ADLN-Perpustakaan Universitas Airlangga

PENGEMBANGAN DIAGNOSIS DAN PENCEGAHAN TUBERKULOSIS MELALUI PEMETAAN EPITOP ESAT-6 *Mycobacterium tuberculosis*

Pidato

Disampaikan pada pengukuhan Jabatan Guru Besar
dalam bidang Ilmu Patologi Klinik
pada Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
di Surabaya pada hari Sabtu, tanggal 8 Februari 2003

oleh:

INDRO HANDOJO

123807111

MILIK
PERPUSTAKAAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA

123807111

ADLN-Perpustakaan Universitas Airlangga

By knowledge a disease is detected
By understanding the disease is put under treatment
By wisdom the disease is cured and health is restored

When you learn from another, and you do not think,
you will be perplexed
When you think but do not learn you will be in perill
Confucius

Connaiitre un tuberculeux, c'est bien
Le traiter, c'est mieux
Le rendre a sa vie sociale et familiale c'est encore mieux
(Finding tuberculosis is good, to cure it is better, to return to social
live and family is the best)

ADLN-Perpustakaan Universitas Airlangga

MILIK PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA SURABAYA

Yang terhormat,

Saudara Ketua dan Anggota Dewan Penyantun Universitas Airlangga,
Saudara Rektor dan Pembantu Rektor Universitas Airlangga,
Saudara Anggota Senat Universitas Airlangga,
Saudara Pimpinan Fakultas dan Lembaga di Lingkungan Universitas Airlangga,
Saudara Direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya,
Para Teman Sejawat dan segenap Sivitas Akademika Universitas Airlangga,
Saudara-saudara dan hadirin yang saya muliakan.

Selamat pagi dan Salam Sejahtera,

Mengawali pidato penerimaan jabatan Guru Besar ini, perkenankanlah saya pada kesempatan yang berbahagia ini terlebih dahulu memanjatkan puji dan syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa, Pengasih dan Penyayang, karena atas rahmat, kemurahan dan bimbingan-Nya kepada kita, sehingga pada pagi hari ini, kita dapat bersama-sama dalam keadaan sehat menghadiri Rapat Terbuka Senat Universitas Airlangga dengan acara penerimaan jabatan saya sebagai Guru Besar dalam Ilmu Patologi Klinik.

Para hadirin yang saya hormati,

Adapun judul pidato yang akan saya sampaikan pada pagi hari ini ialah:

PENGEMBANGAN DIAGNOSIS DAN PENCEGAHAN TUBERKULOSIS MELALUI PEMETAAN EPITOP ESAT-6 *Mycobacterium tuberculosis*

PENDAHULUAN

Bila dilihat judul dari pidato pengukuhan ini, maka ada beberapa unsur yang saling terkait di dalamnya.

I. Tuberkulosis (TB); apa yang menjadi landasan pemilihan topik ini dalam hubungannya dengan diagnosis dan pencegahan TB.
II. *Early secretory antigenic target kDa 6* (ESAT-6); apa hubungannya dengan tuberkulosis dan penanggulangannya.
III. Pemetaan epitop (*epitope mapping/scanning*); apa hubungan pemetaan epitop ESAT-6 dengan pengembangan diagnosis dan pencegahan (vaksin) TB.

Hadirin yang saya muliakan,

Untuk memahami hal tersebut, marilah kita bahas bersama, satu demi satu dari ketiga unsur yang saling terkait tersebut.

I. Tuberkulosis (TB)

Landasan Pemilihan Topik tentang TB

TB sampai dewasa ini masih merupakan masalah kesehatan masyarakat yang penting di Indonesia maupun di dunia.

Di peringkat dunia, Indonesia memiliki jumlah kasus TB ketiga tertinggi setelah India dan Cina (Achmad Sujudi, 2002).

Diperkirakan 140.000 orang Indonesia meninggal akibat TB setiap tahunnya (Dye *et al*, 1999).

Dalam abad ke-21 ini, kita masih akan menghadapi 6 masalah, sehingga TB masih amat sukar dikendalikan, apalagi diberantas (Iseman, 2000).

1. Penemuan kasus TB (*case finding*).

   Sebelum dapat mengobati TB, tentunya perlu ditemukan lebih dahulu kasusnya, selanjutnya diobati secara adekuat guna mematahkan rantai penularannya. Untuk keperluan ini dibutuhkan suatu sarana diagnositik yang andal, praktis dan

tidak mahal. Sampai dewasa ini, belum ada satupun sarana diagnostik TB yang dapat memenuhi persyaratan tersebut di atas (Handojo, 2001). Pemeriksaan klinis dan *X-ray* foto paru terkenal tidak spesifik, sedangkan biakan dahak walaupun dapat memberikan diagnosis yang difinitif, membutuhkan waktu yang lama, biaya yang tidak murah dan tidak sensitif (30-40% dari semua kasus TB).

