

**VAKSIN TERAPEUTIK
SEBAGAI UPAYA GENERASI BARU
UNTUK ELIMINASI TUBERKULOSIS**



Pidato

Disampaikan pada Pengukuhan Jabatan Guru Besar
dalam Bidang Ilmu Patologi Klinik
pada Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
di Surabaya pada Hari Sabtu, Tanggal 18 Januari 2014

Oleh

JUSAK NUGRAHA



Buku ini khusus dicetak dan diperbanyak untuk acara
Pengkukuhan Guru Besar di Universitas Airlangga
Tanggal 18 Januari 2014

Dicetak: Pusat Penerbitan dan Percetakan Unair (AUP)
Isi di luar tanggung jawab Pencetak

Janganlah engkau lupa memperkatakan kitab Taurat ini, tetapi renungkanlah itu siang dan malam, supaya engkau bertindak hati-hati sesuai dengan segala yang tertulis di dalamnya, sebab dengan demikian perjalananmu akan berhasil dan engkau akan beruntung.⁹ Bukankah telah Kuperintahkan kepadamu: Kuatkan dan teguhkanlah hatimu? Janganlah kecut dan tarwar hati, sebab TUHAN, Allahmu, menyertai engkau, ke mana pun engkau pergi.
(Yosua 1: 8–9)

Berbahagialah orang yang tidak berjalan menurut nasihat orang fasik, yang tidak berdiri di jalan orang berdosa, dan yang tidak duduk dalam kumpulan pencemooh,² tetapi yang kesukaannya ialah Taurat TUHAN, dan yang merenungkan Taurat itu siang dan malam.³ Ia seperti pohon, yang ditanam di tepi aliran air, yang menghasilkan buahnya pada musimnya, dan yang tidak layu daunnya; apa saja yang diperbuatnya berhasil.
(Mazmur 1: 1–3)

Sekiranya engkau memperhatikan perintah-perintah-Ku, maka damai sejahteramu akan seperti sungai yang tidak pernah kering, dan kebahagiaanmu akan terus berlimpah seperti gelombang-gelombang laut yang tidak pernah berhenti,¹⁹ maka keturunanmu akan seperti pasir dan anak cucumu seperti kersik banyaknya; nama mereka tidak akan dilenyapkan atau ditiadakan dari hadapan-Ku.
(Yesaya 48: 18–19)



Selamat Pagi dan Salam Sejahtera, Shalom,

Yang terhormat,

Ketua dan Anggota Majelis Wali Amanat Universitas Airlangga,
Ketua, Sekretaris dan Anggota Senat Akademik Universitas
Airlangga,

Rektor dan Para Wakil Rektor Universitas Airlangga,

Para Guru Besar Universitas Airlangga dan Guru Besar Tamu,

Para Direktur Direktorat Universitas Airlangga

Para Dekan, Wakil Dekan dan Pimpinan Lembaga di Lingkungan
Universitas Airlangga

Direktur dan Para Wakil Direktur RSUD Dr. Soetomo, Para
Direktur Rumah Sakit yang lain baik pemerintah maupun
swasta,

Para Teman Sejawat dan segenap Sivitas Akademika Universitas
Airlangga

Hadirin dan Undangan yang saya muliakan,

Pada kesempatan yang berbahagia ini, pertama-tama perkenankan saya dengan segala kerendahan hati mengucapkan puji syukur ke hadirat Tuhan Maha Esa yang Maha Pengasih dan Maha Penyayang, sehingga atas kurnia-Nya pada hari ini kita dapat berkumpul bersama dalam keadaan sehat walafiat menghadiri Rapat Senat Terbuka Universitas Airlangga dalam acara pengukuhan jabatan saya sebagai Guru Besar dalam Ilmu Patologi Klinik.

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

VAKSIN TERAPEUTIK SEBAGAI UPAYA GENERASI BARU UNTUK ELIMINASI TUBERKULOSIS

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

1. Tuberkulosis (TB): apa yang menjadi landasan pemilihan topik ini dalam hubungannya dengan diagnosis dan pencegahan TB.
2. Vaksin terapeutik: mengapa metode ini dipilih sebagai upaya pemberantasan TB.

Hadirin yang saya hormati,

Untuk memahami hal tersebut marilah kita bahas bersama satu demi satu dari ke dua unsur di atas.

Pertama, penyakit Tuberkulosis (TB) sebagai penyakit infeksi yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* dan kebanyakan menyerang paru-paru (TB paru) ini telah menginfeksi sepertiga penduduk dunia. Menurut WHO pada *Global TB report 2013*, TB masih merupakan masalah kesehatan global yang utama dan Indonesia masih termasuk urutan ke 9 dari 22 negara yang *high burden* sebagai sumber penularan yang bertanggung jawab pada 80% prevalensi penyakit tuberkulosis ini. Data dari *the 2nd National TB Prevalence Survey Indonesia 2013-2014, mid-term analysis December 2013* mendapatkan estimasi sebesar 295 kejadian per 100.000 penduduk. Ini berdasarkan survey pada 67 *cluster*, di mana didapatkan prevalensi BTA positif lebih tinggi dari yang diperkirakan sebelumnya. Selain banyaknya, penyakit ini juga menyerang pada penduduk usia produktif dan menimbulkan dampak sosio-ekonomi yang besar. Pengobatannya memerlukan waktu yang panjang dan biaya yang tidak sedikit, apalagi sekarang dengan berkembangnya MDR-TB (*Multi drug-resistant TB*) dan XDR-TB (*Extensively drug-resistant tuberculosis*), pengobatannya lebih sukar serta membutuhkan biaya yang lebih banyak. Setiap pasien TB yang tidak terobati rata-rata meng-infeksi 5–10 orang per tahunnya. Ini membuat problema MDR-TB lebih serius lagi.

Bila seseorang terserang *Mycobacterium tuberculosis*, maka ada tiga kemungkinan:

1. Sembuh sempurna, ini hanya terjadi pada 5% kasus
2. Menjadi TB laten, di mana bakteri TB hidup dalam makrofag dalam keadaan dorman dan keseimbangan, tidak menimbulkan gejala penyakit. Ini terjadi pada 85% (kebanyakan) kasus.
3. Dan yang 10% berkembang menjadi TB aktif.

Keunggulan bakteri TB yaitu dalam keadaan laten, dia tidak ber-replikasi dan sangat sulit diberantas, serta tahan lama. Suatu saat bila kondisi pasien melemah, bakteri TB ini bisa teraktivasi kembali dan berkembang menimbulkan penyakit. Inilah yang terjadi pada pasien HIV, di mana TB ini menjadi teraktivasi kembali. Kemampuan bakteri TB ini, yaitu dari keadaan *dormant* kemudian bisa tumbuh kembali, merupakan ciri khas dari TB post-primer, yang banyak dijumpai pada orang dewasa dan berkembang secara bronkogen. Bentuk reaktivasi ini sering menyerang lobus atas paru yang mengandung banyak oksigen yang dibutuhkan untuk perkembangannya.

Hadirin yang kami hormati,

Mengapa bakteri yang *dormant*, tidak ber-replikasi ini bisa teraktivasi kembali?

