Jurnal Matematika dan Pengetahuan Alam
Vol. 2, No. 1, Th. 1992 ISSN : 0853 - 0033

PENGARUH TAMOXIFEN TERHADAP STRUKTUR GINJAL DAN HIPOFISA MENCIT *(Mus musculus)*

Yarnelly Gani dan Warnety Munir
Staf Pengajar Jurusan Biologi FMIPA UNAND

ABSTRACT

The influence of Tamoxifen, a synthetic hormon that competes with estrogen for the receptors, on the structure of kidney and anterior pituitery was studied using mice *(Mus musculus)* as experimental animals. This study revealed that lumen of bowman's capsules of animals treated with 0.01 mg Tamoxifen dayly for two months become thinner and two to three gromeruli which do not have Bowman's capsule appear in cloce contact one to another. This study also showed that the activity of anterior pituitary decreases, shown by low number of basophil cells.

PENDAHULUAN

Salah satu obat pasca operasi yang diberikan secara terus menerus (Sholtis, komunikasi pribadi) pada pasien kanker payudara adalah Tamoxifen, yaitu suatu sediaan hormon sintetis yang dapat menghalangi pertumbuhan sejenis sel kanker payudara. Tamoxifen ini akan berkompetisi dengan estrogen untuk menduduki reseptor yang terdapat dalam sitoplasma sel kanker tersebut, tapi tidak dapat berfungsi seperti estrogen (Anonimus, 1987 ; Suherman, 1987). Bahkan kemampuan dari Tamoxifen dan metabolitnya untuk membentuk komplek reseptor-Tamoxifen ternyata lebih tinggi dari estrogen sendiri (Adam, 1981).

Tamoxifen yang masuk kedalam tubuh akan segera terikat pada protein plasma, albumin, dandan diedarkankeseluruh tubuh. Didalam tubuh Tamoxifen akan dihidrolisis dengan bantuan enzim glukorunidase dengan hasil antara lain N-desmethyltamoxifen dan 4-hidroksitamoksifen. Tamoxifen dan metabolitnya ini akan dieksresikan melalui feces, walau pemberian dilakukan intra vena ataupun intra peritoneal sekalipun. hal ini desebabkan karena adanya ekskresi melalui empedu dan reabsorbsi dalam ginjal (Adam,1981).

Ginjal mamalia mengandung ratusan sampai jutaan unit filtrasi fungsional yang disebut nefron. Tiap unit nefron ini debedakan atas dua bagian utama. Kapsul Bowman merupakan bagian yang membesar dari nefron, berfungsi dalam filtrasi dan tubulus ginjal yang terdiri dari tubulus kontortus proksimal, loop Henle dan tubulus kontortus distal yang berfungsi dalam mereabsorbsi bahan-bahan yang masih diperlukan (Junquiera and Carneiro, 1980). Senyawa-senyawa yang ekskresinya terjadi melaluiempedupun akan mengalami reabsorbsi didaerah tubulusginjal, seperti reabsorbsi dari Tamoxifen (Adam, 1981).

Pemberian Tamoxifen yang berkepanjangan sudah barang tentuakan menambah kerja ginjal terutama pada daerah kapsul Bowman sebagai filter utama dan mungkin dapat menimbulkan efek samping yang tidak diingini.

Efek samping yang telah ditemukan pada mencit yang diberi 0,01 mg/ekor/hari selama dua bulan baru pada kelainan-kelainan yang ditemukan pada organ reproduksi seperti kematian folikel muda, tidak ada folikel yang matang (Munir dan Gani, 1991) yang merupakan pertanda kurangnya sekresi FSH, yaitu hormon yang merangsang pemasakan folikel (Hoar, 1976 ; Bloom and Fawcet, 1986). Disamping kelainan diatas juga ditemukan endometrium uterus menipis karena proliferasi sel-sel endometrium terhambat, kelenjer mukosa membesar dan pada vagina tidak ditemukan lapisan epitil yang menanduk (Munir dan Gani, 1991), hal mana merupakan ciri dari rendahnya kadar estrogen.

