

ISSN : 2477-0345

PROSIDING
Seminar Nasional Keselamatan,
Kesehatan, Lingkungan dan
Pengembangan Teknologi Nuklir I

Tema:
"Peranan Litbang Teknologi Keselamatan dan Metrologi Radiasi
dalam Pemanfaatan Iptek Nuklir untuk Kesejahteraan"

Kawasan Nuklir Pasar Jumat - Jakarta
25 Agustus 2015

Diselenggarakan oleh:



PTKMR-BATAN



KEMENKES-RI



Dep. Fisika - ITB



FKM - UI

PUSAT TEKNOLOGI KESELAMATAN DAN METROLOGI RADIASI
BADAN TENAGA NUKLIR NASIONAL
JAKARTA

Diterbitkan pada
Nopember 2015

KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan kehadirat Allah SWT atas karunia yang diberikan kepada Panitia Penyelenggara, sehingga dapat diselesaikannya penyusunan Prosiding Seminar Nasional Keselamatan, Kesehatan, Lingkungan dan Pengembangan Teknologi Nuklir I dengan tema “**Peranan Litbang Teknologi Keselamatan dan Metrologi Radiasi dalam Pemanfaatan Iptek Nuklir untuk Kesejahteraan**”, pada bulan Nopember 2015.

Seminar Nasional Keselamatan, Kesehatan, Lingkungan dan Pengembangan Teknologi Nuklir kali ini dihadiri oleh 3 (tiga) pembicara tamu yaitu Mr. S. Somanesan dari Senior Principal Radiation Physicist, Departement of Nuclear Medicine & PET, Singapura General Hospital, Prince Jackson, Ph.D dari Diagnostic Imaging Physicist, Peter MacCallum Cancer Center, dan Dr. Rer. Nat. Freddy Haryanto dari Fisika, Institut Teknologi Bandung. Sebanyak 23 makalah dipresentasikan dalam Sidang Paralel dan 25 makalah dalam sidang Poster. Berdasarkan hasil presentasi dan kriteria penilaian Tim Editor, makalah yang dapat diterbitkan sebanyak 46 makalah yang terdiri dari Kelompok Keselamatan 25 makalah, Kesehatan 13 makalah dan Lingkungan 8 makalah.

Dalam menyelenggarakan seminar ini Pusat Teknologi Keselamatan dan Metrologi Radiasi - BATAN bekerjasama dengan Kementerian Kesehatan RI, Departemen Fisika FMIPA Institut Teknologi Bandung dan Fakultas Kesehatan Masyarakat - Universitas Indonesia.

Semoga penerbitan Prosiding ini bermanfaat sebagai media untuk menyebarluaskan hasil-hasil penelitian dan pengembangan di bidang keselamatan, kesehatan, lingkungan dan pengembangan teknologi nuklir serta sebagai bahan acuan dan informasi dalam melakukan kegiatan pengembangan dan penelitian di bidang keselamatan, kesehatan dan lingkungan.

Kepada semua pihak yang telah membantu penerbitan Prosiding ini, kami mengucapkan terima kasih.

Jakarta, Nopember 2015

Panitia Penyelenggara
dan Tim Editor

SAMBUTAN

KEPALA PUSAT TEKNOLOGI KESELAMATAN DAN METROLOGI RADIASI

Assalaamu'alaikum Wr. Wb.

Salam sejahtera bagi kita semua.

Dengan memanjatkan puji dan syukur kehadiran Tuhan Yang Maha Esa, saya menyambut gembira atas penerbitan Prosiding Seminar Nasional Keselamatan, Kesehatan, Lingkungan dan Pengembangan Teknologi Nuklir I oleh Tim Editor dan Panitia Penyelenggara.


Melalui penerbitan ini, saya berharap Prosiding ini dapat dengan mudah dipahami oleh para pemerhati iptek nuklir di bidang teknologi keselamatan dan metrologi radiasi. Selain itu, saya juga berharap agar tulisan dan kajian ilmiah dalam Prosiding ini, yang merupakan output (luaran) dari para pejabat fungsional di BATAN dan pemerhati masalah keselamatan, kesehatan, lingkungan dalam pengembangan teknologi nuklir ini dapat menjadi acuan bagi para mahasiswa, guru, dosen, dan pembimbing, dan ilmuwan di luar BATAN, sehingga output kegiatan BATAN ini dapat dimanfaatkan dan dirasakan oleh masyarakat.

Akhirnya, saya berharap bahwa keberadaan Prosiding ini tidak sebatas memperkaya khasanah pengetahuan kita, namun juga dapat menjadi pedoman bagi PTKMR untuk mewujudkan visi BATAN, Unggul di Tingkat Regional. Untuk itu, saya mengucapkan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada Tim Editor dan Panitia Penyelenggara yang telah mencurahkan tenaga dan pikirannya, serta kepada seluruh pihak yang telah mendukung penerbitan Prosiding ini.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Jakarta, Nopember 2015

Kepala PTKMR,


Drs. Susetyo Trijoko, M.App.Sc.

**SUSUNAN TIM PENGARAH DAN EDITOR
SEMINAR NASIONAL
KESELAMATAN, KESEHATAN, LINGKUNGAN DAN
PENGEMBANGAN TEKNOLOGI NUKLIR**

SUSUNAN TIM PENGARAH

Ketua :

Dr. Ir. Ferhat Aziz, M.Sc.

(Deputi Bidang Sains dan Aplikasi Teknologi Nuklir)

Drs. Susetyo Trijoko, M.App.Sc.

(Kepala PTKMR – BATAN)

SUSUNAN TIM EDITOR DAN PENILAI MAKALAH

Ketua :

Drs. Mukhlis Akhadi, APU. (BATAN)

Wakil Ketua :

Drs. Bunawas, APU. (BATAN)

Anggota :

Drs. Nurman Rajagukguk (BATAN)

Dr. Mukh Syaifudin (BATAN)

dr. Fadil Nazir, Sp.KN. (BATAN)

Dr. Eko Pudjadi (BATAN)

Dra. Rini Heroe Oetami, MT. (BATAN)

Prof. Fatma Lestari, Ph.D (FKM-UI)

Dr. Rer. Nat. Freddy Haryanto (ITB-Bandung)

dr. Gani Witono, Sp. Rad. (KEMENKES-RI)

PANITIA PENYELENGGARA

Ketua : Wiwin Mailana, M.Farm., **Wakil Ketua :** Fendinugroho, S.ST., **Sekretaris :** Dian Puji Raharti, A.Md., **Bendahara :** Kristina Dwi Purwanti, **Seksi Persidangan:** Setyo Rini, SE., Wahyudi, S.ST., Teja Kisnanto, A.Md., Viria Agesti Suvifan, Indri Trisianti, **Seksi Perlengkapan dan Dokumentasi :** Eka Djatnika Nugraha, A.Md., Prasetya Widodo, A.Md., Itong Mulyana, **Seksi Konsumsi :** Helfi Yuliati, A.Md., Eni Suswantini, A.Md. (SK. Kepala BATAN No. 67/KA/III/2015 tanggal 4 Maret 2015).