Ini menyangkut respons dinamika dari infeksi TB laten, dimana terjadi adaptasi dari siklus hidup bakteri TB dalam keadaan yang terbatas nutrisi, menyangkut fase *lag*, *log*, *stationary* dan kematian. Ketika bakteri ini masuk menyerang tubuh manusia sebagai TB primer, dia menyebar dan secara bersamaan tubuh mengembangkan respons imun adaptif sehingga penyebaran bakteri ini terkontrol dan lesi ini terkandung dalam jaringan granuloma, bakteri menjadi dalam keadaan serba terbatas. Pada kondisi yang stress ini, MTB mengaktifkan dan mengekspresikan gen *DosR* dan bertahan untuk waktu yang lama. Suatu saat bila bakteri ini berhasil keluar dari

granuloma dan mendapatkan lingkungan yang lebih baik, dia akan meng-ekspresikan faktor-faktor resusitasi. Pasien TB mengalami kegagalan meng-kontrol perkembangan bakteri TB disebabkan karena adanya induksi respons imun ke arah Th2, sedangkan pada TB laten terjadi respons imun Th1 yang bisa mengontrol penyebaran bakteri TB. Teori dominasi Th1 dan Th2 ini yang menerangkan mengapa vaksin BCG pada negara-negara endemis TB kurang berhasil mencegah TB post primer, yaitu disebabkan banyaknya investasi cacing (helminthiosis) dan infeksi MOTT (*Mycobacteria other than tuberculosis*) di negara-negara berkembang yang berada sekitar khatulistiwa, dan ini menyebabkan pergeseran respons imun ke arah Th2. Sampai saat ini belum ada laporan penelitian studi prospektif yang memonitor keadaan infeksi TB laten ini sampai menjadi reaktivasi TB, karena studi semacam ini tentu sangat mahal dan sulit. Pada keadaan terjadinya kavitasi, terdapat destruksi massif dari jaringan paru diikuti nekrosis pengejuan, mendorong terjadinya replikasi bakteri TB secara ekstraseluler. Untuk mengatasi keadaan ini diperlukan respons imun Th2 agar terjadi respons humoral yang lebih tinggi dan fibrosis untuk mencegah penyebaran MTB lebih lanjut.

MTB adalah bakteri yang tidak membentuk spora. Siklus hidupnya secara *in vitro* pada kultur klasikal dengan nutrisi terbatas terdiri dari fase *lag*, *log*, *stationary*, dan *death*. Dalam fase *lag*, bakteri yang diintroduksi pada suatu lingkungan baru mulai mengatur ulang metabolisme untuk memulai pertumbuhannya secara aktif. Pertumbuhan ini menjadi eksponensial (fase *log*) hingga berhenti karena kekurangan nutrisi esensial atau karena faktor stress, dan akan bergeser ke dalam fase *stationary*. Jika tidak terjadi perubahan lingkungan, maka populasi bakteri akan meluruh dan mulai masuk ke fase *death*.

Bagaimana cara mengadaptasikan siklus ini menjadi suatu skenario *in vivo*? Hal paling penting adalah MTB secara utama tumbuh intraselular. Semua “mesin” pertumbuhannya terkesan

teradaptasi untuk difagositosis makrofag supaya bisa memulai pertumbuhannya. Bukti untuk adaptasi ini adalah kemampuannya untuk menghindari fusi fagosom-lisosom, suatu titik dimana fase *log* dimulai. Sementara itu, MTB bahkan mencoba untuk menghindari apoptosis makrofag, sesuatu yang akan menghambat pertumbuhan bakteri. Namun biasanya makrofag menjadi nekrosis ketika konsentrasi bakteri cukup tinggi untuk menginduksinya yang mungkin dikarenakan oleh timbulnya molekul-molekul toksik. Fakta bahwa MTB mampu mencapai tingkat konsentrasi yang tinggi menunjukkan perbedaan yang besar jika dibandingkan bakteri dengan fenotipe yang mirip, misalnya *M. avium*. Ketika berada dalam lingkungan ekstraseluler, pertumbuhannya berhenti yang mana dapat diasumsikan sedang dimulainya fase *stationary*. Dapat diasumsikan pula bahwa titik ini adalah permulaan dari status *dormant* karena pada titik ini lingkungan ekstraseluler sedang berlimpah-limpah dengan oksigen reaktif dan intermediet nitrogen (ROI dan RNI), enzim-enzim bakterisidal, serta pH rendah, sebagai akibat dari tingginya destruksi neutrofil dan makrofag yang membebaskan semua isi interselulernya. Status *dormant* ini akan berakhir ketika MTB ekstraseluler tersebut difagositosis oleh makrofag yang baru datang, dan mungkin akan melewati fase *lag* terlebih dahulu sebelum memulai fase *log* lagi.

Telah diketahui secara umum bahwa respons imun terhadap MTB secara utama diarahkan terhadap MTB yang sedang bertumbuh, khususnya terhadap antigen yang disekresikan ke lingkungan eksternal. Antigen sekresi ini diperoleh setelah filtrasi dari kultur “in vitro” pada fase *log*, yang dikenal sebagai protein filtrat kultur, diantaranya adalah antigen ESAT-6 dan Ag85 yang merupakan pemicu utama untuk limfosit spesifik. Inisiasi respons imun terhadap MTB bergantung pada transpor bakteri hidup dari paru ke kelenjar getah bening. MTB dapat menunda proses ini untuk meningkatkan populasi bakterial di paru dan untuk menyerang mekanisme efektor imun sehingga menimbulkan infeksi kronik.

Penelitian histopatologis dari infeksi kronis pada tikus eksperimen menunjukkan adanya akumulasi dari *foamy macrophages* (FM) pada cincin terluar granuloma di dalam ruang alveolar. Respons seluler ini dapat merupakan fenomena umum, karena dihubungkan secara luas ke proses-proses inflamasi yang berbeda. Temuan paling penting pada penelitian ini adalah BTA (bakteri tahan asam) sulit dilihat pada pusat granuloma, sesuatu yang kontras dengan fase akut dari infeksi ini, namun dengan mudah ditemukan dalam suatu kesatuan, tepat di dalam FM tersebut. Temuan ini sangat menarik karena FM diproduksi setelah makrofag alveolar mulai memfagositosis semua debris yang dibentuk dalam fokus inflamasi, pada fase imun, tepat di saat mereka tidak dapat dihancurkan, dan mereka mampu memfagositosis dan mengakumulasi jumlah yang sangat besar dari debris selular. Ini menunjukkan bahwa setiap basil tersebut ditarik keluar dari granuloma pada fase kronik, seolah-olah tercampuradukkan dalam debris. Yang juga menarik adalah beberapa dari basil-basil tersebut mampu terreaktivasi dalam FM. Ini adalah proses kunci untuk menjelaskan peningkatan secara konstan dari infiltrasi granuloma pulmoner pada tikus yang terinfeksi, dan pada saat yang sama ketika tikus mampu mengendalikan jumlah basil. Ini adalah bukti pertama adanya basil nonreplikasi dan menariknya basil-basil ini dapat ditarik keluar, tidak hanya statis, tetapi terkontrol dengan baik didalam granuloma fibrotik.

Hadirin yang kami hormati,

FM (Foamy Macrophages) merupakan kunci untuk mempertahankan keadaan laten dan diseminasi. Makrofag ini mengakumulasi *lipid bodies* (LB) di dalamnya. Dalam FM didapatkan bakteri TB dalam keadaan dorman, tidak ber-replikasi, seolah-olah terbungkus masing-masing dalam sebuah fagosom. Bakteri ini mengakumulasi lipid, yang disebut ILI (Intracellular lipid inclusions),

yang terutama terdiri dari trigliserida. Respons imun host hanya bangkit terhadap bakteri yang ber-replikasi, sedangkan bakteri yang tidak ber-replikasi apabila pada waktu inspirasi tertarik ke ruang alveolar, ini dapat menimbulkan reaktivasi endogen. Sehubungan dengan dinamika pada infeksi tuberkulosis laten ini, maka terapi masa depan harus dapat mengatasi tiga macam kesulitan:

1. Immunosupresi lokal yang ditimbulkan oleh respons imun alami terhadap infeksi TB laten.
2. Resistensi intrinsik pada bakteri yang tidak ber-replikasi
3. Kelambatan dari respons imun seluler terhadap lepasnya kuman bentuk *dormant* dari granuloma, yang dapat berakibat reaktivasi endogen.

Hal yang kedua yaitu tentang Vaksin Terapeutik: mengapa metode ini yang dipilih pada penanggulangan TB?

