

HEPATITIS C DAN PERMASALAHANNYA DARI PENDEKATAN BIOLOGI MOLEKULER KE APLIKASI KLINIK



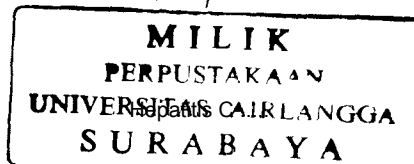
Pidato

Disampaikan pada Pengukuhan Jabatan Guru Besar
dalam bidang Ilmu Biokimia
pada Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
di Surabaya pada hari Sabtu, tanggal 4 Oktober 2003

Oleh

SOETJIPTO

124407111



Bismillaahirrahmaanirrahim,
Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.

Yang saya hormati,
Bapak Ketua dan Anggota Dewan Penyantun Universitas
Airlangga,
Bapak Rektor dan Pembantu Rektor Universitas Airlangga,
Para Guru Besar dan Anggota Senat Universitas Airlangga,
Bapak Pimpinan Fakultas dan Lembaga di lingkungan Universitas
Airlangga,
Bapak Direktur dan Wakil Direktur RSU Dr. Soetomo Surabaya
Para Teman Sejawat dan Segenap Civitas Akademika Universitas
Airlangga,
Para Undangan dan Hadirin yang saya muliakan.

Pertama-tama perkenankanlah saya pada kesempatan yang sangat terhormat dan berbahagia ini, dengan segala kerendahan hati memanjatkan puji syukur ke hadirat Allah SWT, atas segala rahmat dan karunia-Nya, kita semua dapat hadir dalam keadaan sehat wal'afiat di ruangan ini dalam acara peresmian penerimaan jabatan saya sebagai guru besar dalam Ilmu Biokimia.

Dalam rangka memenuhi kewajiban untuk mengucapkan pidato pengukuhan jabatan guru besar, perkenankanlah saya menyampaikan orasi ilmiah dengan judul:

**HEPATITIS C DAN PERMASALAHANNYA
DARI PENDEKATAN BIOLOGI MOLEKULER
KE APLIKASI KLINIK**

Hadirin yang saya muliakan,

Hepatitis adalah suatu peradangan jaringan hati yang disebabkan oleh berbagai faktor penyebab, antara lain bahan-bahan kimia, obat-obatan tertentu, alkohol, dan virus (Specter S, 1999).

Dalam dua dekade terakhir, telah terbukti terjadinya lonjakan dalam jumlah penderita hepatitis yang disebabkan oleh virus, dan saat ini telah menjadi permasalahan kesehatan di dunia (Moradpour D, et al., 2001, Mondelli M, et al., 2003).

Sampai saat ini telah diketahui ada tujuh macam virus penyebab hepatitis, yaitu virus hepatitis A (VHA), virus hepatitis B (VHB), virus hepatitis C (VHC), virus hepatitis D (VHD), virus hepatitis E (VHE), virus hepatitis G (VHG), dan virus hepatitis TT (VHTT) (Forns X, et al., 2002). Diantara ketujuh macam virus hepatitis tersebut VHB dan VHC telah diketahui dapat menyebabkan hepatitis kronis (Specter S, 1999).

Upaya pencegahan terhadap infeksi virus hepatitis dapat dilaksanakan antara lain dengan cara vaksinasi. Namun sayangnya sampai dengan saat ini vaksinasi yang tersedia adalah hanya untuk VHA dan VHB.

Penderita dengan infeksi VHB sekitar 80% akan mengalami kesembuhan, dan 20% akan berkembang ke arah penyakit hati menahun (*chronic liver diseases*) yaitu hepatitis kronis, sirosis hati dan pada akhirnya terjadi karsinoma hepatoseluler. Sebaliknya penderita dengan infeksi VHC sekitar 15%-20% saja yang mengalami kesembuhan, sedangkan sekitar 80%-85% akan mengarah pada *chronic liver diseases* (Specter S, 1999; Laurer GM, et al., 2001; Loza AM, et al., 2001).