Uji PCR walaupun amat spesifik (96-99%) dan cukup sensitif (44-77%), namun kurang praktis, mahal dan amat tergantung dari jenis sampel yang diperiksa. Bila sampel yang diperiksa merupakan cairan tubuh yang berasal dari suatu rongga yang tertutup seperti misalnya cairan otak untuk meningitis TB, atau darah untuk TB miliair, maka keandalan uji PCR tidak perlu diragukan lagi. Di lokasi ini adanya satu kuman TB, baik hidup maupun mati, merupakan hal yang patologis. Bila sampel yang diperiksa merupakan dahak dari penderita yang dicurigai menderita TB paru, masih ada beberapa faktor yang perlu dipertimbangkan sebelum menggunakan uji PCR sebagai sarana diagnosis TB paru.

a. Tidak semua penderita TB paru mengeluarkan basil TB ke dalam dahaknya. Sensitivitas dahak mikroskopis hanya 20-30% dan biakan dahak hanya 30-40% (Toman K, 1979).
b. Tidak dapat membedakan kuman yang hidup dari yang mati, sehingga tidak dapat membedakan antara penderita TB paru yang masih aktif dan penderita yang telah sembuh.
c. Pada anak, uji PCR tidak dapat membedakan antara suatu infeksi yang baru terjadi (*recent infection*), yang belum tentu menimbulkan penyakit, dan penderita TB paru (*disease*) sebab pada kedua keadaan tersebut uji PCR-nya positif (Starke, 1992).

2. Ketidakmampuan petugas kesehatan (apalagi keluarga penderita) untuk menjamin bahwa semua penderita TB dapat menyelesaikan pengobatannya dengan baik.
   Kegagalan pengobatan, di samping menyebabkan kegagalan pengendalian penyebaran TB, dapat juga menimbulkan kekebalan terhadap obat anti-TB (OAT) yang dapat berkembang menjadi kekebalan ganda (MDR = *multi drug resistant*).
   Strategi Dots (*direct observed treatment short course*) yang dianjurkan WHO sudah berjalan di beberapa tempat, namun apakah strategi ini sudah cukup untuk menghilangkan TB?
3. Belum tersedianya vaksin yang ampuh.
   Kelemahan ini oleh Iseman (2000) disebut sebagai "*the most destructive weakness of TB control strategy.*"
4. Timbulnya dan meningkatnya basil TB yang kebal terhadap OAT, teristimewa timbulnya kekebalan ganda (MDR).
5. Belum tersedianya obat pencegah yang memadai.
6. Adanya infeksi nosokomial (antar penderita) yang terjadi di rumah sakit.

Belakangan ini, dengan meningkatnya migrasi penduduk dan penyebaran infeksi *Human immunodeficiency virus* (HIV), permasalahan ini menjadi lebih kompleks lagi.

Hadirin yang saya hormati,

II. ESAT-6; Hubungannya dengan Penyakit TB dan Penanggulangannya

Dalam 9 tahun terakhir ini telah ditemukan antigen dari *M. tuberculosis* yang mempunyai masa depan yang menjanjikan, baik untuk diagnosis TB aktif (Harboe, 1998), untuk vaksinasi (Andersen, 1991; Andersen, 1993), maupun untuk tes kulit yang lebih spesifik daripada PPD (Elhay, 1998; Pinxteren, 2000), yaitu ESAT-6 (*Early Secretory Antigenic Target* dengan berat molekul

6kDa). ESAT-6 merupakan antigen *M. tuberculosis* yang disekresi (*in vivo* maupun *in vitro*) hanya oleh *strain Mycobacterium* yang menyebabkan penyakit TB saja (*M. tuberculosis complex*, *M. kansasii*, *M. szulgai* dan *M. marinum*) dan tidak disekresi oleh *M. tuberculosis var bovis BCG* maupun *Mycobacterium* lingkungan hidup yang non-TB (NTM) yang tidak menimbulkan penyakit pada manusia (Sørensen, 1995; van Pinxteren, 2000). Antigen ini diproduksi di dalam sitoplasma *Mycobacterium* dan disekresikan ke sekitarnya melalui dinding sel dengan mekanisme yang belum diketahui dengan tepat (masih dalam penelitian). ESAT-6 yang alami diduga berada dalam bentuk polimer dengan berat molekul 24kDa (Sørensen, 1995).

Struktur primer dari ESAT-6 yaitu urutan asam aminonya telah diketahui dengan tepat dan terdiri dari 95 asam amino (Sørensen *et al.*, 1995; Harboe *et al.*, 1998). Peptida sintetiknya, bahkan telah dapat disintesis dan mempunyai aktivitas biologis yang sama dengan ESAT-6 alami, sehingga dapat dilakukan pemetaan dari berbagai epitopnya. Amat menarik untuk dikemukakan bahwa ESAT-6 memiliki beberapa epitop, baik sel T maupun sel B.