Seiring dengan kemajuan iptek, maka sedang berlangsung upaya besar-besaran untuk mengembangkan dan menguji vaksin TB baru, hampir semuanya dirancang sebagai vaksin profilaksis untuk mencegah perkembangan penyakit paru pada orang yang baru terinfeksi.

Satu-satunya vaksin TB yang saat ini tersedia adalah Bacillus Calmette Guérin (BCG) yang merupakan strain hidup yang dilemahkan dari *Mycobacterium bovis*. Ini telah menjadi bagian penting dari program imunisasi sejak 1970-an dan sejak itu telah diberikan lebih dari 4 miliar kali dengan efek samping yang teramat kecil jumlahnya. Namun, vaksin yang sudah berusia 90 tahun ini kurang dapat melindungi orang dewasa dari TB paru dengan angka keberhasilannya yang minimal (0-80%) pada orang dewasa, terutama di negara non-endemis, sehingga hanya menyediakan perlindungan yang terbatas pada anak-anak. Hingga saat ini BCG masih dapat dianggap kontroversial, sehingga kebijakan dan penggunaannya yang berbeda-beda dapat dilihat di berbagai negara. Selain itu, tingginya epidemi HIV saat ini menempatkan pasien

imunokompromis yang mendapat vaksin BCG menjadi juga beresiko tinggi terkena penyakit akibat BCG.

Usaha membuat vaksin baru kebanyakan berupa BCG rekombinan yaitu dengan menambah atau mengurangi beberapa gen pada BCG sehingga diharapkan dapat timbul respons imun protektif seperti yang diharapkan.

Sepertinya, istilah vaksin terapeutik sendiri mengandung kontroversi karena vaksin merupakan produk profilaktik yang dipakai untuk melindungi terhadap infeksi tertentu. Tetapi ini telah dibuktikan dahulu oleh Louis Pasteur yang membuat vaksin Rabies untuk mencegah progresi virus ke sistem saraf sentral dan ini berhasil menghindari perkembangan dari penyakit tersebut.

Vaksin terapeutik TB, yaitu vaksin yang akan diberikan pada penderita TB aktif, merupakan vaksin pasca-paparan yang tidak berdiri sendiri, melainkan diberikan sebagai tambahan dalam pengobatan antibiotik, dengan tujuan memperpendek durasi kemoterapi anti-TB. Vaksin terapeutik TB akan bekerja dengan cara meningkatkan respons imun host untuk menargetkan TB karena pentingnya imunitas seluler untuk mengendalikan infeksi TB laten. Dengan maraknya kemunculan MTB yang kian resisten berbagai obat saat ini dan durasi kemoterapi anti-TB yang berlarut-larut namun dengan angka kesembuhan yang rendah, tentunya vaksin terapeutik akan memiliki peran yang vital dalam upaya eradikasi TB di Indonesia.

Ada dua peran di mana vaksin terapeutik TB dengan konsep imunoterapinya perlu diterapkan. Pertama adalah imunomodulasi di mana lingkungan Th2 yang diinduksi dan dipertahankan oleh infeksi TB aktif dikoreksi ke arah Th1, meningkatkan efektivitas kemoterapi seperti yang dicontohkan oleh vaksinasi *M. vaccae* dan vaksin DNA. Yang kedua adalah penghapusan basil *dormant* setelah program kemoterapi atau dalam kasus-kasus TB laten tanpa gejala klinis, seperti yang dicontohkan vaksin RUTI®. Pemberian dosis *M. vaccae* secara multipel akan menimbulkan hasil terapi yang optimal,

sementara RUTI® mungkin paling baik diberikan setelah penurunan yang signifikan dari *bacterial load*.

Inactivated M. vaccae (MV), sebuah vaksin *heat-killed* yang diambil dari mikobakterium non-tuberkulosis, adalah satu-satunya agen imunoterapi yang direkomendasikan WHO pada *Tuberculosis Strategic Development Plan* tahun 1991. Walaupun sempat dilaporkan gagal, akhirnya pada tahun 2011 terbukti bahwa ketika ditambahkan dalam program kemoterapi, *M.vaccae* sangat membantu dalam pengobatan pasien TB tanpa komplikasi di Cina yang belum pernah diobati sebelumnya, dalam hal meningkatkan baik konversi sputum dan gambaran X-ray, juga dengan toleransi yang baik pada pasien. *M.vaccae* juga terbukti dapat membantu penyerapan lesi dan penutupan cavitas.

RUTI® pada dasarnya adalah sel *M. tuberculosis* yang terfragmentasi, dengan produk yang dipasteurisasi, dilyophilisasi dan dikonjugasi dengan liposom untuk memungkinkan presentasi antigen yang lebih baik, dan telah menunjukkan imunogenisitas terhadap antigen tradisional terkait dengan fase *stationary* dari MTB. Saat ini RUTI telah memasuki tahap II, dan digunakan untuk terapi TB laten bersama dengan pemberian INH jangka pendek.

Vaksin DNA pada dasarnya juga punya efek terapeutik karena bertujuan mengalihkan respons imun Th2 ke arah Th1. Vaksin DNA ini juga meningkatkan produksi IFN- γ dan CTL CD8+ yang dapat menghancurkan makrofag yang mengandung MTB, menurunkan IL-4 serta mengeliminasi MTB *dormant* pada infeksi TB laten. Dikenal vaksin terapeutik TB DNA vaksin yang menyandi protein stress hsp65 atau hsp-70 yang terkonjugasi bersama CD 80.

MAKA, APAKAH YANG DAPAT KITA LAKUKAN?

Vaksin terapeutik sangatlah berpotensi untuk digunakan dalam pemberantasan TB karena kemampuannya mengatasi reaktivasi pada infeksi TB laten dan mencegah relaps yang disebabkan

re-infeksi endogen pada infeksi TB laten. Apabila vaksin terapeutik ini dapat diproduksi sendiri oleh Indonesia, tentunya akan menjadi aset yang berharga untuk program pemberantasan TB dan mengurangi prevalensi TB di masyarakat. Gambaran umum secara singkat bahwa tuberkulosis di Indonesia masih merupakan masalah kesehatan masyarakat dan menduduki urutan ke lima terbanyak di dunia, sehingga perguruan tinggi dan lembaga riset yang ada di Indonesia telah melaksanakan berbagai penelitian dan mampu menghasilkan antigen kandidat vaksin TB untuk memperbaiki vaksin BCG yang ada, namun sayangnya kegiatan tersebut belum terintegrasi. Oleh karena itu, Kementerian Kesehatan dan Kementerian Riset dan Teknologi Republik Indonesia berinisiatif untuk melaksanakan penelitian yang terintegrasi terkait penelitian dan pengembangan riset vaksin TB yang ditandai dengan penandatanganan MoU (*Memorandum of Understanding*) dengan 16 institusi (termasuk Universitas Airlangga) yang dilanjutkan dengan pembentukan Konsorsium Riset Vaksin TB. Universitas Airlangga sendiri sebagai lembaga pendidikan yang terkemuka telah menunjang beberapa penelitian terkait tuberkulosis melalui berbagai skema proyek penelitian dalam bentuk hibah Dikti maupun Ristek. Kerjasama dengan kelompok studi tuberkulosis di Lembaga Penyakit Tropis dan fasilitas penunjang lain seperti BSL3 tentunya akan memiliki peran penting pada pengembangan vaksin TB ini. Pada tahap awal ini Konsorsium Riset Vaksin TB telah membuat roadmap riset vaksin TB yang terbagi menjadi 4 tahapan selama tahun 2012 – 2017, dengan target akhir adalah dihasilkannya vaksin TB baru. Kegiatan Riset Vaksin TB saat ini memasuki tahap II, yang merupakan lanjutan dari kegiatan riset vaksin TB tahap I berupa penyiapan antigen dan uji imunogenitas serta penyiapan isolat MTB *dormant* in vitro dan sekuensing BCG. Di Indonesia, masih ada kasus-kasus TB paru berat dengan cavitas yang terpaksa harus mengalami reseksi paru, sehingga isolat sampel MTB *dormant* yang terkurung dalam granuloma dapat kita peroleh in vivo. Ini

merupakan modal awal untuk mendapatkan antigen *dormant* in vivo, yang nantinya dapat dikembangkan menjadi vaksin terapeutik yang ditujukan untuk eradikasi sisa-sisa MTB yang *dormant* dalam makrofag.