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	i
SAMBUTAN KEPALA PTKMR BATAN	ii
SUSUNAN TIM PENGARAH DAN EDITOR	iii
DAFTAR ISI	iv

Makalah Pleno

1. <i>Radiation Safety issues in Nuclear Medicine</i>	A-1
Mr. S Somanesan (Senior Principal Radiation Physicist, Dept. of Nuclear Medicine & PET, Singapore General Hospital)	
2. <i>Future Directions in Computation of Personalised Radiation Dosimetry</i>	B-1
Price Jackson, Ph.D (Diagnostic Imaging Physicist, Peter MacCallum Cancer Centre)	
3. <i>Monte Carlo Simulation for Dose Assessment in Radiotherapy and Radiodiagnostic</i>	C-1
Dr. Rer. Nat. Freddy Haryanto (Departemen Fisika, FMIPA, Institut Teknologi Bandung)	

Makalah Kelompok Keselamatan

1. Penentuan Spektrum Neutron di Fasilitas Kalibrasi PTKMR Menggunakan <i>Bonner Sphere Spectrometer</i>	1
Rasito T., Bunawas, J.R. Dumais, dan Fendinugroho	
2. Metode Kalibrasi Dosis Ekuivalen Perorangan, <i>Hp(10)</i> Dengan Pengukuran Langsung Berkas Radiasi Cs-137 Menggunakan Detektor Standar Sekunder Dosis Ekuivalen Perorangan	9
Fendinugroho dan Nurman Rajagukguk	
3. Pengembangan Kriteria Standar Desain Bungkusan Zat Radioaktif Dalam Mendukung Pengawasan Kegiatan Pengangkutan Zat Radioaktif	15
Nanang Triagung Edi Hermawan	
4. Penentuan Parameter Dosimetri Awal Tiga Buah Pesawat Teleterapi Co-60 Gamma Beam 100-80 <i>External Beam Therapy System</i>	23
Nurman Rajagukguk dan Assef Firnando Firmansyah	
5. Metode Ekstrapolasi Efisiensi Untuk Penentuan Aktivitas Radionuklida Lu-177	30
Hermawan Candra, Gatot Wurdianto, Holnisar	

6.	Tanggapan Surveimeter Neutron Terhadap Spektrum Campuran Energi Neutron	40
	Moch. Adnan Kashougi, Johan A.E Noor, Bunawas	
7.	Penentuan Efisiensi <i>Whole Body Counter (WBC) Dual Probe NaI(Tl)</i> Pada Lima Kelompok Umur	47
	Intan Permata Putri, Chomsin S. Widodo, Bunawas	
8.	Pemantauan Radiasi Neutron dan Gamma di Fasilitas <i>Cyclotron</i> Selama Produksi Fluor-18	53
	Rosa Dian Teguh Pratiwi, Chomsin S. Widodo, Bunawas	
9.	Perancangan Sistem Otomasi Pengukuran Tebal Bahan Berbasis Arduino	60
	Nugroho Tri Sanyoto	
10.	Pertanggungjawaban Kerugian Nuklir	70
	Farida Tusafariah, Rr. Djarwanti RPS., Suhaedi Muhammad, Gloria Doloressa	
11.	Kinerja Keselamatan dan Umpan Balik Pengalaman Operasi untuk Instalasi Produksi Radioisotop dan Radiofarmaka	78
	Suhaedi Muhammad, Rr.Djarwanti, RPS, Farida Tusafariah	
12.	Pengaruh Suhu Sintesis Terhadap Respon Thermoluminesensi CaSO ₄	83
	Nunung Nuraeni, Dewi Kartikasari, Kri Yudi P.S., Eri Hiswara, Freddy Haryanto, dan Abdul Waris	
13.	Pembuatan <i>Thermoluminescence Dosimeter (TLD)</i> Serbuk CaSO ₄ : Tm Sebagai Proses Awal Produksi Disimeter Personal	89
	Mentari Firdha KP, Sutanto, Hasnel Sofyan, Eka Djatnika	
14.	Analisis Keselamatan Radiasi Fasilitas Ruang Kontener Co-60 dan Pesawat Sinar-X pada Laboratorium Kalibrasi PTKMR-BATAN Kantor Pusat	95
	Wijono dan Assef Firnando Firmansyah	
15.	Validasi Hasil Penentuan Dosis Tara Perorangan, Hp(10), untuk Sumber Radiasi Gamma Cs-137 di Laboratorium Dosimetri Standar Sekunder (LDSS) PTKMR-BATAN	102
	C Tuti Budiantari dan Assef Firnando Firmansyah	
16.	Perkiraan Dosis dan Distribusi Fluks Cepat dengan Simulasi Monte Carlo MCNPX pada Fantom Saat Terapi Linac 15 MV	107
	Azizah, Abdurrouf, Bunawas	
17.	Pengujian Kurva Kalibrasi Neutron Dosimeter Perorangan TLD Harshaw pada Radiasi Campuran Gamma dan Neutron	113
	Arini Saadati, Chomsin S. Widodo, Nazaroh	

18	Perkiraan Dosis Ekuivalen Neutron Termal pada Pasien Radioterapi Linac 15 MV Fatimah Kunti Hentihu, Johan A.E. Noor, Bunawas	124
19	Respon Film Gafchromic XR-QA2 Terhadap Radiasi Sumber Beta Sr-90, Kr-85, dan Pm-147 Nurul Hidayah, Chomsin S. Widodo, Bunawas	130
20	Respon Thermoluminescent Dosimeter BARC Terhadap Medan Radiasi Campuran Beta Gamma Riza Rahma, Chomsin S. Widodo, Nazaroh	137
21	Perkiraan Laju Dosis Neutron Termal dan Epitermal di Fasilitas Kalibrasi Alat Ukur Radiasi Neutron PTKMR-BATAN dengan Aktivitasi Keping Indium Nur Khasanah, Chomsin S. Widodo, Bunawas	143
22	Penentuan Dosis Serap Air Berkas Elektron Energi Nomonal 6 MeV Menggunakan Fantom “Air Padat” RW3 dan Fantom Air Sri Inang Sunaryati dan Nurman Rajagukguk	149
23	Perkiraan Distribusi Dosis Ekivalen Foton Pada Pasien Radioterapi Linac 15 MV Dengan Target Abdomen Adiar Febriantoko, Johan A.E. Noor, Hasnel Sofyan	156
24	Penentuan Dosis Fotoneutron Pada Pasien Terapi Linac 15 MV Menggunakan TLD-600H dan TLD-100H Muhammad Ibadurrohman, Johan A.E. Noor, Hasnel Sofyan	161
25	Penentuan Calibration Setting Dose Calibrator Capintec CRC-7BT Untuk F-18 Sarjono, Eko Pramono, Holnisar, Gatot Wurdianto	167