Hasil penelitian Andersen (1993) menunjukkan bahwa ESAT-6 dapat memprovokasi timbulnya respons imun protektif jangka lama terhadap infeksi dengan *M. tuberculosis* yang dibutuhkan pada tiap prosedur vaksinasi yang rasional. Berpijak pada landasan ini, maka ESAT-6 mengandung antigen atau epitop yang dapat dibuat sebagai bahan untuk vaksin dalam rangka pencegahan penyakit tuberculosis.

Harboe *et al.*, (1998) melakukan pemetaan epitop sel B secara kasar dan mendapatkan bahwa pada ESAT-6 terdapat epitop sel B yang berlokasi pada bagian terminal-N dari rantai polipeptida ESAT-6 (peptida 1-30) yang akan menjadi calon antigen yang amat spesifik untuk uji serologis TB. Penentuan epitop sel B ini dengan sera penderita TB paru di Surabaya, sedang dilakukan di Laboratorium Penelitian Patologi Klinik FK Unair.

Belakangan ini penelitian difokuskan pada penggunaan ESAT-6 untuk menggantikan PPD pada uji Mantoux (Ulrichs *et al.*, 2000; Van Pinxteren *et al.*, 2000). Pada hewan coba (*Guinea pig*), ternyata ESAT-6 hanya memberi hasil uji Mantoux positif pada hewan coba yang diinfeksi dengan *M. tuberculosis complex* dan tidak reaktif pada hewan coba yang diinfeksi dengan *environmental non-tuberculous Mycobacterium* atau diberi BCG (Elhay *et al.*, 1998). Akibatnya, bila ESAT-6 dipakai untuk menggantikan PPD pada uji Mantoux, hasil tes tidak akan dipengaruhi oleh vaksinasi BCG.

Hadirin yang saya muliakan,

Jadi untaian rantai peptida ESAT-6 yang terdiri dari 95 asam amino diperkirakan sedikitnya memiliki 3 jenis epitop.

1. Epitop yang merangsang sel limfosit CD4 Th1 dan memicu produksi IFN-γ yang merupakan "senjata" utama dalam melawan basil TB, sehingga merupakan calon vaksin yang baik untuk TB (**epitop protektif**).
2. Epitop yang merangsang sel limfosit B dan memicu produksi antibodi yang amat spesifik terhadap basil TB (**epitop marka TB**), sehingga merupakan calon antigen yang amat spesifik untuk uji serologis TB.
3. Epitop yang memicu hipersensitivitas tipe lambat, sehingga merupakan calon pengganti PPD yang baik untuk uji Mantoux dan tidak dipengaruhi vaksin BCG (**epitop DTH**).

Hadirin yang saya muliakan,

III. PEMETAAN EPITOP (*EPITOPE MAPPING = EPITOPE SCANNING*)

Sebelum kita membahas pemetaan epitop, perlu kiranya diketahui lebih dahulu apa yang dinamakan epitop tersebut. Suatu benda asing (misalnya basil TB) yang disebut antigen, bila masuk ke dalam

tubuh seseorang (inang) akan membangkitkan produksi zat anti yang disebut antibodi yang spesifik terhadap antigen tersebut. Epitop adalah bagian dari molekul antigen yaitu rangkaian asam amino pada permukaan antigen yang terlibat ikatan amat spesifik dengan paratop dari molekul antibodi dan disebut epitop sel B atau yang terlibat ikatan dengan reseptor sel limfosit T dan disebut sebagai epitop sel T (Goers, 1993; Subowo, 1993).

Ditinjau dari segi biomolekuler, suatu epitop dibagi menjadi 2 kelompok.

1. Epitop yang kontiniu merupakan rentangan asam amino seperti rantai yang pendek (kurang dari 10 residu) dan berurutan dari seluruh rantai rangkaian asam amino yang membentuk antigen.
2. Epitop yang tidak kontiniu, dibentuk dari potongan rantai asam amino yang pendek dan berjarak jauh satu dengan yang lain, tetapi dipersatukan oleh lipatan protein dalam struktur tiga dimensi dari antigen tersebut.

Pemetaan epitop (*epitope mapping/scanning*) merupakan suatu teknik Ilmu Kedokteran Laboratorium yang baru dan sedang dikembangkan di Laboratorium Patologi Klinik FK Unair.

Ada 2 jenis pemetaan epitop.

1. Pemetaan epitop sel limfosit B, untuk mencari epitop yang paling reaktif dengan antibodi yang terdapat dalam serum penderita. Sebagai bahan pemeriksaan tentunya dipakai serum penderita. Sel limfosit B dapat diumpamakan sebagai salah satu "pasukan khusus" tubuh untuk memproduksi antibodi yang merupakan salah satu "senjata" dalam menghadapi infeksi dengan jasad renik. Pada TB hal ini dipakai untuk mencari **epitop marka** dari penyakit tersebut.
2. Pemetaan epitop sel limfosit T, untuk mencari epitop yang dapat merangsang sel limfosit T untuk memproduksi INF-γ atau TNF-α dengan kadar yang paling tinggi.