Hadirin yang kami muliakan,

Dalam upaya meningkatkan derajat kesehatan dan mencerdaskan kehidupan bangsa, departemen Ilmu Patologi Klinik sebagai ilmu klinik yang berperan untuk menjembatani situasi di klinik dengan ilmu-ilmu preklinik dan paraklinik mempunyai posisi strategis dalam pengembangan dan kemajuan iptek dan derajat kesehatan masyarakat. Seorang ahli Patologi Klinik seyogyanya menguasai dengan baik ilmu klinik hingga ilmu dasar, berperan aktif dalam mengembangkan metode-metode baru, dan dapat mengaplikasikan teknologi dasar secara klinis, sehingga dapat berinovasi dan menjadi pengembang tes maupun terapi yang baru pula. RSUD Dr. Soetomo yang bersinergi dengan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga sebagai suatu lembaga pendidikan yang terkemuka mempunyai peran yang sangat penting, karena melalui berbagai kegiatan dalam bidang penelitian, pelayanan, dan pendidikan yang dilakukan akan meningkatkan kemampuan para klinisi di tingkat nasional dan internasional, dan semuanya itu didukung oleh sarana dan prasarana yang canggih. Hendaknya kita semua selalu bersama-sama mengedepankan segala upaya untuk memajukan Universitas Airlangga sebagai almamater yang kita cintai ini.

UCAPAN TERIMA KASIH

Hadirin yang kami muliakan,

Menjelang akhir dari pidato pengukuhan ini, perkenankanlah saya sekali lagi memanjatkan puji syukur ke hadirat Allah, yang telah mengizinkan saya mendapatkan kehormatan untuk boleh berdiri di hadapan saudara sekalian di panggung ini, di Aula almamater kita yang tercinta ini. Semuanya ini tidak akan dapat terlaksana tanpa adanya bantuan, dorongan dan dukungan, secara tulus dari berbagai pihak. Untuk itu perkenankan saya memberikan ucapan terima kasih yang setinggi-tingginya, kepada Pemerintah Republik Indonesia, melalui Menteri Pendidikan dan Kebudayaan, yang telah menyetujui pengangkatan saya untuk memangku jabatan sebagai Guru Besar di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

Kepada yang terhormat Rektor Universitas Airlangga **Prof. Dr. H. Fasich Apt**, beserta para Wakil Rektor, Ketua Senat Akademik Universitas Airlangga **Prof. Dr. H. Fendy Suhariadi**, **Drs. Psi., MT.**, Sekretaris Senat Akademik **Prof. Dr. Noor Cholies Zaini, Apt.**, serta seluruh anggota Senat Akademik Universitas Airlangga, saya menyampaikan terima kasih sebesar-besarnya atas kepercayaan, kesediaan dan persetujuannya untuk mengusulkan saya untuk diangkat menjadi Guru Besar dan menerima saya di Lingkungan Guru Besar Universitas Airlangga.

Kepada yang terhormat mantan Rektor Universitas Airlangga **Prof. Dr. Marsetio Donosepoetro, dr., SpPK (K-EMD)**, **Prof. Dr. Med. Puruhito, dr., Sp.BTKV(K)**, **Prof. H.R. Soedarso Djojonegoro, dr.**, **Prof. H. Bambang Rahino Setokusumo, dr.**, **Prof. H. Soedarto, dr., DTM&H, PhD**, dan **Prof. Abdoel Gani, SH., MS** yang telah memberi kesempatan kepada saya untuk bekerja dan mengabdikan sebagai dosen Ilmu Patologi Klinik.

Kepada yang terhormat Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, **Prof. Dr. Agung Pranoto, dr, M.Kes.**,

Sp.PD, K-EMD, FINASIM, para wakil dekan dan anggota badan pertimbangan fakultas kedokteran saya mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya atas kepercayaan, dukungan, dan kesediaan untuk mengusulkan saya menjadi Guru besar.

Kepada mantan dekan Fakultas Kedokteran **Prof. Dr. Muhammad Amin, dr., SpP(K), Prof. Dr. M. Harjono Soedigdomarto, SpOG, Prof. Dr. HSM Soeatmadji, Prof. Dr. IGN Gde Ranuh, SpA(K), Prof. Dr. Askandar Tjokoprawiro, dr., SpPD., K-EMD, dan almarhum Prof. Rachmat Santoso, dr., SpPA** yang telah menerima saya sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga dan selanjutnya menjadi dosen tetap, saya ucapkan banyak terima kasih.

Kepada yang terhormat Direktur RSUD Dr. Soetomo **Dodo Anondo, dr., MPH**, para mantan direktur: **Dr. H. Slamet Riyadi Yoewono, dr., DTM&H., MARS, Almarhum Prof. H. Karjadi Wirjoatmodjo, dr., Sp.An, K-IC, Prof. Dikman Angsar, dr., Sp.OG, dan Prof. H. Abdoes Syukur, dr., Sp.B, K-BD**, dan para Wakil Direktur saya sampaikan terima kasih atas kesempatan untuk belajar, bekerja, meniti karier, berdarma bhakti serta menimba pengalaman di RSUD Dr. Soetomo.

Kepada yang terhormat ketua departemen Patologi Klinik, **Prof. Dr. Aryati, MS., dr., Sp.PK (K-PTI)** saya mengucapkan terima kasih atas kepercayaan dan kesempatan untuk berkarya dan atas segala dukungan dan kesediaan mengusulkan saya menjadi Guru Besar, serta atas dukungan kepanitiaan acara pengukuhan jabatan Guru Besar ini.

Kepada yang terhormat mantan ketua departemen Patologi Klinik **Prof. Dr. Franciscus Xaverius Budhianto Suhadi, dr., SpPK (K-EMD), MM.**, mantan ketua departemen Patologi Klinik **Prof. Soebagijo Poegoeh Edijanto, dr., Sp.PK (K-GH)**, mantan ketua departemen Patologi Klinik **Fery Hoedowo Soedewo, dr., MS, SpPK (K-H)**, yang memberi kesempatan kepada saya untuk mengikuti pendidikan Spesialis Patologi Klinik dan selanjutnya

menjadi Dosen, saya ucapkan terima kasih yang setulus-tulusnya. Khususnya kepada yang terhormat almarhum **Prof. Dr. Indro Handoyo, dr., Sp.PK (K-PTI, K-AI)** atas bimbingan di bidang tropik infeksi dan alergi imunologi hingga menjadi Ko-Promotor saya, saya ucapkan banyak terima kasih. Dari beliau saya banyak belajar mengenai ide pengembangan tes-tes baru, pendalaman tentang TB dan pentingnya bidang produksi inovasi pada aplikasi ilmu Patologi Klinik yang kini makin beralih dari laboratorium ke skala pabrik dan industri.

Pada kesempatan yang berbahagia ini perkenallah pula saya mengucapkan terima kasih dan penghargaan yang tak terhingga kepada **Prof. Dr. Marsetio Donosepoetro, dr., SpPK (K-EMD)** yang telah menerima saya sebagai asisten di Instalasi Patologi Klinik RSUD Dr. Soetomo sejak tahun 1983, ikut mendidik saya hingga menjadi spesialis dan konsultan Patologi Klinik, hingga menjadi Promotor saya. Jasa beliau tidak akan saya lupakan.