Hormon FSH dihasilkan oleh hipofisa anterior yaitu oleh sel yang dikenal sebagai sel basofil. Sel ini mempunyai ukuran yang lebih besar dari sel-sel lainnya pada hipofisa ini dengan granul-granul yang lebih kecil dan mempunyai afinitas yang rendah terhadap zat warna yang diberikan (Finerty and cowdry, 1978).

Aktifitas hipofisa dalam menghasilkan hormon "Folicle Stimulating Hormon" atau FSH dikontrol oleh konsentrasi hormon estrogen yang dihasilkan oleh sel-sel folikel dari ovarium. Jika konsentrasi estrogen dalam darah tinggi, aktifitas hipofisa akan menurun, sebaliknya jika kadar estrogen dalam darah rendah, aktifitas hipofisa akan naik. Sistim pengaturan ini disebut hubungan timbal balik atau "feed back" (Hoar, 1970). Perubahan aktifitas ini

dapat dilihat secara histologis, dimana jumlah sel-sel basofil akan berfluktuasi sesuai dengan aktifitas hipofisa. Jumlah sel-sel basofil akan bertambah jika aktifitas kelenjer meningkat (Finerty and Cowdry, 1960).

Dari penelitian Munir dan Gani (1991) ditemukan efek samping pemberian Tamoxifen yang merupakan gejala dari rendahnya kadar FSH seperti matinya folikel muda dan tak adanya folikel yang matang dan gejala rendahnya kadar estrogen dalam darah seperti menipisnya endometrium dinding uterus, tidak adanya lalisan epitil yang menanduk dari vagina. Efek samping yang menunjukkan gejala yang berlawanan dengan kaidah umum ini merupakan dasar dilakukannya penelituan ini yang bertujuan untuk mengetahui efek samping Tamoxifen terhadap struktur hipofisa disamping pengaruhnya terhadap ginjal sebagai organ yang memetabolisme seperti yang diuraikan diatas.

BAHAN DAN TATA KERJA

Dalam penelitian ini dipakai mencit, Mus muculus berumur 2,5 bulan dengan berat tubuh antara 25 - 29 gram. Pemberian Tamoxifen diberikan peroral dengan dosis 0,01 mg/ekor/hari, yang dilarutkan dalam 0,05 ml aquades dan diberikan selama dua bulan berturut-turut. Pada akhir perlakuan, mencit dibunuh, dikeluarkan ginjal dan hipofisanya, difiksasi dalam larutan Bouin, dan selanjutnya diproses untuk pembuatan sediaan histologis untuk mikroskop cahaya.

Pengamatan dilakukan terhadap perbedaan-perbedaan struktur histologis dari kedua organ ini pada hewan percobaan yang dibandingkan dengan hewan kontrol dan dianalisis secara deskriptif. Pengamatan pada struktur ginjal diutamakan pada kelainan-kelainan yang ditemukan pada unit fungsional nefron serta bagian-bagiannya, sedang pada hipofisa diutamakan pada jumlah sel basofil sebagai penghasil FSH. Jumlah sel merupakan jumlah sel rata-rata dari lima sayatan, dan pada masing-masing sayatan dihitung jumlah sel persatuan area pada lima daerah pengukuran yang diambil secara random.

Hasil pengamatan akan ditampilkan berupa foto-foto mikroskop yang mewakili dari hewan perlakuan dan hewan kontrol.