Limfosit T dapat diumpamakan sebagai salah satu "pasukan khusus" tubuh yang memproduksi INF-γ dan TNF-α, yaitu "senjata" utama kita dalam merangsang makrofag yang dapat diumpamakan sebagai "pasukan komando khusus" kita untuk memusnahkan basil TB.

Sebagai bahan pemeriksaan dipakai kultur klon sel T (+ monosit) atau sel mononuklear dari darah tepi kita (PBMC = *Peripheral Blood Mononuclear Cells*).

Pada penyakit TB teknik ini dipakai untuk mencari epitop **protektif** (IFN-γ) sebagai **calon vaksin** dalam pencegahan TB atau untuk mencari epitop **hipersentivitas tipe lambat** (TNF-α) dalam pembuatan antigen untuk uji Mantoux yang tidak dipengaruhi oleh vaksin BCG.

Dalam pemetaan epitop tentunya dibutuhkan pengetahuan mengenai struktur primer dari antigen yaitu urutan rantai asam aminonya seperti rangkaian kepulauan kita di bumi Nusantara yang indah ini. Pengetahuan ini diperlukan untuk mensintesis sejumlah peptida kecil (umumnya tumpang-tindih dalam urutannya) yang hanya berbeda 1 asam amino, satu dengan yang berikutnya (*offset* 1). Untuk evaluasinya, peptida yang reaktif dikelompokkan menurut urutan nomer peptida yang berdekatan tetapi tidak melebihi 4 peptida dan ditentukan *overlapping common sequence* asam amino yang dinamakan *window analysis* seperti tampak dalam gambar 1.

Hadirin yang saya muliakan,

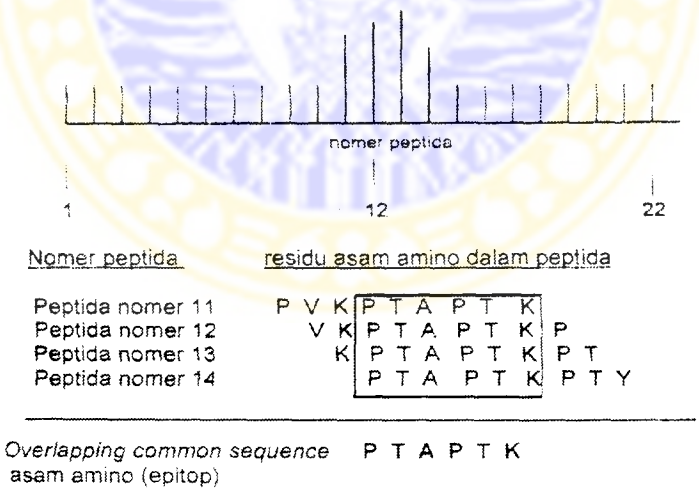
Sampailah kita sekarang pada pembahasan inti dari wawasan saya. Pengetahuan mengenai kelemahan pemberantasan TB di **masa lalu**, dengan adanya penemuan baru **dewasa ini**, seperti ESAT-6 dan pemetaan epitop menimbulkan gagasan pada diri saya untuk menyumbangkan pikiran dalam rangka pemberantasan TB

di **masa depan** dan telah saya tuangkan dalam suatu usulan penelitian 5 tahap dengan jangka waktu 2 tahun setiap tahapnya.

Hasil percobaan hewan dan penelitian di laboratorium pada manusia menunjukkan adanya indikasi bahwa ESAT-6 mempunyai epitop yang multipel. Berkaitan dengan hal ini, perlu dilakukan pemetaan epitop ESAT-6 yang:

1. reaktif dengan antibodi spesifik dalam sera penderita TB aktif (**epitop marka TB**) dengan teknik pemetaan epitop sel B, sebagai antigen untuk uji serologi TB,
2. meningkatkan secara bermakna produksi IFN-γ pada sel T dari perawat sehat yang merawat penderita TB paru sebab amat diperlukan dalam melawan basil TB (**epitop protektif**), dan
3. merangsang secara bermakna produksi TNF-α dan kemokin yang menimbulkan granuloma dan diperlukan untuk reaksi hipersensitivitas tipe lambat **(epitop DTH).**

Setelah diketahui lokasi dari 3 epitop tersebut, selanjutnya perlu ditentukan gen atau sekuens nukleotida dari genom RD1 yang menyandi dan mengatur pembentukan protein tersebut.



Gambar 1. Pemetaan epitop sel B dengan menentukan *overlapping common sequence* asam amino dari 4 peptida yang berurutan.