Makalah Kelompok Kesehatan

1.	Faktor Koreksi Solid Water Phantom terhadap Water Phantom pada Dosimetri Absolut Berkas Elektron Pesawat Linac Robert Janssen Stevenly, Wahyu Setia Budi dan Choirul Anam	172
2.	Reduksi Noise pada Citra CT Scan Hasil Rekonstruksi Metode Filtered Back-Projection (FBP) menggunakan Filter Wiener dan Median Choirul Anam, Freddy Haryanto, Rena Widita, Idam Arif, Geoff Dougherty	179
3.	γ - H2AX dan Potensinya untuk Biomarker Prediksi Toksisitas Radiasi pada Radioterapi Iin Kurnia, Yanti Lusiyanti	188
4.	Perbandingan Kepadatan Parasit dan Eritrosit pada Dua Strain Mencit Pasca Infeksi <i>Plasmodium berghei</i> Stadium Eritrositik Iradiasi Teja Kisananto, Darlina, Septiana, Tur Rahardjo, dan Siti Nurhayati	195

5.	Daya Infeksi <i>Plasmodium berghei</i> Iradiasi Fraksinasi Dengan Laju Dosis Tinggi Pada Sel Darah Mencit	205
	Siti Nurhayati, Hartati Mahmudah dan Mukh Syaifudin	
6.	Perkiraan Dosis Ekuivalen Neutron Epithermal Pada Pasien Radioterapi Linac 15 MV	215
	Nur Weni, Johan A. E. Noor, Bunawas	
7.	Perkiraan Dosis Ekuivalen Neutron Cepat Pada Pasien Radioterapi Linac 15 MV	221
	Dyah Fathonah Septiani, Johan A. E. Noor, Bunawas	
8.	Penentuan Kadar Hormon Insulin Teknik Dengan Teknik <i>Immunoradiometric assay</i> dan Gula Darah Pada Sampel Darah Terduga <i>Diabetes Melitus</i>	229
	Kristina Dwi Purwanti, Fadil Nazir, Wiwin Mailana, Sri Insani Wahyu W	
9.	Penilaian Kadar hC-Peptide dan Gula Darah Sewaktu pada Pasien Terduga <i>Diabetes Melitus</i>	238
	Sri Insani WW, Fadil Nazir, Wiwin Mailana, dan Kristina Dwi P	
10.	Studi Efek Radiasi Akibat Paparan Medik	246
	Yanti Lusiyanti dan Darlina	
11.	Pemeriksaan <i>Prostatic Acid Phosphatase</i> (PAP) dan <i>Prostate Specific Antigen</i> (PSA) Sebagai Penanda Metastasis pada Pasien Kanker Prostat	258
	Wiwin Mailana, Kristina Dwi Purwanti, Sri Insani WW, Prasetya Widodo	
12.	Respon Interferon Gamma Terhadap <i>Plasmodium falciparum</i> Radiasi pada Kultur Sel Limfosit Manusia	265
	Darlina dan Siti Nurhayati	
13.	Pengaruh Adjuvant Addavax Terhadap Histopatologi Hati dan Limpa Mencit Pasca Imunisasi Berulang dan Uji Tantang dengan <i>Plasmodium berghei</i> Iradiasi Gamma Stadium Eritrositik	273
	Tur Rahardjo, Siti Nurhayati, dan Dwi Ramadhani	

Makalah Kelompok Lingkungan

1.	Kajian terhadap Pelaksanaan Pemantauan Tingkat Radiasi Daerah Kerja di Fasilitas Radiasi PTKMR-BATAN	282
	B.Y. Eko Budi Jumpeno dan Egenes Ekaranti	
2.	Studi Awal Kurva Kalibrasi untuk Biodosimetri Dosis Tinggi dengan Teknik <i>Premature Chromosome Condensation</i> (PCC)	290
	Sofiati Purnami, Yanti Lusiyanti dan Dwi Ramadhani	
3.	Penentuan radioaktivitas ^{226}Ra , ^{228}Th , ^{228}Th , ^{238}U dan ^{40}K dalam Bahan Pangan di Desa Botteng, Kabupaten Mamuju, Sulawesi Barat	297
	Ceiga Nuzulia Sofyaningtyas, Eko Pudjadi, Wahyudi, Elistina	

4. Pengembangan Sistem Pemantauan ^{137}Cs di Tanah dengan Metode Monitor Mobile (Carborne Monitoring) dalam Mode Statis dan Dinamis 303
Pramudya Ainul Fathonah, Chomsin S. Widodo, Syarbaini
5. Faktor Transfer Cs-137 dari Tanah ke Terong (*Solanum melongena*) 309
Leli Nirwani dan Wahyudi
6. Laju Dosis dan Tingkat Radioaktivitas ^{40}K , ^{226}Ra dan ^{232}Th dalam Sampel Tanah di Pulau Kundur- Provinsi Kepulauan Riau 315
Wahyudi, Muji Wiyono, Kusdiana dan Dadong Iskandar
7. Pemantauan Radioaktivitas Dalam Air Hujan Periode 2014 325
Leli Nirwani, R Buchari, Wahyudi dan Muji Wiyono
8. Pengaruh Iradiasi Gamma terhadap Zebrafish (*Danio rerio*) Stadium Larva di PTKMR-BATAN 333
Fatihah Dinul Qoyyimah, Yorianta Sasaerila, Tur Rahardjo, Devita Tetriana

PENGARUH ADJUVANT ADDAVAX TERHADAP HISTOPATOLOGI HATI DAN LIMPA MENCIT PASCA IMUNISASI BERULANG DAN UJI TANTANG DENGAN *Plasmodium berghei* IRADIASI GAMMA STADIUM ERITROSITIK

Tur Rahardjo, Siti Nurhayati, dan Dwi Ramadhani

Pusat Teknologi Keselamatan dan Metrologi Radiasi-BATAN
Jalan Lebak Bulus Raya No.49 Kotak Pos 7043 JKSKL Jakarta Selatan 12070
Email untuk korespondensi: turahardjo@batan.go.id

ABSTRAK

PENGARUH ADJUVANT ADDAVAX TERHADAP HISTOPATOLOGI HATI DAN LIMPA MENCIT PASCA IMUNISASI BERULANG DAN UJI TANTANG DENGAN PLASMODIUM BERGHEI IRADIASI GAMMA STADIUM ERITROSITIK. Salah satu cara untuk melemahkan *plasmodium* sebagai bahan vaksin malaria adalah menggunakan radiasi sinar gamma. Beberapa penelitian sebelumnya memperlihatkan bahwa dosis radiasi sinar gamma 175 Gy paling efektif dalam melemahkan *Plasmodium berghei* stadium eritrositik. Tujuan penelitian yang dilakukan adalah untuk mengetahui efektivitas dosis iradiasi 175 Gy berdasarkan pemeriksaan gambaran histologi organ hati dan limpa mencit pasca imunisasi berulang (booster) dan uji tantang *P. berghei* iradiasi 175 Gy. Sebanyak empat puluh lima ekor mencit jantan Swiss Webster dibagi dalam tiga kelompok perlakuan. Kelompok pertama disuntik dengan *P. berghei* yang tidak diiradiasi, kelompok kedua disuntik *P. berghei* iradiasi 175 Gy dan kelompok ketiga disuntik *P. berghei* iradiasi 175 Gy + adjuvant addavax. Parasit disuntikkan secara intraperitoneal 0,2 ml yang mengandung 1×10^7 /ml parasit. Pada hari ke 7 dilakukan booster pertama kemudian pada hari ke 14 dilakukan booster kedua dan pada hari ke 41 dilakukan uji tantang yaitu dengan menjuntikan *P. berghei* yang tidak diiradiasi sebanyak 1×10^5 /ml parasit, kemudian mencit dibunuh dan dibuat preparat histologi hati dan limpanya. Pengamatan preparat histologi dilakukan pada hari ke 2, 9, 16, 42, dan 62 pasca imunisasi berulang (booster) dan uji tantang. Uji T digunakan untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan signifikan secara statistik antar kelompok perlakuan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa penyuntikan *P.berghei* yang dilemahkan dengan dosis 175 Gy + adjuvan dan tanpa adjuvan tidak memperlihatkan perbedaan yang signifikan secara statistik, berdasarkan pemeriksaan gambaran histologi terjadi efek patologis berupa peradangan berat, pembengkakan dan perubahan histopatologi pada hati dan limpa mencit dengan banyak ditemukannya *balloning hepatocyte*, *cytoplasmic vacuolation* dan luas area haemozoin pasca imunisasi berulang dan uji tantang.