Kepada **Prof. Dr. Med. Klaus Rother, Prof. Dr. Med. Dieter Roelcke**, dan **Prof. Dr. Gertrud Maria Hänsch** dari Institut für Immunologie, Universität Heidelberg, yang telah melatih saya di bidang Imunologi dan Serologi, saya menyampaikan penghargaan yang setinggi-tingginya.

Kepada **Prof. Tikki Elka Pangestu, BSc (Hons), PhD, MPRCPATM, CBiol, FIBiol, FRCPath, FAAM, FAMM**, Visiting Professor Lee Kuan Yew School of Public Policy National University of Singapore, mantan Director of Research Policy & Cooperation, World Health Organization (WHO), yang telah mengenalkan saya dengan teknik pemetaan epitop dan Plant vaccines, hingga menjadi Ko-Promotor saya, saya ucapkan terima kasih yang setulus-tulusnya.

Ucapan terima kasih saya sampaikan kepada semua para guru saya, yang tidak mungkin saya sebutkan satu per satu, yang telah mendidik dan mengajar saya formal maupun informal dari Taman Kanak-Kanak, Sekolah Dasar, Sekolah Menengah Pertama, Sekolah

Menengah Atas selama menjadi mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga dari angkatan 1975, dan pendidikan spesialis Patologi Klinik, pendidikan Spesialis Konsultan, studi S2 dan sampai selesai S3 Kedokteran. Tanpa bimbingan beliau-beliau sekiranya saya tidak mungkin 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 dan ibu saya, **Hiram Nugraha** dan **Sharon Nugraha** yang telah membesarkan, mengasuh, dan membimbing saya dengan penuh pengertian dan kasih sayang untuk menuntut ilmu setinggi mungkin.

Kepada kedua saudara sekandung saya almarhum **Hendro Sastrowidjojo, dr., MPH** dan **Ir. Paul Nugraha, M.Eng., M.Sc.**, saya sampaikan terima kasih atas doa dan segala dukungannya selama ini. Juga kepada kedua kakak ipar saya **Liauw Piek Lan** dan **Dra. Lisa Setiawati Nugraha, M.Ed** dan adik-adik ipar **Ir. Andreas Komang Wangga, Ir. Remigius Ariestya Wangga**, dan **Sigit Sinawang, S.H.**, serta Ibu Mertua saya **Tjan Poo Tjeng**, saya ucapkan terima kasih atas doa dan dukungannya selama ini. Juga kepada semua anggota keluarga, sahabat, dan teman atas segala kebersamaan dan kegotongroyongannya saya ucapkan terima kasih.

Kepada istri saya yang tercinta, **Caecilia Mariani Wangga, B.A.**, yang telah mendampingi saya dalam mengemudikan bahtera keluarga selama hampir 25 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 kedua anak saya, **Hans Kristian Nugraha, S.Ked., DipABRSM** dan **Klaus Kristian Nugraha**, yang sangat saya cintai, yang dengan sabar dan penuh pengertian mengikuti

gerak langkah saya, walaupun kadang kala kurang mendapat perhatian karena kesibukan saya karena sedang menimba ilmu atau melaksanakan tugas untuk negara, namun tetap bersemangat dan mampu berprestasi. Pada kesempatan yang indah ini, saya panjatkan doa kepada Tuhan Yang Maha Rahim agar mereka dapat menjadi insan-insan yang takwa kepada Allah dan berguna untuk sesama, bangsa, dan negara.

Kepada yang terhormat seluruh panitia peresmian Guru Besar yang dipimpin oleh **Muhammad Thaha, dr., SpPD, K-GH, PhD** bersama dengan **Leonita Anniwati, dr., SpPK (K-GEH)** dan juga kepada paduan suara mahasiswa Universitas Airlangga, serta seluruh pihak yang telah membantu, saya ucapkan terima kasih yang setulus-tulusnya atas waktu dan kesediaannya membantu penyelenggaraan acara ini. Semoga Tuhan Yang Maha Pengasih membalas budi baik saudara sekalian semuanya. Menyinggung Paduan Suara Universitas Airlangga ini, mau tak mau kami terkenang pada almarhum **Soepardi Kartohardjo, dr., SpPA** yang dengan penuh dedikasi telah memelopori berkembangnya kegiatan Paduan suara di Universitas Airlangga ini di mana saya membantu beliau sejak pertama kali masuk tingkat satu Fakultas Kedokteran Unair, hingga lulus dokter bahkan ketika sudah menjadi dosen.

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 para hadirin. Sebagai akhir kata, saya sampaikan terima kasih kepada para hadirin yang telah dengan sabar dan penuh pengertian mengikuti upacara ini. Semoga Tuhan Yang Maha Esa melimpahkan karunia dan membalas semua kebaikan saudara sekalian.

DAFTAR PUSTAKA

- Kaufmann SH. Tuberculosis vaccines: time to think about the next generation. *Semin Immunol.* 2013 Apr;25(2):172-81. doi: 10.1016/j.smim.2013.04.006.
- Nugraha J, Sriotami F. Evaluation of The Human B-Cell Epitopes of ESAT-6 Mycobacterium Tuberculosis Antigen using Predictive Tools Compared to Antibody Recognition in TB Patients and Healthy TB-Ward Nurses: APFCB Congress, October 2013
- Marinova D, Gonzalo-Asensio J, Aguilo N, Martin C. Recent developments in tuberculosis vaccines. *Expert Rev Vaccines.* 2013 Dec;12(12):1431-48. doi: 10.1586/14760584.2013.856765.
- Chawla S, Garg D, Jain RB, et al. Tuberculosis vaccine: Time to look into future. *Hum Vaccin Immunother.* 2013 Nov 14;10(3).
- Floyd S, Sismanidis C, Yamada N, et al. Analysis of tuberculosis prevalence surveys: new guidance on best-practice methods *Emerg Themes Epidemiol.* 2013 Sep 28;10(1):10. doi: 10.1186/1742-7622-10-10.
- Orme IM. A new unifying theory of the pathogenesis of tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb).* 2013 Aug 4. pii: S1472-9792(13)00142-X. doi: 10.1016/j.tube.2013.07.004.
- McMurray DN: Therapeutic Vaccination: Hope for Untreatable Tuberculosis? *J Infect Dis.* 2013 Apr 15;207(8):1193-4. doi: 10.1093/infdis/jis429. Epub 2012 Aug 13.
- O'Garra A, Redford PS, McNab, FW, et al. The Immune Response in Tuberculosis. *Annu. Rev. Immunol.* 2013. 31: 475 – 527.
- Arnold C. Tuberculosis vaccine faces setbacks but optimism remains. *Lancet Respir Med.* 2013 Mar;1(1):13. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70030-4.
- Shanley CA, Ireton GC, Baldwin SL, et al. Therapeutic vaccination against relevant high virulence clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb).* 2013 Sep 7. pii: S1472-9792(13)00159-5. doi: 10.1016/j.tube.2013.08.010.

- Prabowo SA, Gröschel MI, Schmidt ED et al. Targeting multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) by therapeutic vaccines. *Med Microbiol Immunol*. 2013 Apr;202(2):95-104. doi: 10.1007/s00430-012-0278-6.
- Dong H, Stanek O, Salvador FR, et al. Induction of protective immunity against *Mycobacterium tuberculosis* by delivery of ESX antigens into airway dendritic cells. *Mucosal Immunol*. 2013 May;6(3):522-34. doi: 10.1038/mi.2012.92.
- Lamrabet O, Drancourt M. Genetic engineering of *Mycobacterium tuberculosis*: a review. *Tuberculosis (Edinb)*. 2012 Sep;92(5):365-76. doi: 10.1016/j.tube.2012.06.002.
- Borsuk S, Seixas FK, Ramos DF, et al. Rational design of diagnostic and vaccination strategies for tuberculosis. *Braz J Infect Dis*. 2012 Jan-Feb;16(1):68-73.
- Brennan MJ, Thole J. Tuberculosis vaccines: a strategic blueprint for the next decade. *Tuberculosis* 2012; 92:S6–13.
- Kaufmann SH, Gengenbacher M. Recombinant live vaccine candidates against tuberculosis. *Curr Opin Biotechnol*. 2012 Dec;23(6):900-7. doi: 10.1016/j.copbio.2012.03.007.
- Nugraha J. Epitope Mapping and Its Clinical Applications: Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory Vol. 17 No. July 2011 ISSN. 0854-4263
- Kono M, Nakamura Y, Suda T, et al. Enhancement of protective immunity against intracellular bacteria using type-1 polarized dendritic cell (DC) vaccine. *Vaccine*. 2012 Mar 30;30(16):2633-9. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.02.026.
- Kassa D, Ran L, Geberemeskel W, et al. Analysis of immune responses against a wide range of *Mycobacterium tuberculosis* antigens in patients with active pulmonary tuberculosis. *Clin Vaccine Immunol*. 2012 Dec;19(12):1907-15. doi: 10.1128/CVI.00482-12.