Gen yang menyandi epitop sel T (**epitop protektif**) dapat dimasukkan ke dalam DNA yaitu bagian dari inti sel tanaman yang dapat dikonsumsi dalam keadaan tidak dimasak seperti pisang untuk dibuat *edible vaccine* (vaksin yang dimakan) (Langridge, 2000) atau ke dalam plasmid dari virus yang tidak patogen untuk dibuat vaksin DNA (Weiner and Kennedy, 1999).

Sel tanaman mempunyai dinding yang tebal sehingga tidak mudah dihancurkan oleh asam lambung, tetapi di usus gen yang menyandi epitop protektif ini akan memproduksi peptida dari epitop tersebut dan akan ditangkap oleh sel M dari dinding usus yang dapat diumpamakan sebagai "ekspedisi" yang mentransfernya ke "pasukan komando" kita yaitu sel makrofag atau sel dendritik guna diproses lebih lanjut (Langridge, 2000).

Edible atau *plant vaccine* tidak membutuhkan alat suntik atau aerosol, sehingga amat praktis, tidak invasif, mengurangi biaya, dan risiko infeksi.

Gen yang menyandi epitop sel B (**epitop marka TB**) dipakai untuk pengembangan antigen spesifik marka TB dan diperbanyak produksinya melalui teknik DNA rekombinan (dewasa ini sudah dapat dilakukan di TDC Unair) untuk mendapatkan sarana diagnostik TB yang amat spesifik, sedangkan sensitivitas dan kepraktisannya dapat ditingkatkan melalui rekayasa teknologi Ilmu Kedokteran Laboratorium, seperti polimerisasi antigen yang sudah dikembangkan di Laboratorium Patologi Klinik FK Unair dan penggunaan teknik imunokromatografi.

Gen yang menyandi **epitop DTH** dapat dipakai untuk pengembangan antigen dari tes kulit (uji Mantoux) untuk menggantikan PPD yang tidak spesifik. Keuntungan dari uji Mantoux yang baru ini, ialah tidak dipengaruhi oleh vaksinasi BCG, sebab ESAT-6 tidak disekresi oleh *M. BCG*.

Hadirin yang saya hormati,

Wawasan ini, walaupun masih merupakan wawasan untuk masa depan yang hipotetis, namun usaha ke arah sana sudah dimulai yaitu dengan penentuan epitop sel B ESAT-6 oleh Jusak Nugraha, dr, MS, SpPK di Laboratorium Penelitian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Unair.

Untuk dapat melaksanakan wawasan tersebut, tentunya diperlukan kerja sama yang baik dengan berbagai Disiplin Ilmu yang lain, seperti misalnya Biologi, Mikrobiologi, Biokimia, Patologi Anatomi, Penyakit Paru, Kesehatan Anak, Penyakit Dalam, Ilmu Bedah, Kesehatan Masyarakat, Farmasi, Kedokteran Hewan, Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, *Tropical Disease Centre* dan lain sebagainya.

Semoga wawasan hipotetis saya tersebut mendapat tanggapan yang baik dari berbagai Disiplin Ilmu sehingga dengan kerja sama yang baik, suatu ketika, di kelak kemudian hari, kita dapat mengatakan bahwa dengan "***one banana a day will keep the TB away***."

Hadirin yang saya muliakan,

Mengakhiri pidato penerimaan jabatan ini, perkenankanlah saya sekali lagi memanjatkan puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya kepada kita semua.

Kepada Pemerintah Republik Indonesia saya sampaikan terima kasih atas kepercayaan yang diberikan kepada saya untuk memangku jabatan sebagai Guru Besar pada Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

Kepada Saudara Rektor Universitas Airlangga **Prof. Dr. Med. Puruhito, dr, SpB, SpBTKV,** Mantan Rektor Universitas Airlangga **Prof. H Soedarto, dr, DTM & H, PhD,** Senat Universitas Airlangga, Dekan Fakultas Kedokteran **Prof. Dr. H.M.S. Wiyadi, dr, SpTHT,** Mantan Dekan Fakultas Kedokteran

ADLN-Perpustakaan Universitas Airlangga

Prof. Dr. H. Askandar Tjokroprawiro, dr, SpPD-KE, dan para Guru Besar, saya ucapkan terima kasih atas persetujuan, pengusulan, serta kesediaan Saudara menerima saya dengan tulus dalam lingkungan Saudara.

Kepada Kepala Laboratorium Patologi Klinik **S. P. Edijanto, dr, SpPK (K)**, saya ucapkan terima kasih setulus-tulusnya atas kesediaan beliau mengusulkan saya sebagai Guru Besar. Semoga Tuhan tetap memberikan kekuatan serta membimbing saya dalam melaksanakan tugas saya sebagai Guru Besar yang telah Saudara percayakan kepada saya.