Penemuan VHC telah berlangsung cukup lama, yaitu sejak dilaporkan pertama kali adanya hepatitis nonA-nonB (NANB) pada tahun 1974 (Clarke, 1997). Setelah melalui serangkaian penelitian yang terus-menerus selama beberapa tahun oleh para ahli dari *Chiron Corporation* yang bekerjasama dengan *Center for Disease*

Control, pada akhirnya telah berhasil dilakukan kloning genom VHC. Sejak saat itu berbagai penelitian telah dilakukan untuk mengungkap tentang epidemiologi, perjalanan penyakit, biologi molekuler yang merupakan aspek penting dari VHC, namun patogenesis VHC di dalam menimbulkan kerusakan pada sel hati sampai saat ini masih belum jelas benar, seperti halnya berbagai cara pengobatan dan pencegahan terhadap infeksi VHC (Loza AM, 2001).

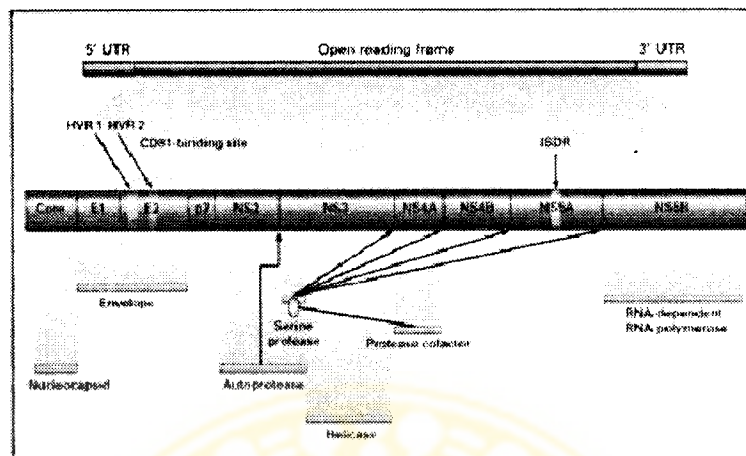
Infeksi oleh VHC telah menjadi masalah kesehatan di dunia termasuk di Indonesia. Pada saat ini diperkirakan sekitar 200 juta penduduk dunia telah terpapar infeksi VHC (Drazan KE, 2000).

Hadirin yang saya hormati,

VIROLOGI MOLEKULER VHC

VHC merupakan virus RNA, termasuk dalam genus Hepacivirus, famili Flaviviridae, berutas tunggal, polaritas positif, dengan diameter 30-60 nm dan mempunyai genom sekitar 9.6 kb (Kapadia SB, 2003). VHC mempunyai *Open Reading Frame* (ORF) yang panjang yang menyandi poliprotein yang terdiri dari 3010-3030 asam amino (He Y, et al., 2001). Poliprotein ini oleh *signal peptidase* akan dipecah menjadi 9 bagian; yaitu protein *core* dan 2 glikoprotein *envelope* (E1 dan E2), serta 6 macam protein nonstruktural, yaitu NS2, NS3, NS4a, NS4b, NS5a dan NS5b (Clarke B, 1997; Fornis X, et al., 2002).

Struktur genom VHC ini pada kedua ujungnya, yaitu ujung 5' dan ujung 3' terdapat suatu regio yang disebut *Untranslated region* (UTR).



Gambar 1. Susunan genom Virus hepatitis C (Dikutip dari Lauer GM, et al., 2001)

Pada regio 5'UTR ini terdapat sekitar 340 nukleotida yang berfungsi sebagai *internal ribosome entry site* (IRES) sebagai tempat awal terjadinya proses translasi, sedangkan regio 3'UTR merupakan bagian penting untuk replikasi virus *in vivo* (Clarke B, 1997; Drazen KE, 2000; He Y, et al., 2001).