Kata kunci : Histologi, hati, limpa, malaria, adjuvant, imunisasi berulang.

ABSTRACT

EFFECTS OF ADDAVAX ADJUVANT ON HISTOPATHOLOGY OF MICE LIVER AND SPLEEN AFTER REPEATED IMMUNIZATION AND CHALLENGE TEST WITH GAMMA IRRADIATED by *Plasmodium berghei* AT ERYTHROCYTIC STAGE. One way to attenuate plasmodium as vaccine materials for malaria is using gamma radiation. Previous studies showed that doses of 175 Gy of gamma ray is most effective in weakening the erythrocytic stages of *P. berghei*. The purpose of the research is to investigate the effectiveness of 175 Gy irradiation dose based on histological examination of the liver and spleen of mice after repeated immunization (booster) and challenge test using *P. berghei* 175 Gy irradiation. Forty-five male Swiss webster mice were divided into three treatment groups. The first group was injected with *P. berghei* that was not irradiated. The second group was injected with *P. berghei* irradiated with 175 Gy and the third group was injected with *P. berghei* irradiated 175 Gy + addavax adjuvant. Parasites were injected intraperitoneally at a volume of 0.2 ml containing 1×10^7 / ml of parasites. On day 7 the first booster was performed and then a second booster was performed on day 14 and at day 41 a challenge was performed by infecting *P. berghei* that were not irradiated at 1×10^5 / ml parasite, and then the mice were killed and liver and spleen histology was done. Histological observations were performed on days 2, 9, 16, 42, and 62 post-booster and challenge test. T test was used to determine whether there are statistically significant differences between treatment groups. The results showed that administration of the vaccine materials candidate of *P.berghei* inactivated at a dose 175 Gy + adjuvant did not significantly different with without adjuvant, based on histological examination of the pathological effects that occur in the form of severe inflammation, swelling

and histopathological changes in the liver and spleen of mice with a lot of discovery ballooning hepatocyte, cytoplasmic vacuolation and haemozoin area after repeated immunization and challenge test.

Keywords: Histology, liver, spleen, malaria, adjuvant, repeated immunization

I. PENDAHULUAN

Malaria pada hewan pengerat disebabkan oleh empat spesies *Plasmodium* yaitu *Plasmodium berghei*, *Plasmodium chabaudi*, *Plasmodium yoelii*, *Plasmodium vinckei*. *Plasmodium* penyebab malaria pada hewan pengerat ini telah terbukti analog dengan *Plasmodium* penyebab malaria pada manusia dalam hal struktur sel, fisiologi dan siklus hidup. Beberapa alasan mengapa malaria pada hewan pengerat dapat dijadikan model penelitian [1] Dasar biologi dari parasit pada manusia dan hewan pengerat adalah sama . Terdapat kesamaan karakteristik antara parasit pada manusia dan parasit pada hewan pengerat dalam hal dasar molekuler sensitivitas dan resistensi obat Terdapat analogi dari organisasi genom dan genetika antara parasit pada manusia dan pada hewan pengerat. Tehnik kultur secara *in vitro* dan manipulasi berbagai stadium dalam skala besar dapat dilakukan. Dan dari keempat spesies tersebut, *Plasmodium berghei* yang paling banyak digunakan sebagai model dalam penelitian malaria karena isolasi dan distribusinya lebih mudah dibandingkan dengan *Plasmodium* malaria hewan pengerat lainnya.

Plasmodium berghei merupakan model yang sangat cocok untuk penelitian perkembangan biologi parasit malaria sekaligus untuk memperoleh vaksin ditunjang dengan kemajuan penelitian malaria seperti telah diketahuinya teknologi untuk pengkulturan secara *in vitro* termasuk penyempurnaan metode kultur dan cara sinkronisasi, dan cara-cara memproduksi serta memurnikan berbagai tahap siklusnya dalam skala besar. Efek iradiasi yang diamati meliputi periode prepaten, angka parasitemia, dan angka mortalitas mencit. Pemanfaatan radiasi untuk bahan vaksin karena radiasi dapat mematikan atau melemahkan sel sehingga menghasilkan mutan-mutan yang memiliki virulensi lemah (invirulensi) [2]

Salah satu kendala dalam pemberantasan penyakit malaria adalah meningkatnya resistensi plasmodium sebagai penyebab malaria terhadap obat anti malaria [3]. Oleh karena itu pengembangan vaksin malaria menjadi penting dalam penanggulangan penyakit ini [4]. Penggunaan radiasi untuk melemahkan plasmodium dalam pengembangan vaksin malaria merupakan salah satu program penelitian yang strategis untuk penanggulangan penyakit malaria. Keberhasilan sangat bergantung pada besarnya dosis radiasi yang digunakan [3]. Vaksin malaria pada stadium eritrositik ditujukan untuk menghambat perkembangan parasit di dalam eritrosit, serta mengurangi manifestasi klinis yang timbul [2]. Hoffman et al. [2002] menyatakan bahwa dosis optimal untuk melemahkan *P. falciparum* stadium sporozoit adalah antara 150 – 200 Gy. Sedangkan dosis radiasi optimal untuk melemahkan plasmodium pada stadium eritrositik belum diketahui [7]. Beberapa penelitian pendahuluan yang telah dilakukan sebelumnya memperlihatkan bahwa dosis sinar gamma 175 Gy memberikan hasil yang lebih baik dalam melemahkan *Plasmodium berghei* stadium eritrositik dibandingkan dengan dosis 150 Gy [8].

Hati merupakan organ target yang memainkan peran kunci dalam siklus parasit malaria. Pemahaman terhadap perkembangan parasit malaria pada organ hati dan limpa dapat memberikan harapan untuk menemukan strategi dalam melawan parasit malaria [9], namun di hepar hanya sedikit reaksi jaringan yang dijumpai selama fase pra eritrositik atau hipnozoit perubahan jaringan patologik yang ditemukan secara makroskopik dan mikroskopik berhubungan dengan infeksi darah umumnya ditemukan pada semua bentuk malaria adalah sama, hanya saja lebih berat pada infeksi *Plasmodium falciparum*. Pada malaria falsiparum hati mengalami kongesti, bengkak keruh, dan kadang – kadang nekrosis fokal pada sentral lobuli dan fungsi hati terganggu

pada fase akut. Ikterus jenis hepatoseluler sering dijumpai pada malaria falciparum, tetapi biasanya ringan namun kadang – kadang berat. Pada kasus berat perubahan degeneratif ditemukan pada sel parenkimal.