Kepada Direktur RSUD Dr. Soetomo, **H. Abdus Sjukur, dr, SpBD** dan Mantan Direktur RSUD Dr. Soetomo, **Prof. H. Muhammad Dikman Angsar, dr, SpOG**, saya sampaikan pula ucapan terima kasih atas kesediaan beliau untuk memberi kesempatan kepada saya untuk meniti karir saya lebih lanjut di rumah sakit yang beliau pimpin.

Khususnya kepada guru saya **Prof. Dr. Marsetio Donosepoetro, dr, SpPK**, yang telah menerima saya sebagai asisten di Laboratorium/Instalasi Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Unair/RSUD Dr. Soetomo sejak tahun 1975, mendidik saya hingga menjadi spesialis Patologi Klinik, menjadi Promotor saya dan sampai dewasa ini masih sering menjadi konsultan saya dalam Ilmu Kesehatan Laboratorium, saya sampaikan penghargaan dan terima kasih yang tak terhingga. Jasa beliau tidak akan saya lupakan.

Kepada **Prof. Dr. F.X. Budhianto Suhadi, dr, SpPK (K)**, mantan Kepala Laboratorium Patologi Klinik yang selalu mendorong dan membimbing saya untuk maju, saya ucapkan terima kasih setulus-tulusnya.

Kepada Mantan Dekan Fakultas Kedokteran Unair almarhum **Prof. Soemarto, dr, SpPD**, yang telah menerima saya sebagai Dosen tetap pada Fakultas Kedokteran, saya ucapkan banyak terima kasih.

MILIK
PERPUSTAKAAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA

Kepada para sejawat saya dan mantan guru saya almarhum **I.B. Djelantik, dr, SpPK (K)**, **Dr. Irwan Setiabudi, dr, SpPK (K)**, **Dr. Harsono Notopuro, dr, SpPK (K)**, **Abdul Karim, dr, SpPK (K)**, **Bambang Subagjo, dr, MS, SpPK (K)**, saya sampaikan penghargaan dan terima kasih atas bimbingannya selama pendidikan spesialis saya.

Kepada seluruh staf dan PPDS I Ilmu Patologi Klinik, teknisi laboratorium Patologi Klinik pada umumnya dan tenaga laboratorium penelitian khususnya, serta semua karyawan di lingkungan Laboratorium/SMF Patologi Klinik, saya sampaikan terima kasih atas kerja sama yang amat baik selama saya bekerja ditengah-tengah saudara.

Kepada **Prof. John M Grange, MSc** dari Cardiothoracic Institute, Brompton Hospital, London yang mengajarkan kepada saya imunoasai khususnya imunoasai untuk TB, saya sampaikan penghargaan yang setinggi-tingginya.

Kepada **Prof. Tikki Pang L.K, BSc (Hons) (ANU), PhD (ANU), MPRCPATM, CBiol, FIBiol**, Director of Research Policy & Cooperation, WHO, Geneva, yang telah mengenalkan saya dengan teknik pemetaan epitop dan Plant vaccines, saya ucapkan terima kasih yang setulus-tulusnya, juga atas kerja sama yang baik sebagai sesama ko-promotor selama beberapa kali.

Ucapan terima kasih saya sampaikan kepada semua guru saya yang telah mendidik dan mengajar saya dari SD, SMP, SMA sampai Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Tanpa bimbingan beliau kiranya saya tidak dapat mencapai kedudukan seperti sekarang.

Pada hari yang berbahagia ini, tak lupa saya ucapkan terima kasih yang tak terhingga dan saya sampaikan hormat saya yang setinggi-tingginya kepada almarhum ayah saya, **Soedibjo Handojo**, dan ibu saya **Rahayu** (96 tahun) yang telah membesarkan, mengasuh dan membimbing saya dengan penuh pengertian dan kasih sayang.

Kepada saudara sekandung saya **Wahyu Handojo, MBB, Rachmat Arifin Handojo, dr. SpP**, almarhum **Rachmat Sardjono Handojo, dr., Martadinata Hananta**, dan **Lanny Widjayanti**, saya ucapkan banyak terima kasih atas saling pengertian dan kegotong-royongannya sejak kita masih kanak-kanak sampai sekarang. Kepada semua saudara ipar saya, saya ucapkan terima kasih atas kebersamaan dan kegotong-royongannya.

Kepada istri saya yang tercinta, **Wiwiek Hidajati**, yang telah mendampingi saya dalam mengemudikan bahtera keluarga selama lebih dari 31 tahun, dalam suka maupun duka, dengan penuh pengertian membantu dan mendorong saya untuk selalu tegar menghadapi berbagai masalah, dengan setulus hati dan dari lubuk hati saya yang paling dalam, saya ucapkan terima kasih yang tak terhingga.