- Robertson BD, Altmann D, Barry C, et al. Detection and treatment of subclinical tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb)*. 2012 Nov;92(6):447-52. doi: 10.1016/j.tube.2012.06.004.
- Frantz FG, Rosada RS, Peres-Buzalaf C, et al. Helminth coinfection does not affect therapeutic effect of a DNA vaccine in mice harboring tuberculosis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010 Jun 8;4(6):e700.doi:10.1371/journal.pntd.000700
- Franco LH, Paula MO, Wowk PF, et al. Leukotrienes are not essential for the efficacy of a heterologous vaccine against *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Braz J Med Biol Res*. 2010 Jul;43(7):645-50. Epub 2010 Jun 7.
- McShane H, Jacobs WR, Fine PE, et al. BCG: myths, realities, and the need for alternative vaccine strategies. *Tuberculosis (Edinb)*. 2012 May;92(3):283-8. doi: 10.1016/j.tube.2011. 12.003.
- Kaufmann SH. Novel tuberculosis vaccination strategies based on understanding the immune response. *J Intern Med*. 2010 Apr;267(4):337-53. doi: 10.1111/j.1365-2796.2010.02216.x.
- Panickar JR, Hoskyns W. Treatment failure in tuberculosis. *Eur Respir J*. 2007 Mar;29(3):561-4.
- Ulrichs T, Kaufmann SH. New insights into the function of granulomas in human tuberculosis. *J Pathol* 2006, 208 (2): 261-9.
- Bachmann MF, Dyer MR. Therapeutic vaccination for chronic diseases: a new class of drugs in sight. *Nat Rev Drug Discov*. 2004 Jan;3(1):81-8.



RIWAYAT HIDUP

DATA PRIBADI

Nama Lengkap : **Prof. Dr. Jusak Nugraha, dr., MS.,
Sp.PK (K-GH, K-PTI, K-AI), LMusA,
LRSM**

NIP : 19560214 198502 1 001

Tempat/Tanggal Lahir : Surabaya, 14 Februari 1956

Agama : Kristen

Pekerjaan : Dosen Fakultas Kedokteran
Universitas Airlangga

Alamat Kantor : Jl. Mayjen Prof.Dr.Moestopo 6- 8,
Surabaya

Alamat Rumah : Manyar Tirtoasri Raya 64, Surabaya

Status Pernikahan : Menikah

Pangkat : Pembina (Gol. IVa)

Jabatan : Guru Besar dalam Ilmu Patologi Klinik

Nama Istri : Caecilia Mariani Wangga, B.A.

Nama Anak : Hans Kristian Nugraha, S.Ked.,
DipABRSM
Klaus Kristian Nugraha

LATAR BELAKANG PENDIDIKAN

Sekolah Rakyat : Lulus tahun 1968 di Surabaya

Sekolah Menengah Pertama : Lulus tahun 1971 di Surabaya

Sekolah Menengah Atas : Lulus tahun 1974 di Surabaya

Dokter (S1) : Lulus tahun 1982, Fakultas
Kedokteran Universitas Airlangga

- Magister Sains (S2) : Lulus tahun 1986, Fakultas Pascasarjana Universitas Airlangga
- Spesialis Patologi Klinik : Lulus tahun 1995, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
- Program Doktor (S3) : Lulus April tahun 2004, Fakultas Pascasarjana Universitas Airlangga
- Brevet Konsultan : – Konsultan Ginjal-Hipertensi, 1996
– Konsultan Tropik-Infeksi, 2004
– Konsultan Alergi-Imunologi, 2008
- Pianis (setara S1) : – Licentiate Diploma in Music, Melbourne, Australia, 2000
– Licentiate of the Royal Schools of Music, London, UK, 2002

PENDIDIKAN TAMBAHAN

- 1990-1991 : Pendidikan Imunologi, Institut für Immunologie, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Jerman (DAAD-Stipendien-Programmen, Kennziffer 325/310/022/1)

RIWAYAT PEKERJAAN

- Tahun 1985 : Calon Pegawai Negeri Sipil di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
- Tahun 1986 : Asisten Ahli Madya Gol. IIIa Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
- Tahun 1987 : Asisten Ahli/IIIb Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
- Tahun 1994 : Lektor Muda/IIIc Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
- Tahun 1998 : Lektor Madya/IIId Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

- Tahun 2007 : Lektor Kepala/IVa Fakultas Kedokteran
Universitas Airlangga
- Tahun 2013 : Guru Besar/IVa Fakultas Kedokteran Universitas
Airlangga

KEGIATAN PENDIDIKAN DAN PENGAJARAN

- 1985–sekarang : Dosen Tetap Fakultas Kedokteran Universitas
Airlangga
- 1986–1989 : Dosen Luar Biasa Fakultas Kedokteran
Universitas Wijaya Kusuma
- 1987–1994 : Dosen Luar Biasa Fakultas Kedokteran
Universitas Hang Tuah
- 2011–sekarang : Dosen Luar Biasa Fakultas Kedokteran
Universitas Widya Mandala
- 2011–sekarang : PJMK Ilmu Immunoassai Prodi S2 Immunologi
Program Pascasarjana Universitas Airlangga

PENGHARGAAN

- 1996 : First Prize National Winner, IFCC-AVL Award
“Significant Advances in Critical Care Testing”
- 1999 : Satyalencana Karya Satya X tahun

KEGIATAN PENGELOLAAN MAJALAH ILMIAH

- 2006–sekarang : Peer Reviewer *Indonesian Journal of Clinical
Pathology and Medical Laboratory*
- 2009–2011 : Dewan Redaksi *Jurnal Penelitian Medika
Eksakta*

ORGANISASI PROFESI

1. Anggota Ikatan Dokter Indonesia: 1982–sekarang
2. Anggota Ikatan Ahli Patologi Indonesia: 1985–1989
3. Anggota Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia: 1989–sekarang
4. Anggota Himpunan Kimia Klinik Indonesia: 1992–sekarang
5. Anggota Perkumpulan Alergi Imunologi Indonesia: 1992–sekarang
6. Anggota Perhimpunan Peneliti Penyakit Tropik Infeksi Indonesia: 1996–sekarang
7. Pengurus Pusat Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia: 2013–sekarang

KARYA ILMIAH DAN PUBLIKASI

1. Microbiological Culture Simplified Using Anti-O12 Monoclonal Antibody in TUBEX Test to Detect Salmonella Bacteria from Blood Culture Broths of Enteric Fever Patients: PLoS ONE Vol 7 (issue 11): November 2012: pp 1-9 e49586,doi:10.1371/journal.pone.0049586
2. NRAMP1 Polymorphism and Susceptibility to Lung Tuberculosis in Surabaya, Indonesia: South East Asean Journal of Tropical Medicine and Public Health. Vol. 42, No:2 March 2011 ISSN 0126-8635
3. Rapid tuberculosis diagnosis test development in the Departement of clinical Pathology, Dr. Soetomo Hospital, Surabaya: The Malaysian Journal of Pathology Vol. 29, Supplement A August 2007 ISSN 0126-8635
4. Diagnostic Value of Anti-Mutated Citrullinate Vimentin and Rheumatoid Factor With Immunochromatographic Method in Early Rheumatoid Arthritis Patients: J Indon Med Assoc, Vol: 62, No: 5, Mei 2012