Limpa pada penderita malaria berfungsi untuk menghilangkan eritrosit yang terinfeksi dan produknya seperti pigmen malaria dari aliran darah. Plasmodium dan pigmen malaria (haemozoin) difagositosis secara aktif oleh makrofag

limpa sehingga pada pemeriksaan makroskopis limpa tampak membesar sedangkan secara mikroskopis terdapat peningkatan jumlah sel makrofag dan haemozoin yang tersebar [6]. Limpa juga berperan dalam menurunkan persentase parasitemia [10].

Salah satu upaya untuk meningkatkan efektivitas vaksin untuk mempercepat peningkatan titer antibody adalah dengan penggunaan adjuvant pada vaksin. Adjuvant adalah bahan yang ditambahkan pada vaksin untuk merangsang respon imun. Vaksin tanpa adjuvant tidak mampu merespon titer antibody secara maksimal. Penggunaan *adjuvant* mampu meningkatkan titer dua kali lebih tinggi dibandingkan tanpa *adjuvant*. Penggunaan *adjuvant* juga dapat mengurangi dosis antigen yang diperlukan dalam merespon antibody. Disamping itu *adjuvant* juga mampu membuat keseimbangan respon antibody humoral dan antibody berperantara sel [11]. Vaksin dengan penambahan *adjuvant* dapat meningkatkan potensi sistem imun serta menambah lamanya perlindungan terhadap suatu infeksi penyakit pada hewan dan manusia sehingga akan terjadi kontak lebih lama dengan makrofag dan limfosit [12]. Tujuan penelitian yang dilakukan adalah untuk mengetahui pengaruh booster (imunisasi berulang) dan uji tantang *Plasmodium berghei* iradiasi dosis 175 Gy dengan adjuvant addavax terhadap gambaran histopatologi hati dan limpa mencit (*Mus musculus* sp.) sebagai model penyakit malaria.

II. BAHAN DAN METODE

Parasit Malaria

Parasit yang digunakan adalah *P berghei* galur ANKA. *P berghei* diperoleh dari Lembaga Biologi Molekular Eijkman, Jakarta. *P berghei* adalah salah satu parasit malaria pada rodensia yang mempunyai sifat-sifat mirip dengan *Plasmodium falciparum* yang menginfeksi manusia.

Hewan Coba dan Desain Percobaan

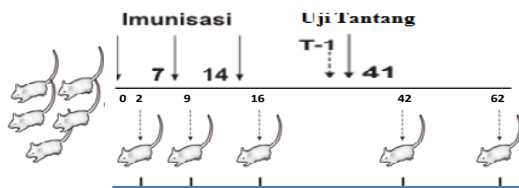
Hewan percobaan yang digunakan adalah mencit jantan galur *Swiss Webster* berumur sekitar 2 – 3 bulan dengan berat badan 30 - 35 gram. Mencit diperoleh dari Kementerian Kesehatan (Kemenkes) Republik Indonesia dan diberi makan pelet dan minum air secara *ad libitum* (tanpa batas). Mencit Swiss sebanyak 45 ekor dibagi menjadi 4 kelompok. Kelompok pertama adalah mencit yang diimunisasi dengan kandidat bahan vaksin *P.berghei* ANKA pasca iradiasi gamma dosis 175 Gy, kelompok kedua adalah mencit yang diimunisasi dengan kandidat bahan vaksin *P.berghei* ANKA pasca iradiasi gamma dosis 175 Gy + adjuvant addavax, kelompok ketiga adalah mencit yang diimunisasi dengan kandidat bahan vaksin *P.berghei* ANKA tanpa radiasi, kelompok keempat adalah mencit yang tidak diinfeksi sebagai kontrol negatif, dengan jumlah mencit 15 ekor tiap kelompok.

Pembuatan kandidat bahan vaksin.

Mencit Swiss sebanyak 3 ekor diinokulasi secara intraperitoneum (IP) *P. berghei* strain ANKA dan dilakukan pengamatan parasitemia pasca inokulasi. Setelah parasitemianya mencapai lebih dari 25% darah mencit diambil dari jantung kemudian darah diiradiasi dengan dosis 175 Gy. Radiasi dilakukan menggunakan irradiator sinar Gamma ⁶⁰CO pada laju dosis 380,4 Gy/jam (IRPASENA) di Pusat Aplikasi Isotop Radiasi (PAIR), Badan Tenaga Nuklir Nasional (BATAN).

Imunisasi, booster, dan uji tantang

Sebanyak 45 ekor mencit diinokulasikan dengan kandidat bahan vaksin *P.berghei* ANKA pasca iradiasi gamma dosis 175 Gy dan dosis 175 Gy+adjuvant addavax dengan cara menyuntikan secara intraperitoneal sebanyak 0,2 ml yang mengandung 1×10^7 /ml parasit *P. berghei* stadium eritrositik. Pada hari ke 7 dilakukan booster pertama kemudian booster ke dua dilakukan pada hari ke 14 dan pada hari ke 41 dilakukan uji tantang yaitu dengan menginfeksi *P. berghei* yang tidak diiradiasi sebanyak 1×10^5 /ml parasit. Pengamatan preparat histologi dilakukan pada hari ke 2, 9, 16, 42, dan 62 pasca imunisasi kandidat bahan vaksin *P. berghei* strain ANKA iradiasi. (Gambar 1).



Gambar 1. Desain percobaan yang dilakukan pada penelitian

Pembuatan Histologi Organ Hati dan Limpa Mencit

Organ hati dan limpa mencit dimasukkan ke dalam larutan fiksatif sodium fosfat formalin 10%. Organ hati dan limpa kemudian dikirim ke Fakultas Kedokteran Hewan, Institut Pertanian Bogor (FKH-IPB) untuk dibuat preparat histologisnya. Pewarnaan preparat histologi yang digunakan adalah Hematoksin-Eosin (HE). Organ hati, limpa diperiksa sebelum dibooster, setelah dibooster dan setelah uji tantang.

Pemeriksaan Histopatologis Organ Hati dan Limpa

Kelainan patologis pada hati dan limpa dilakukan berdasarkan beberapa

parameter yaitu keberadaan haemozoin, struktur histologi hati dan limpa serta daya tahan hidup mencit. Pengambilan citra digital dilakukan dengan mikroskop cahaya Nikon E100 yang dilengkapi kamera *Digital Single Lens Reflex* (DSLR) Nikon D5200. Luas area haemozoin pada hati dan limpa dihitung dengan perangkat lunak pengolahan citra digital yaitu ImageJ 1.48 [Ramadhani et al., 2012].