Kepada anak tunggal saya, **Prabowo Handojo, BSc** Biotech (UOW), yang sangat saya cintai, yang dengan sabar dan penuh pengertian mengikuti gerak langkah saya, walaupun kadang kala kurang mendapat perhatian saya karena kesibukan saya, namun tetap bersemangat dan mampu berprestasi. Pada kesempatan yang indah ini, saya panjatkan doa kepada Tuhan Yang Maha Esa agar dia menjadi insan yang takwa kepada Tuhan dan berguna untuk sesama, bangsa dan negara.

Ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya saya sampaikan pula kepada Panitia yang diketuai oleh **Fery Hudowo Soedewo, dr., SpPK (K)** dan segenap anggota panitia, seluruh anggota paduan suara dan semua pihak yang telah membantu sehingga upacara ini dapat terselenggara dengan baik.

Pada kesempatan yang baik ini, tak lupa saya memohon maaf yang sebesar-besarnya atas semua kesalahan yang telah saya lakukan selama ini maupun atas tutur kata saya yang tidak berkenan bagi hadirin.

Sebagai akhir kata, saya sampaikan terima kasih kepada hadirin yang telah dengan sabar dan penuh perhatian mengikuti upacara ini.

DAFTAR PUSTAKA

Andersen P, Askgaard D *et al.*, (1991). Protein released from *Mycobacterium tuberculosis* during growth. Infect. Immun. 59: 1905-1910.

Andersen P, Heron I, (1993). Specificity of a protective memory immune response against *Mycobacterium tuberculosis*. Infect. Immune. 61: 844-857.

Dye C (2000). Tuberculosis 2000-2010: control, but not elimination. Int J Tuberc Lung Dis; 4(12): S146-52.

Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V & Raviglione MC (1999). Global burden of tuberculosis. JAMA. 282: 677-86.

Elhay MJ el al (1998). Delayed-type hypersensitivity response to ESAT-6 and MPT64 from *Mycobacterium tuberculosis* in the Guinea Pig. Infect. Immun. 66: 3454-3456.

Goers J (1993). *Immunochemical Techniques Laboratory Manual.* Academic Press. San Diego, New York, Boston, London, Sydney, Tokyo, Toronto. 15-18.

Grange JM (1984). The Humoral immune response in tuberculosis; Its nature, biological role and diagnostic usefulness. Adv.Tuberc. Res. 21: 1-78.

Harboe M. Malin AS et al (1998). B-cell epitopes and quantification of the ESAT-6 protein of *Mycobacterium tuberculosis*. Infect. Immun. 66: 717-723.

Iseman (2000). TB elimination in the 21st century, a quixotic dream? Int J Tuberc Lung Dis. 4(12): S109-10.

Langridge WHR (2000). Edible vaccines. Scientific American. 283: 66-71.

Sørensen AL, Nagais *et al* (1995). Purification and characterization of a low-molecular-mass T-cell antigen secreted by *Mycobacterium tuberculosis*. Infect. Immun. 63: 1710-1717.

Starke JR, Jacobs RF, Jereb J (1992). Resurgence of tuberculosis in children. The Journal of Pediatrics 120 : 839-855.

Subowo (1993). *Imunobiologi.* Penerbit Angkasa Bandung. 131-150.

Sujudi A (2002). Kata Sambutan. Naskah Lengkap Simposium Nasional TB Update 2002. Surabaya, Indonesia: 1.

Toman K (1979). Tuberculosis case finding and chemotherapy. Questions and answers. Geneve. World Health Organization: 6-65.

Ulrichs T *et al* (2000). Increased numbers of ESAT-6 and purified protein derivative. Specific gamma interferon-producing cells in subclinical and active tuberculosis Infection. Infect. Immun. 68: 6073-6072.

van Pinxteren L, Ravn P *et al* (2000). Diagnosis of tuberculosis based on the two specific antigens ESAT-6 and CFP 10. Clin and Diagn. Lab. Immun. 7: 155-160.

Weiner DB, Kennedy RC (1999). Genetic vaccines. Scientific American. 282: 34-41.

RIWAYAT HIDUP

Nama Lengkap	:	Prof. Dr. Indro Handojo, dr., SpPK (K.Im)
NIP	:	140 030 034
Tempat dan tanggal lahir	:	Probolinggo, 1 Januari 1939
Agama	:	Budha
Status Perkawinan	:	Kawin
Nama Istri	:	Wiwiek Hidajati
Jumlah Anak	:	1 (satu) orang
Nama Anak	:	Prabowo Handojo, BSc Biotech (UOW)
Pangkat/Golongan	:	Pembina Utama Muda - Golongan IVc
Jabatan	:	Guru Besar dalam Ilmu Patologi Klinik Koordinator Penelitian Laboratorium/ Instalasi Patologi Klinik FK Unair/ RSUD Dr. Soetomo
Alamat	:	Jl. Raya Gubeng 61, Surabaya
Alamat kantor	:	Jl. Mayjen Prof Dr. Moestopo 6-8, Surabaya