HASIL DAN DISKUSI

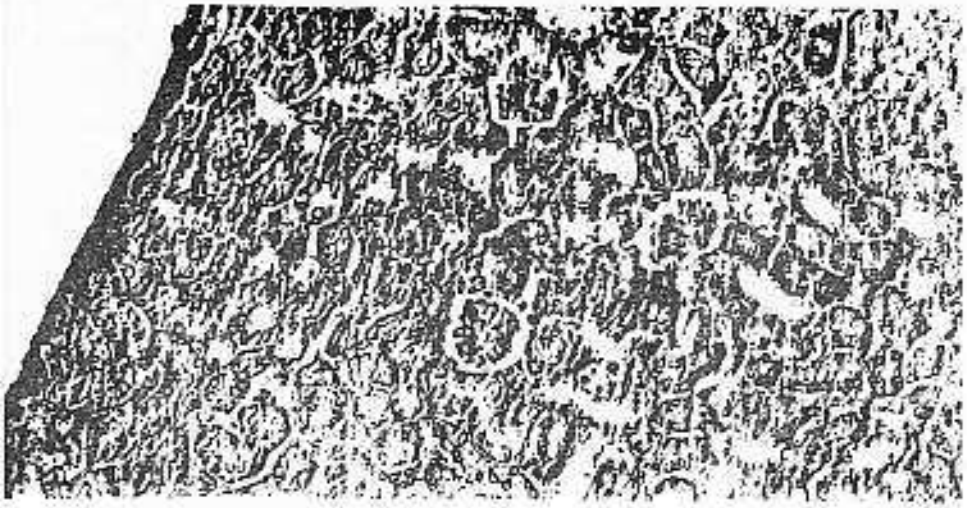
Pemberian Tamoxifen dalam penelitian ini dilakukan dua bulan berturut-turut karena pada penelitian terdahulu (Munir dan Gani, 1991) dengan metoda ini dan dengan dosis 0,01 mg/ekor/hari telah ditemukan gangguan pada siklus estrus dan gangguan lainnya pada struktur organ-organ reproduksi. Untuk melihat pengaruh pemberian yang sama pada ginjal sebagai salah satu organ yang berperan penting dalam reabsorbsi Tamoxifen (Adam, 1981) dapat dipelajari dari sayatan-sayatan histologis, dengan membandingkan antara struktur ginjal hewan perlakuan dan hewan kontrol.

Pada sayatan histologis dari ginjal hewan perlakuan ditemukan beberapa gambaran histologis yang berbeda dari gambaran yang ditemukan pada hewan kontrol. Kelainan yang ditemukan antara lain adalah menipisnya lumen kapsul Bowman jika dibandingkan dengan kapsul Bowman ginjal hewan kontrol (Gambar 1). Lumen yang menipis ini akan berpengaruh sekali terhadap kecepatan filtrasi dari glomerulus dimana filtrasi terjadi karena adanya perbedaan tekanan antara dalam lumen dan tekanan kapiler glomerulus (Eckert and Randall, 1983). Kalaupun terjadi filtrasi pada keadaan lumen yang sangat tipis ini, filtrasi dari glomerulus seakan-akan langsung disalurkan kedalam tubulus kontortus proksimal.

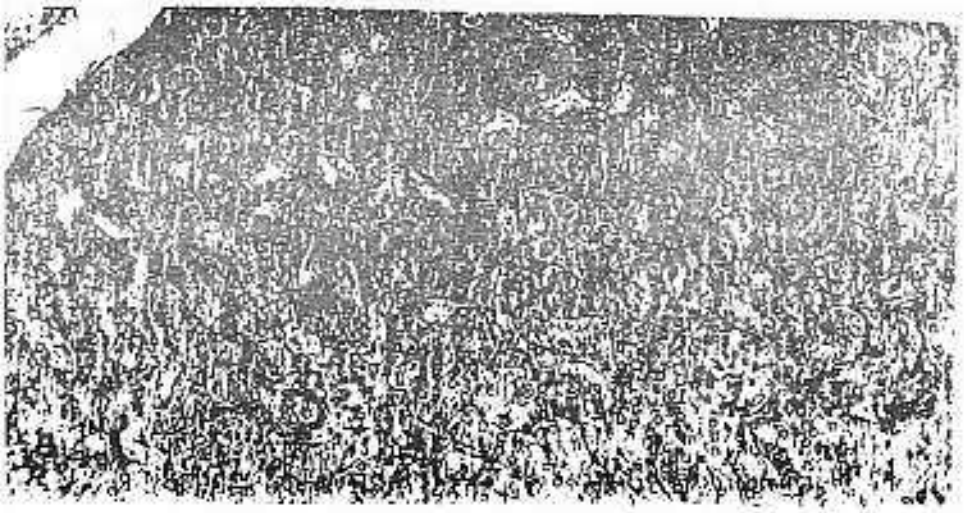
Disamping kelainan diatas, pada mencit perlakuan juga terlihat glomerulus yang jauh lebih besar dari normal yang merupakan penggabungan beberapa glomerulus. Pada keadaan ini sudah tidak terlihat adanya kapsul Bowman sama sekali (Gambar 1C) dan mungkin akan dapat dipelajari dengan jelas jika diamati dengan mikroskop elektron.
Semua kelainan-kelainan ini tidak ditemukan pada sayatan ginjal dari hewan-hewan kontrol.