Etik Penelitian

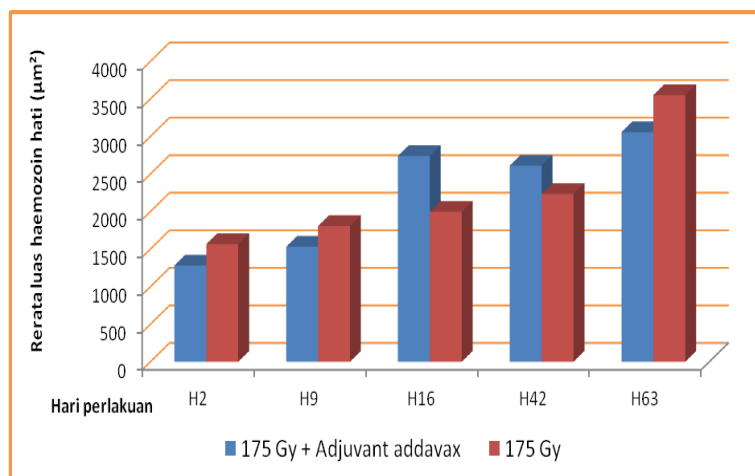
Prosedur penelitian yang dilakukan telah disetujui oleh Komisi Etik Penggunaan dan Pemeliharaan Hewan Percobaan, Badan Tenaga Nuklir Nasional (KEPPHP-BATAN) berdasarkan surat No.003/KEPPHP BATAN/X/2012 yang mulai berlaku pada tanggal 29 Oktober 2012 hingga penelitian selesai dilakukan.

III. HASIL DAN PEMBAHASAN

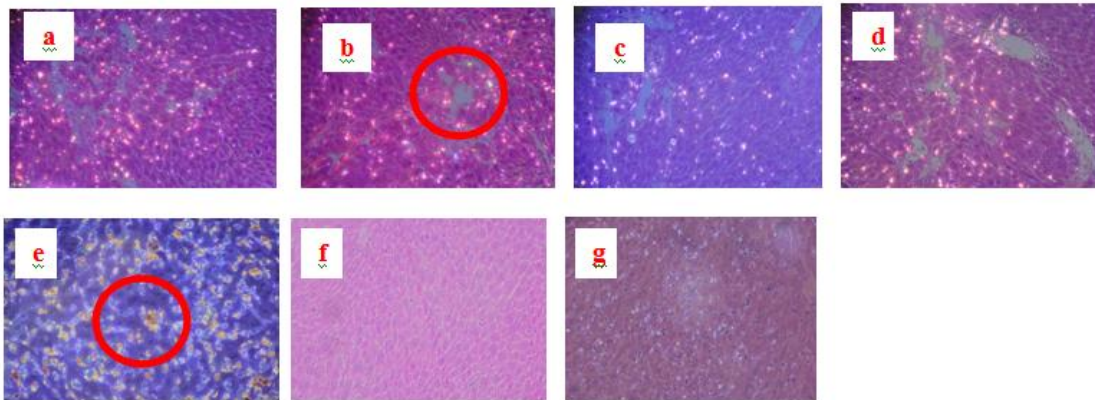
Hati merupakan organ tubuh yang mempunyai fungsi cukup kompleks. Salah satu fungsi hati adalah sebagai tempat pembentukan dan ekskresi empedu, tempat menyimpan zat hidrat arang berupa glikogen, mengatur dan mempertahankan kadar glukosa dalam darah, mengatur daya pembekuan darah, metabolisme dan sintesis protein dan lemak. Pada saat awal infeksi terlihat sinusoid berdilatasi, kongesti dan mengandung eritrosit berparasit, sel-sel kupfer besar dan aktif mengfagosit parasit, eritrosit, dan pigmen malaria. Disini ada hipertrofi dan hiperplasi yang berbeda dari sel kupfer dengan fagositosis aktif diantara lobulus, memperlihatkan suatu tendensi sentripetal sesuai perlangsungan infeksi. Berdasarkan nilai luas area haemozoin hati hasil penelitian memperlihatkan bahwa tidak terdapat perbedaan signifikan antara kelompok mencit yang diinfeksi *P. berghei* iradiasi 175 Gy dibandingkan dengan mencit yang diinfeksi *P. berghei* iradiasi 175 Gy+ adjuvant addavax, kemungkinan adjuvant addavax tidak mampu merespon titer antibody secara maksimal dan disamping itu adjuvant addavax tidak sempurna membuat keseimbangan respon antibody humoral dan antibody berperantaraan sel (Gambar 1)

Data histologi hati mencit selama 63 hari pasca imunisasi, booster, dan ujiantang yang diamati dalam penelitian ini ditampilkan pada Gambar 1. Bila dibandingkan dengan mencit dosis 175 Gy dan 175 Gy + adjuvant addavax pada hari ke 2 s/d 63 pasca Imunisasi, booster, dan ujiantang *P. berghei* iradiasi, terlihat rerata luas area haemozoin sebesar 2243.873 μm^2 , untuk dosis 175 Gy + adjuvant addavax 2550.733 μm^2 . Gambaran histopatologis organ hati pada semua kelompok mencit yang diimunisasi dengan kandidat bahan vaksin iradiasi 175 Gy dan 175 Gy + adjuvant addavax menunjukkan degenerasi, peradangan, dan hiperplasi sel Kupffer pada beberapa tingkatan dan terjadi peningkatan area haemozoin selama *booster* dan ujiantang, untuk kelompok 0 Gy jaringan hati mencit mengalami nekrosis dan radang berat dan tikus mengalami kematian pada hari ke 22 pasca inokulasi sebelum dilakukan ujiantang. Kerusakan pada preparat hati ditandai dengan banyaknya *cytoplasmic vacuolation* dan *balloning hepatocyte* pada hati. *Cytoplasmic vacuolation* ditandai dengan terdapatnya rongga pada sitoplasma sel hati (Gambar 2). Sedangkan *balloning hepatocyte* ditunjukkan dengan sel hepatosit yang tidak lagi berbentuk heksagonal namun berbentuk seperti balon (Gambar 3). Pada hari ke 42 dan 62 ditemukan beberapa sel hati yang mengalami *cytoplasmic*

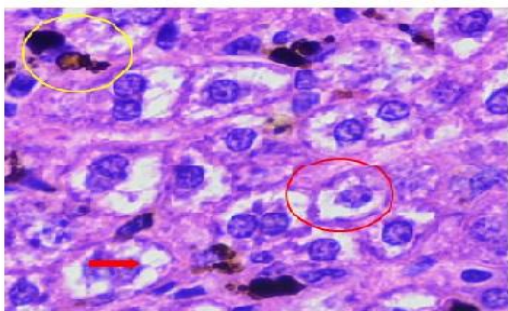
vacuolation, jumlahnya meningkat dibandingkan dengan hari ke 40. Penelitian oleh RajeshBaheti et al., [6] memperlihatkan bahwa kerusakan yang umum terjadi pada struktur hati penderita malaria akibat *P. falciparum* antara lain adalah timbulnya haemozoin. Sedangkan kerusakan yang jarang ditemukan antara lain adalah terjadinya *balloning hepatocyte*, *cytoplasmic vacuolation* dan *nuclear vacuolation*. Penelitian lainnya oleh Ramachandran et al., [12] memperlihatkan hal sebaliknya yaitu bahwa *balloning hepatocyte* dan *cytoplasmic vacuolation* merupakan kerusakan kedua dan ketiga yang banyak ditemukan pada struktur hati penderita malaria akibat *P. falciparum* dan *P. vivax*. Infeksi *P. berghei* pada mencit Swiss bersifat akut dan fatal. Penelitian yang dilakukan oleh Wijayanti et al., [3] memperlihatkan bahwa pada mencit yang diinfeksi *P. berghei* tidak diiradiasi (0 Gy) akan mati pada sekitar hari ke 8 pasca infeksi. Penelitian Darlina et al., [9] memperlihatkan bahwa mencit yang diinfeksi dengan *P. berghei* tidak diiradiasi (0 Gy) mempunyai rerata daya tahan hidup 12 hari pasca infeksi. Pada kelompok mencit yang diinfeksi berulang menggunakan *P. berghei* tidak diiradiasi seluruh mencit mengalami kematian pada hari ke 24 (15 hari sebelum dilakukan ujiantang).



