on the disruption of the chemical transmission (neurotransmitter) process that occurs in a synapse.

*Keywords: Diffusion on synapse, Calcium Diffusion, Monte Carlo Cell, Gadolinium*