Dengan ditemukannya kelainan-kelainan pada ginjal ini, ada kemungkinan untuk menemukan kelainan pada organ lain yang juga berfungsi dalam memetabolisme Tamoxifen ini. Hati misalnya juga berfungsi mengekskresikan Tamoxifen bersama-sama dengan empedu.

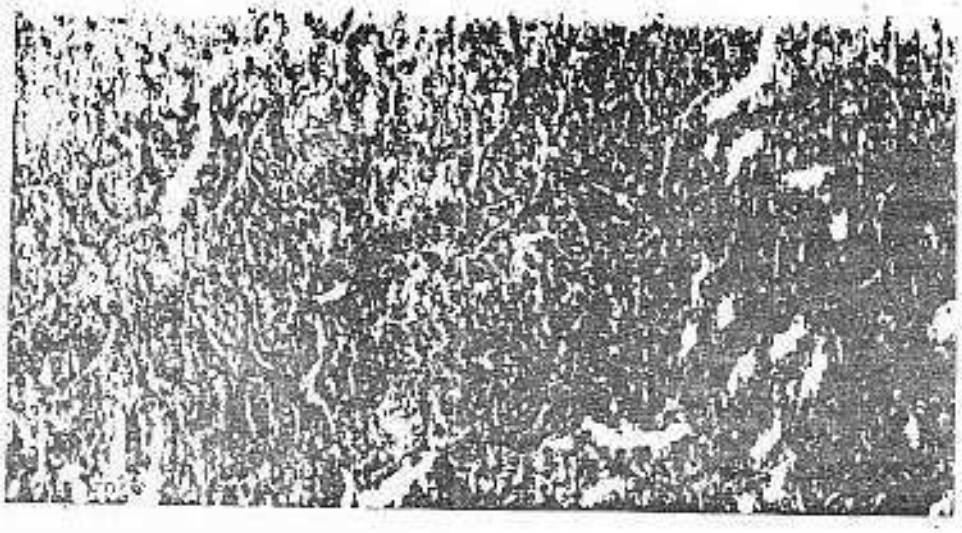
1.A



1.B



1.C



Gambar 1 : Foto-mikroskop dari sayatan ginjal dari mencit. A, berasal dari hewan kontrol, sedang B dan C berasal dari hewan perlakuan. Kapsul Bowman yang normal pada A (kepala panah) tampak mempunyai lumen, sedang pada B, lumen yang tipis dari kapsul Bowman (panah). Pada C terlihat penggabungan dari beberapa glomerulus yang tidak mempunyai kapsul Bowman (panah). Perbesaran 10 X 10

Dengan ditemukannya pengaruh pemberian Tamoxifen terhadap struktur organ-organ reproduksi setelah dua bulan perlakuan (Munir dan Gani, 1991), diduga juga akan terlihat pengaruhnya terhadap aktifitas kelenjar-hipofisa. Pengamatan terhadap preparat histologis hipofisa hewan perlakuan yang disayat setebal 3 mikron, menunjukkan jumlah sel basofil yang rendah jika dibandingkan dengan jumlah sel basofil yang ditemukan pada hipofisa hewan kontrol. Pada hewan perlakuan ditemukan rata-rata 2,3 buah sel per mm^2, sedang pada hewan kontrol ditemukan 7 sel pada luas yang sama.