Gambar 2. Grafik luas area haemozoin pada histologi hati mencit



Gambar 3. Histopatologi hati mencit (a) hari ke 2 (b) hari ke 9 (haemozoin dalam lingkaran merah) (c) hari ke 16 (d) hari ke 42, (e) hari ke 62, (f) kontrol -, (g) kontrol +

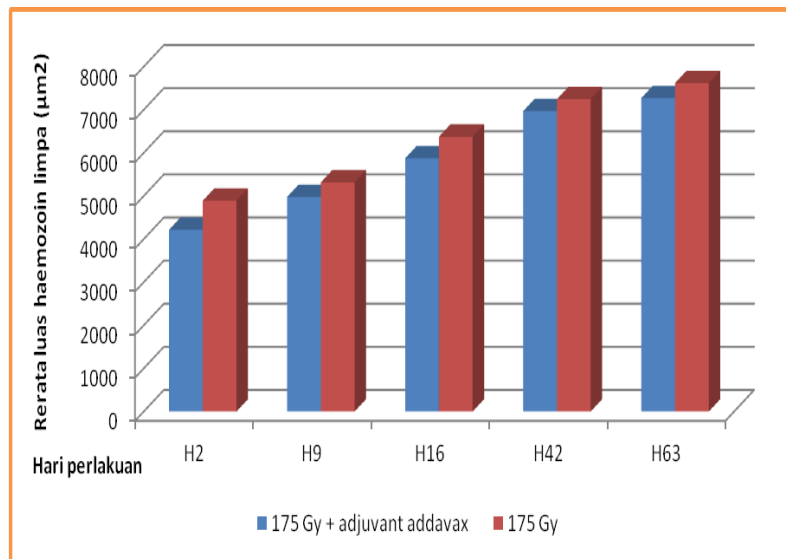


Gambar 4. *Cytoplasmic vacuolation* (panah merah) dan *ballooning hepatocyte* (lingkaran merah) haemozoin dalam lingkaran kuning pada preparat hati.

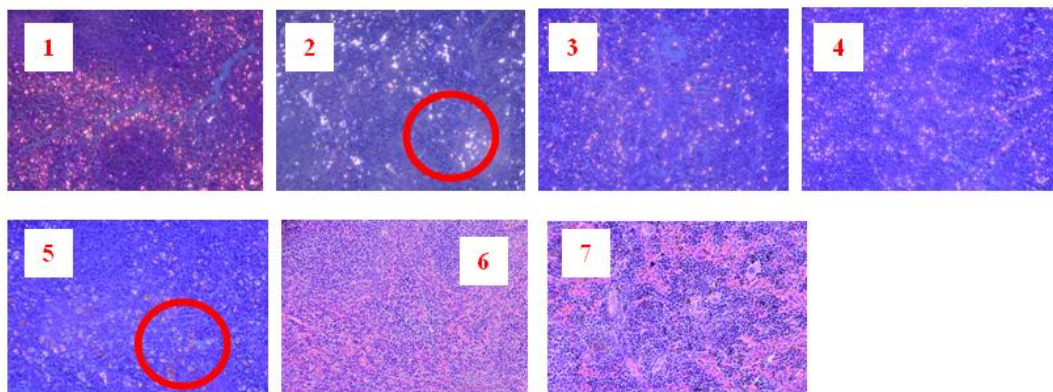
Dibandingkan dengan hati, pada limpa luas area haemozoin secara keseluruhan lebih tinggi karna limpa pada penderita malaria berfungsi untuk menghilangkan eritrosit yang terinfeksi dan produknya seperti pigmen malaria dari aliran darah. Plasmodium dan pigmen malaria (haemozoin) difagositosis secara aktif oleh makrofag limpa sehingga pada pemeriksaan makroskopis limpa tampak membesar sedangkan secara mikroskopis terdapat peningkatan jumlah sel makrofag dan haemozoin yang tersebar. Hasil penelitian memperlihatkan bahwa berdasarkan rerata luas area haemozoin pada seluruh hari perlakuan (2, 6, 16, 42, dan 63) pasca infeksi *P. berghei*, tidak mengalami perbedaan signifikan secara statistik antara kelompok yang diinfeksi *P. berghei* irradiasi 175 Gy bila dibandingkan dengan kelompok yang diinfeksi *P. berghei* irradiasi 175 Gy

+adjuvant addavax dengan rerata luas area haemozoin sebesar $5862.442 \mu\text{m}^2$ dan dosis 175 Gy+adjuvant addavax sebesar $6290.365 \mu\text{m}^2$ (Gambar 4).

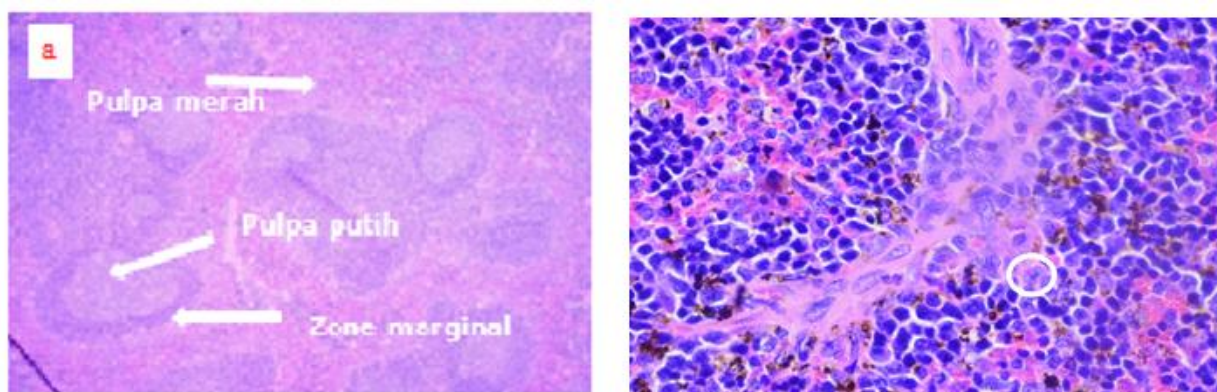
Terlihat pada hari ke 42 struktur limpa sudah rusak dan sulit dibedakan antara pulpa putih (*white pulp*) dan pulpa merah (*red pulp*), serta banyak terlihat haemozoin pada preparat limpa (Gambar 5). Haemozoin pada preparat limpa pada hari ke 40 terletak pada pulpa merah yang mengindikasikan bahwa pulpa merah merupakan tempat utama dalam limpa untuk menghilangkan eritrosit yang terinfeksi parasit malaria. Pada preparat limpa hari ke 42 banyak ditemukan *cytoplasmic vacuolation* (Gambar 6), hal tersebut dikarenakan terjadi gangguan pada metabolisme lemak. Penelitian Dkhil [13,14] memperlihatkan fenomena yang sama yaitu haemozoin lebih banyak ditemukan pada pulpa merah dan terlihat terjadi *cytoplasmic vacuolation* pada sel limpa mencit pasca infeksi *P. chabaudi*. Haemozoin atau pigmen malaria adalah substansi *biocrystalline* yang merupakan hemin hasil produk samping dari proses detoksifikasi oleh plasmodium. Haemozoin diduga berkontribusi terhadap anemia pada penderita malaria, meskipun masih terdapat kontroversi apakah yang berperan adalah haemozoin yang berada pada makrofag atau pada sel lainnya [11,14]. Haemozoin pada limpa terutama ditemukan pada pulpa merah (*red pulp*) [12], meskipun haemozoin juga ditemukan di pulpa putih (*white pulp*) pada beberapa hari pasca infeksi *P. berghei* [11].