RIWAYAT PENDIDIKAN

Pendidikan Dasar

Sekolah Dasar	:	1946-1952
Sekolah Menengah Pertama	:	1952-1955
Sekolah Menengah Atas	:	1955-1958

Pendidikan Sarjana

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga; 1958-1965.
(Lulus tanggal 12 Juli 1965)

Pendidikan Pascasarjana

- Mendapat **brevet keahlian Patologi Klinik** pada tanggal 16 Mei 1981.
- Mendapat gelar **Doktor dalam Ilmu Kedokteran** dari Universitas Airlangga pada tanggal 9 Januari 1988.
- Mendapat **brevet konsultan imunologi** pada tanggal 30 Juni 1996.

RIWAYAT PEKERJAAN

1. Wajib Militer/Wajib Kerja Sarjana pada Angkatan Laut Republik Indonesia sejak 1-8-1965 s/d 10-9-1969.
2. Dinas Penyakit Kelamin, Direktorat P2 Endemis, Ditjen P4 Menular, Dep. Kes. R.I. sejak 1-11-1969 s/d 31-12-1974.
3. Instalasi Patologi Klinik RSUD Dr. Soetomo, Ditjen Yankes, Dep. Kes. R.I. sejak 2-1-1975 sampai 1993.
4. Menjadi dosen luar biasa dalam Ilmu Patologi Klinik pada Fakultas Kedokteran Unair sejak 1976 sampai 1993.
5. Menjadi dosen luar biasa dalam Ilmu Patologi Klinik pada Akademi Analis Medis/Fakultas Non Gelar Kesehatan sejak 1977 sampai 1993.
6. Menjadi dosen pada Fakultas Pascasarjana Unair, Program Studi Imunologi, dari tahun 1986 sampai sekarang.
7. Menjadi dosen tetap Fakultas Kedokteran Unair sejak 1993 sampai sekarang.
8. Menjadi dosen tetap pada program D3 Analis Medis Fakultas Kedokteran UNAIR dalam Ilmu Imunologi Laboratorium sejak tahun 1993 sampai sekarang.
9. Menjadi dosen tetap pada Fakultas Kedokteran Gigi UNAIR dalam Ilmu Patologi Klinik sejak tahun 1998 sampai sekarang.
10. Menjadi dosen tetap pada program Dokter Spesialis Bedah Mulut Fakultas Kedokteran Gigi UNAIR sejak tahun 2000 sampai sekarang.

TANDA PENGHARGAAN

1. Raja Bintang Pelajar SMA Kodya Surabaya tahun 1958 dari Dewan Nasional Republik Indonesia (Ketua Dr. Ir. Soekarno).
2. Pengabdian selama 25 tahun Tanpa Terputus di Dep.Kes.R.I. tahun 1991 dari Menteri Kesehatan Republik Indonesia.
3. Satyalencana Karya Satya Kelas II Tahun 1992 dari Presiden Republik Indonesia.
4. Satyalencana Karya Satya 30 tahun Tahun 2001 dari Presiden Republik Indonesia.

RIWAYAT JABATAN STRUKTURAL

Tahun 1981-1988	:	Staf Devisi Mikrobiologi Klinik Lab-SMF Patologi Klinik FK Unair/RSUD Dr. Soetomo, Surabaya.
Tahun 1988-Sekarang	:	Koordinator Penelitian Lab-SMF Patologi Klinik FK Unair/RSUD Dr. Soetomo, Surabaya.

KEANGGOTAAN PROFESI

1. Ikatan Dokter Indonesia (IDI), sejak 1965-sekarang.
2. Ikatan Ahli Patologi Indonesia (IAPI), sejak 1975-1996.
3. Himpunan Kimia Klinik Indonesia (HKKI), sejak 1980-sekarang.
4. Perhimpunan Alergi-imunologi Indonesia (PERALMUNI), sejak 1980-sekarang.
5. Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia (PDS Patklin), sejak 1996-sekarang (anggota seksi ilmiah dan dewan redaksi Indonesian Journal of Clinical Pathology).
6. Perhimpunan Peneliti Penyakit Tropis dan Infeksi Indonesia (PETRI), sejak 1996-sekarang.

MILIK
PERPUSTAKAAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA

LAMPIRAN 2

Penulisan Makalah

Sebagai Penulis Utama

Tingkat Internasional	:	9 Makalah
Tingkat Nasional	:	46 Makalah

Sebagai Penulis Pembantu

Tingkat Internasional	:	3 Makalah
Tingkat Nasional	:	15 Makalah

Penulisan 12 Diktat

Penulisan 2 Buku

1. Pengantar Imunoasai Dasar.
2. Imunoasai Terapan pada beberapa Penyakit Infeksi di Indonesia.