Adanya pengurangan jumlah sel basofil hingga 1/3 jumlah sel basofil p hipofisa hewan kontrol menandakan bahwa aktifitas hipofisa ante menurun, dalam hal ini sekresi FSH, karena jumlah sel basofil dapat dipa sebagai ukuran dari aktifitas hipofisa (Finerty and Cowdry, 1960). Dal keadaan aktif jumlah sel akan meningkat dan ukurannya akan bertaml besar. Penurunan aktifitas hipofisa ini sesuai dengan hasil penelitian Mu dan Gani (1991) dimana dengan perlakuan yang sama ditemukan folil folikel muda yang mati dan tidak ada folikel yang matang yang merupal ciri dari kekurangan FSH.

Pada keadaan ini, Tamoxifen yang diberikan akan berikatan den reseptor-reseptor estrogen untuk membentuk komplek reseptor-Tamoxi sehingga menyerupai kadar estrogen yang tinggi. Keadaan estrogen y seolah-olah tinggi inilah tampaknya yang akan menghambat sekresi FSH c hipofisa sehingga jumlah sel basofil akan menurun pada hewan perlaku

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pemberian yang te menerus dari Tamoxifen dapat menimbulkan beberapa efek samping seg ti:

1. Menipisnya lumen dari kapsul Bowman.
2. Penggabungan dari beberapa glomerulus yang sudah tidak mempun kapsul Bowman sama sekali.
3. Penurunan aktifitas hipofisa anterior yang ditunjukkan oleh rendah jumlah sel-sel basofil.Menipisnya lumen dari kapsul Bowman.

DAFTAR PUSTAKA

1. Adam, H.K., (1981). A Review of the Pharmacokinetics and Metaboli of "Nolvadex" (Tamoxifen). *Non-Steroidal Antioestrogens, Sutherla* R.L. and V.C. Jordan, editors. Academic Press, Sydney New York Lo don Toronto san Francisca.

2. Anonimus, (1987). *Adjuvant Therapy : Facts For Women With Breast Cancer.* National Cancer Institute.

3. Anonimus, (1988). *Statistik Indonesia 1988.* Biro Pusat Statistik Jakarta, Indonesia.

4. Balinsky, B.I., (1981). *An Introduction to Embryology,* Holt-Saunders Internasional. Maruza Japan.

5. Bavelander, G., (1971). *Out line of Histology.* Mosby Co Saint Louis, USA.

6. Bloom, W. and D.W. Fawcet, (1986). *A text Book of Histology.* W.B. Saunders Co Philadelphia. London.

7. Eckert, R, and D. Randzil, (1983). *Animal Physiology, Mechanisms and Adaptations.* 2 nd edition. W.H. Freeman and Company, San Francisco.

8. Finerty, J.C., and E.V. Cowdry, (1960). *A Text Book of Histology.* Lea Febiger, Philadelphia.

9. Hoar, W.S., (1976). *General Comparative Physiology,* 2 nd Prentice Hall India.

10. Junquiera L.C., and J. Carneiro, (1980). *Histologi Dasar,* terjemahan Adji Dharma. Lange Medical Publ. Drawer.

11. Kleinman R.L., (1979). *Family Planning Hand Book for Doctor IPPF.*

12. Martin, C.R., (1978). *Endocrine Physiology,* Prentice Hall, India.

13. Munir, W. dan Y. Gani, (1991). Pengaruh Tamoxifen terhadap struktur organ reproduksi mencit (Mus musculus) Bahan *Seminar dan Kongres Nasional Biologi X,* di Bogor.