Gambar 5. Grafik luas area haemozoin pada histologi limpa mencit



Gambar 6. Histopatologi limpa mencit (1) hari ke 2 (2) hari ke 9 (haemozoin dalam lingkaran merah) (3) hari ke 16 (4) hari ke 42, (5) hari ke 62, (6) kontrol -, (7) kontrol +



Gambar 7. Histopatologi limpa mencit (a) pulpa merah, pulpa putih, zone merginal, *Cytoplasmic vacuolation* pada sel limpa (dalam lingkaran putih).

IV. KESIMPULAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian kandidat bahan vaksin *P.berghei* ANKA stadium eritrositik pasca iradiasi gamma dosis 175Gy dan 175 Gy + adjuvant addavax setelah imunisasi berulang dan uji tantang tidak memperlihatkan perbedaan yang signifikan secara statistik. Tampak hati dan limpa mengalami efek patologis berupa peradangan berat, pembengkakan dan perubahan histopatologi pada organ hati dan limpa mencit dengan meningkatnya jumlah *balloning hepatocyte*, *cytoplasmic vacuolation* dan luas area haemozoin pasca imunisasi berulang dan uji tantang.

DAFTAR PUSTAKA

1. TUTI, S., Resitensi *Plasmodium falciparum* terhadap beberapa obat anti malaria di Indonesia. Jurnal Cermin Dunia Kedokteran No. 76. 1992.
2. WHO. In vitro micro-test (Mark III) for the assessment of the response of *Plasmodium falciparum* to chloroquine, mefloquine, quinine, amodiaquine, sulfadoxine/pyrimethamine and artemisin. World Health Organisation. 2008. New York.
3. WIJAYANTI, AM, HENDRINA, E., dan MARDIHUSODO,YS., Efek bee propolis terhadap infeksi *Plasmodium berghei* pada mencit Swiss. *Berkala Ilmu Kedokteran* **35**: 81-89. 2003.
4. CARVALHO, LJM., DANIAL RIBEIRO, CT., dan GOTO, H., Malaria vaccine: candidate antigens, mechanisms, constraints and prospects. *Scand J Immunol* **56**: 327-343. 2002.
5. SYAIFUDIN, M., TETRIANA, D., DARLINA dan NURHAYATI, S., The Feasibility of Gamma Irradiation for Developing Malaria Vaccine. *Atom Indonesia* **37**: 91-101. 2011.
6. RAJESBAHETI, LADDHA, P., dan GEHLOT, RS., Liver Involvement in Falciparum Malaria –A Histopathological Analysis. *Journal Indian Academy of Clinical Medicine* **4**: 34-38.2003.
7. WIJAYANTI, MA., SOERRIPTO, N., SUPARGIYONO, dan FITRI, LE., Pengaruh Imunisasi Mencit dengan Parasit Stadium Eritrositik Terhadap Infeksi *Plasmodium berghei*. *Berkala Ilmu Kedokteran* **2**: 53-59. 1997.
8. HOFFMAN, SL., GOH, ML., dan LIKE, TC., Protection of humans against malaria by immunization with radiationattenuated *Plasmodium falciparum*. *The Journal of Infectious Diseases* **185**: 1155- 1164. 2002.
9. DARLINA, dan TETRIANA, D., Studi Awal Pengembangan Vaksin Malaria Dengan Teknik Nuklir: Pengaruh Iradiasi Gamma Pada *Plasmodium berghei* Terhadap Daya Tahan Mencit (Prosiding Seminar Nasional Sains dan Teknologi Nuklir PTNBR – BATAN Bandung, 17 – 18 Juli 2007). Pusat Teknologi Nuklir Bahan dan Radiometri, Badan Tenaga Nuklir Nasional, Jakarta . 299-303. 2007.
10. AIDOO, E., ADDAI, FK., AHENKORH, J., HOYYOR, B., BUGYEI, KA., dan GYAN, BA., Natural cocoa ingestion reduced liver damage in mice infected with *Plasmodium berghei* (NK65). *Research and Reports in Tropical Medicine* **3**: 107–116.2012.
11. ALVES, HJ., WEIDANZ, W., dan WEISS, L., The spleen in murine *Plasmodium chabaudi* adami malaria: stromal cells, T lymphocytes, and hematopoiesis. *Am J Trop Med Hyg* **55**: 370-378. 1996.
12. RAMADHANI, D., RAHARDJO, T., NURHAYATI, S., Automated Measurement of Haemozoin (Malarial Pigment) Area in Liver Histology Using ImageJ 1.6. Prosiding 6th Electrical Power, Electronics Communication, Control and Informatics Seminar (EECCIS), Malang. 2012.
13. RAHARDJO, T., NURHAYATI, S., Histologi Hati dan Limpa Mencit Pasca Imunisasi berulang dan Uji Tantang dengan *Plasmodium berghei* Iradiasi Gamma Stadium Eritrositik. Prosiding

Pertemuan dan Presentasi Ilmiah
Penelitian Dasar Ilmu Pengetahuan dan
Teknologi Nuklir Yogyakarta 29
Nopember 2013

14. DKHIL, MAE., Apoptotic changes induced in mice splenic tissue due to malaria infection. *J Microbiol Immunol Infect* **42**: 13-18.2009.

TANYA JAWAB

1. Penanya : Devita Teriana

Pertanyaan :

- Kenapa memilih adjuvant Addavax?

Jawaban :

- Untuk membandingkan dengan adjuvant yang sebelumnya, yaitu adjuvant Freund's dan Alhydrojel.

2. Penanya : Mugiono

Pertanyaan :

- Mengapa perlu penambahan penambahan adjuvant pada bahan vaksin?
- Mengapa di hemozoin di limfa lebih banyak daripada di hati?

Jawaban :

- Untuk meningkatkan efektivitas bahan vaksin dan mempercepat peningkatan antibodi.
- Limfa pada penderita malaria berfungsi untuk menghilangkan eritrosit yang terinfeksi parasit.