5. Evaluation of The Human B-Cell Epitopes of ESAT-6 *Mycobacterium Tuberculosis* Antigen using Predictive Tools Compared to Antibody Recognition in TB Patients and Healthy TB-Ward Nurses: APFCB Congress, October 2013
6. Use of Anti-O12 Monoclonal Antibody in Tubex Test to Identify Salmonella Bacteria from Blood Culture: 8th International Conference on Typhoid Fever and Other Invasive Salmonellosis, Dhaka, 1-2 March 2013
7. Asosiasi Kadar Mioglobin, Troponin I, HFABP Dan NT-proBNP dengan Kejadian Infark Miokard Akut pada Pasien Dugaan Sindroma Koroner Akut: Hibah Penelitian PHKI Universitas Airlangga, 2013
8. Pemeriksaan Stimulation Expressed Gene 2 sebagai Petanda Gagal Jantung: KONAS VIII PIT XII, Yogyakarta, 26-28 September 2013
9. Epitope Mapping and Its Clinical Applications: Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory Vol. 17 No. 03 Juli Tahun 2011 ISSN. 0854-4263
10. *Mycobacterium tuberculosis* in Innate Immunity Associated with The Receptors: Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory Vol. 19 No. 1 November 2012 ISSN. 0854-4263
11. Hubungan antara Pemeriksaan Sedimen Urine dengan Penyakit Saluran Kemih: Seminar Ilmiah Pemeriksaan Urine secara Efisien, Akurat, serta Terstandarisasi, 3 Juni 2012
12. Pemeriksaan Elektroforesis Protein: Konker VII & PIT XI PDSPatkin Indonesia, 11 Oktober 2012
13. Clinical Applications of Tumor Marker, 2012
14. Petunjuk Praktis Urinalisis, 2012 ISBN 978-602-7676-01-5
15. Aspek Laboratorium Gangguan Keseimbangan Cairan Tubuh dan Asam – Basa, 2012

16. Platelet Rich Plasma Preparation Protocols - A Preliminary Study: Indonesian Journal of Tropical and Infectious Disease, Vol. 3, No. 2, 2012
17. Identifikasi Kryptosporodiasis di Pasien Anak HIV dengan diare kronis di ruang Gastro Anak: Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory Vol. 18 No. 1 November 2011 ISSN. 0854-4263
18. Dasar-dasar Immunoassay, 2011
19. Phlebotomist dan Kompetensinya: Clinical Pathology Update, 15-16 Juli 2011
20. Correlation between High Level of Cholesterol with Increasing Risks of Cardiovascular Disease: Seminar Nasional Holistic and Systematic Approach in Cardiovascular Management, 18 Desember 2011
21. Alat Pelengkap Laboratorium Klinik, 2011
22. Hubungan antara *Flagging Atypdep* pada Alat Cell-Dyn 3200 dengan keberadaan *Plasmodium SPP* dalam Darah di RSUD Dr. Soetomo Surabaya: Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory Vol. 17 No. 2 Maret 2011 ISSN. 0854-4263
23. The Role of Serology in the Diagnosis of Tuberculosis, 2011
24. Diazo Test as a Screening Test of Typhoid Fever a Practical Approach: Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory Vol. 17 No. 02 Bulan 03 Tahun 2011 ISSN. 0854-4263
25. Autoimmune Diseases, 2011
26. Pemeriksaan Laboratorium Diagnosis Tuberkulosis Aktif: SURAMADE, 15-16 Juli 2011
27. Aspek Patogenesis, Gejala Klinis, dan Pemeriksaan Laboratorium Demam Tifoid, 2011
28. Pengembangan Kit Diagnostik dengan Biomarker ESAT-6 dan Ag85A sebagai Alat Deteksi Dini Penyakit Tuberkulosis, Monev 2011

29. Quality Control dan Penghitungannya: Pertemuan Peningkatan Kompetensi Petugas Puskesmas Daerah Tertinggal/Terpencil dan Perbatasan tentang Pemantauan Mutu External, 3–4 November 2010
30. Pemeriksaan Laboratorium Penyakit Sifilis, 2010
31. Deteksi Molekul Mutasi Gen *rpoB Mycobacterium Tuberculosis* pada Dahak dengan Polymerase Chain Reaction dan Single Strand Conformation Polymorphism: Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory Vol. 16 No. 2 Maret 2010 ISSN. 0854-4263
32. Case Report - Worm Infestation in A Young Woman's Vagina: Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory Vol. 17 No. 3 Juli 2011 ISSN. 0854-4263
33. Peran Antigen NS1 Dengue terhadap Penghitungan Trombosit dan Penampakan (Manifestasi) Klinis Penjangkitan/Penularan (Infeksi) Virus Dengue: Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory Vol. 16 No. 3 Juli 2010 ISSN. 0854-4263
34. Pengambilan Darah dan Prosedur Pungsi Vena: Pelatihan IV Line Bagi Perawat RSUD Dr. Soetomo, 9 Desember 2013
35. Serologi Penyakit Infeksi, 2010
36. Polymorphism of Natural-Resistance-Associated Macrophage Protein 1 (NRAMP1) D543n Gene and Expression of NRAMP1 on Lung Tuberculosis Patients and Nurses in Surabaya: Folia Medica Indonesiana Vol. 46 No. 2 2010
37. Flame Photometry, 2010
38. Management of an Emergency Laboratory: Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory Vol. 16 No. 2 Maret 2010 ISSN. 0854-4263
39. Pemeriksaan Pengecatan Langsung dan Interpretasinya: Seminar dan Lokakarya cara Merancang Pendirian Laboratorium Mikrobiologi Klinik dan Infeksi: Pemeriksaan, Quality Control dan Interpretasi, 24 September 2010

40. CPD dan Pengembangan Profesi Dokter Spesialis Patologi Klinik: Simposium Sehari Diagnosis Mikroorganisme Penyebab Resistensi Antibiotika, Surabaya, 21 November 2009
41. Nilai Diagnostik NS1 Antigen Metode Carik Celup pada Demam Berdarah Dengue: Laporan Penelitian Departemen Klinik FK Unair-RSUD Dr. Soetomo 2009
42. Tahapan Pembuatan Kit Diagnostik Baru: Pertemuan Bersama Institut Teknologi Sepuluh Nopember, Tropical Disease Center Universitas Airlangga, 15 April 2009
43. Efektifitas Pemeriksaan IGRA Dibandingkan Kultur Carian Lambung pada Pasien Anak dengan Tuberkulosis Paru, Riset Operasional Tuberkulosis, Bandung, 27-29 April 2009
44. Hubungan Kadar Triglicerida (TG) dengan Tingkat Keparahan Stroke yang Diukur dengan Skala NIHSS, 2009
45. Ukuran Kalsium ion dalam serum total kalsium (Calsium Total) menggunakan berbagai alat swa-analis (Auto Analyser): Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory Vol. 15 No. 2 Maret 2009 ISSN. 0854-4263
46. Pipet dan Dispenser dalam Laboratorium Klinik, 2009
47. Pemeriksaan Collagen Tipe 4 untuk Prediksi Keparahan Fibrosis Hati pada Individu dengan NASH, 2009
48. Teknik Pengambilan Darah Menggunakan Vacutainer: Workshop Phlebotomy-Kompetensi Profesional, 24-25 Oktober 2008
49. Pemanjapan Mutu Penanda Kegawatdaruratan Jantung: Pertemuan Rutin Laboratorium Patologi Klinik IRD, Surabaya 16 September 2008
50. Pemeriksaan Laboratorium pada Kasus Gawat Darurat, 2008
51. Pengelolaan Laboratorium Unit Gawat Darurat: Program Magang Kegawatdaruratan RS Eka Hospital Serpong, Tangerang, 11 Februari-11 April 2008
52. Keamanan Kerja Laboratorium, 2008

53. Deteksi Molekuler *Mycobacterium Tuberculosis* di Dahak Cara Polymerase Chain Reaction: Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory Vol. 15 No. 1 November 2008 ISSN. 0854-4263
54. Peran Laboratorium pada Diagnosis Tuberkulosis Paru: TB Update IV, 2007
55. Immunodominant Parts of OMP from Local Phage strain *S. typhi* Which React Specifically with Antibody of Typhoid Fever Patients: Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory Vol. 13 No. 3 Juli 2007 ISSN. 0854-4263
56. Hipersensitivitas Tipe I/IV dan Pemeriksaan Laboratoriumnya, 2007
57. Varian Genotip D543N Gen NRAMP1 dan Ekspresi Protein NRAMP1 pada Tuberkulosis Paru: Laporan Akhir Penelitian RISBIN IPTEKDOK Tahun 2007
58. Penerapan Komputer Mikro dalam Laboratorium Klinik, 2007
59. Teknik Pengambilan Darah Vena dan Kapiler: Workshop Phlebotomy Forum Komunikasi Ilmiah Laboratorium Klinik (FKIKL) RSUD Syaiful Anwar, Malang, 15–22 April 2007
60. Paras Interleukin-18 Penderita Tuberkulosis Paru dan Perawat Sehat Berisiko Tuberkulosis: Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory Vol. 14 No. 3 Juli 2008 ISSN. 0854-4263
61. Kontrol Infeksi dan Cara Sampling: RSPS, Agustus 2007
62. Persiapan Pemeriksaan Pra-Analitik Mikrobiologi Klinik, 2007
63. Pendekatan Laboratoris Pemeriksaan Kesehatan Berkala (General Check Up): Mimbar Rumah Sakit Dr. Soetomo Surabaya November 2007 Vol. 11 No. 4 ISSN: 14106450
64. Standar Mutu Pelayanan Laboratorium IRD: RSUD Dr. Soetomo, 2007
65. Teknik Phlebotomy: Workshop Phlebotomy RSD Sidoarjo 11–18 Februari 2007

66. CD-ROM Hematologi versi 1.0, Waluyo Jati, 2006
67. Aspek Diagnostik Laboratoris Infeksi, 2006
68. Western Blotting dari Protein OMP *Salmonella typhi* Strain local yang Direaksikan dengan Serum Penderita Demam Tifoid dan Penderita Observasi Febris, 2005
69. Pelatihan *Ziehl Nielsen Stain*: Pelatihan Diagnostik Standar Tuberkulosis: Tropical Disease Centre Universitas Airlangga, 29 Juli 2006.
70. Perilaku Sehat: Pemeriksaan *General Check Up* dalam Bidang Kesehatan: RSU Dr. Soetomo/Radio Suara Surabaya, 16 Februari 2004
71. The Immunodominant Epitopes of ESAT-6 Antigen as A Diagnostic Marker of Pulmonary Tuberculosis: Kongres Nasional PETRI X, PERPARI VI, PKWI VII, PIT VI, Palembang, 5 -8 Agustus 2004
72. Cytokine Profiles of Typhoid Patients Hospitalized at Communicable Disease Wards: *Folia Medica Indonesiana* Vol. 39 No. 1, Jan-March 2003
73. Urutan Asam Amino dari Epitop Regio N-Terminus Antigen ESAT-6 sebagai Marka Diagnostik Penyakit Tuberkulosis Paru Aktif di Surabaya, 2004 (Disertasi)
74. Sindroma Metabolik dan Pengukuran Trigliserida Metoda Gliserol-Blanking: Daichi Symposium, Bromo, 2005
75. The Aminoacid Sequence of Epitop from N-Terminus Region ESAT-6 Antigen as A Diagnostic Marker Of Active Pulmonary Tuberculosis. Guidelines on Diagnostic Laboratory Immunology 2004 Focus on Immunodiagnostic Tests, Surabaya, October, 9-10.
76. Masalah Diagnostik Tuberculosis di Indonesia: TB Update, Jakarta, 7 Desember 2004
77. Possible Usage of ESAT-6 as Tools for Diagnosing Latent TB: BRAIM, Satellite Symposium on Diagnostic Laboratory Immunology, Surabaya 9-10 Oktober 2004

78. Profil Respons Imun Perawat Ruang Penyakit Paru terhadap *Mycobacterium Tuberculosis*, 2003
79. Peningkatan Sintesa dan Ekspresi $\beta 2$ Mikroglobulin setelah Sel Darah Manusia Kontak dengan Membran Hemodialisis, 2000
80. Profil sitokin pada demam tifoid dengan komplikasi, 1999
81. Diagnostic of Typhoid Fever A Comparative Study Between Blood and Bone Marrow Culture: Folia Medica Indonesiana Vol. 34 No. 2 April 1998
82. Asosiasi Antara Sistem HLA dengan Kerentanan terhadap Demam Tifoid, suatu Pendekatan Immunogenetik pada Populasi Jawa di Jawa Timur: Folia Medica Indonesiana Vol. 34 No. 1 Januari-Maret 1998
83. Diagnostic of Typhoid Fever, A Comparative Study Between Blood and Bone Marrow Culture: Folia Medica Indonesiana XXXIV (1998) No.2: 6 – 8
84. Perubahan Osmolalitas Serum Selama Hemodialisis: Majalah Teknologi Kedokteran Indonesia No. 4 Th. X, 1996
85. Profil sitokin pada penderita demam tifoid dengan dan tanpa komplikasi: Laporan Akhir Penelitian RISBIN IPTEKDOK Tahun 1995
86. Perubahan Pola Gas Darah, Osmolalitas, dan Hemogram yang Terjadi selama Penderita Menjalani Hemodialisis, 1995
87. Perbandingan Antara Daya Imunoabsorpsi Antibodi Primer Rabbit Anti Human Immunoglobulin G Buatan Sendiri dengan Produk Komersial yang Diuji secara Uji PAP-TB, 1994
88. Kadar Timah Hitam (Pb) dan Profil Darah Lengkap pada Pekerja Jalan Raya di Sekitar Surabaya, 1994
89. Membrane Transport: Basic Training Course on Molecular Biology, June 1993
90. Identifikasi Kuman Enterobacteriaceae dengan Microbact 24E dibandingkan identifikasi konvensional modifikasi Kudoh, 1993
91. Pembuatan Reagens PAP untuk Diagnosis TB: BLK Surabaya, Oktober 1993

92. Cell Transport: Basic Training Course on Molecular Biology, December 1993
93. Perbandingan Nilai Diagnostik Demam Tifoid Metode ELISA LPS Indirek dengan Uji Widal, 1993
94. Penyakit Granulomatosis Menahun dan Pemeriksaan Laboratoriumnya: Seminar Laboratorium Patologi Klinik, 1992
95. Patofisiologi Gangguan Lemak dan Pemeriksaan Laboratoriumnya, 1991
96. Penentuan Aktivitas Gamma Glutamyl Transferase Urine pada Orang Dewasa Sehat: Konas IV HKKI, Jogjakarta, Oktober 1989
97. Pengaruh *Shaker* pada ELISA Makro dan Mikro pada Penentuan IgG yang Spesifik terhadap Mikobakterium, 1989
98. Perbandingan Nilai Kolesterol LDL Hasil Perhitungan Modifikasi Mc Namara dengan Hasil Pengukuran secara Langsung, 1987
99. Kolesterol LDL menurut Formula Friedewald dan Metode penentuan PVS, 1986
100. Sensitifitas dan Spesifisitas Kadar Asam Empedu Serum pada Sirosis Hepatis, 1985 (Thesis S2)