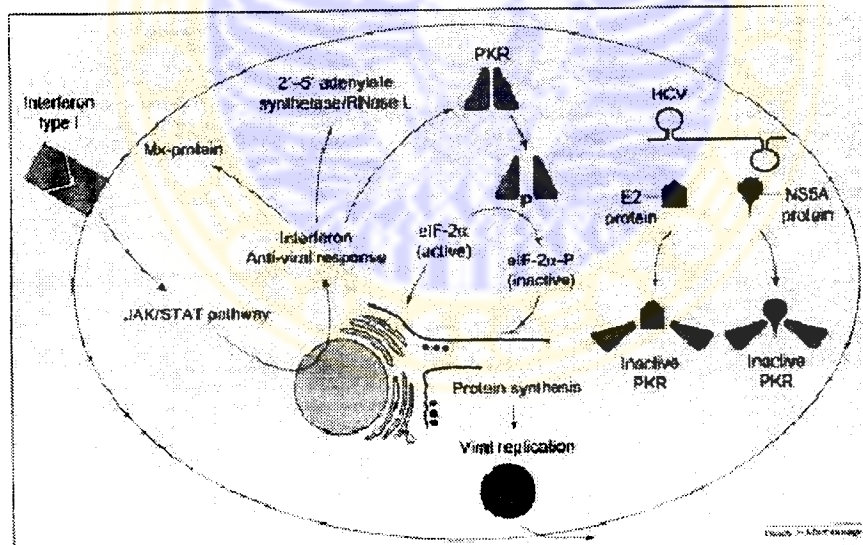
Regio *core* atau regio kapsid berdekatan dengan ujung amino, dan fungsi dari protein *core* masih belum jelas. Akhir-akhir ini diketahui bahwa protein *core* secara spesifik dapat menghambat proses *apoptosis*, berinteraksi dengan reseptor *lymphotoxin-β*. Penelitian akhir-akhir ini menunjukkan bahwa banyaknya terjadi mutasi pada daerah *core* VHC yang diisolasi dari penderita karsinoma hepatoseluler (Clarke B, 1997).

Protein *envelope* E1 dan E2 merupakan glikoprotein yang paling menarik untuk diteliti berkaitan dengan variasi antigenik, mekanisme persistensi infeksi VHC, dan konsep pengembangan vaksin terhadap VHC.

Pada regio E2 terdapat daerah yang disebut *hypervariable region* (HVR) yang menunjukkan bahwa daerah ini sering mengalami mutasi, dan berakibat VHC lolos dari kontrol sistem

imun yang dihasilkan oleh *host* (Loza AM, 2001; Fornis X, 2002; Pavio N, et al., 2003).

Regio E2 mengandung urutan nukleotida yang identik dengan *phosphorylation site* dari *interferon (IFN)-inducible protein kinase (PKR)* dan *eukaryotic initiation factor-2 (eIF2)* yang merupakan sasaran dari *PKR* (He Y, et al., 2001). Pada awal infeksi VHC, terjadi pembentukan interferon (IFN) endogen oleh sel fibroblast dan sel sistem imun yang lain yang selanjutnya IFN endogen ini terikat pada permukaan sel hati yang terinfeksi VHC. Perlekatan IFN akan memacu jalur JAK/STAT yang selanjutnya akan terjadi respons antiviral, antara lain dengan terjadi aktivasi dari *PKR*. *PKR* yang teraktivasi kemudian akan memfosforilasi eIF2 menjadi eIF2-P yang tidak aktif. Dengan terfosforilasinya eIF2 maka sintesis protein terhambat yang mengakibatkan terjadinya hambatan pada proses replikasi virus (Fornis X, et al., 1999; He Y, et al., 2001).



Gambar 2. Mekanisme terjadinya fosforilasi eIF-2 α oleh PKR (dikutip dari Fornis X, et al., 1999).

Protein NS2 merupakan protein transmembran, di mana ujung karboksi terdapat di dalam lumen endoplasmik retikulum, sedangkan ujung amino terletak pada sitosol. Fungsi biologis dari protein NS2 ini masih belum jelas (Clarke B, 1997).

Protein regio NS3 merupakan protease serin yang berperan dalam proses proteolitik protein non struktural lainnya, berperan dalam proses replikasi dan translasi, serta diduga berperan dalam terjadinya karsinoma hepatoseluler (Clarke B, 1999; Drazen, 2000).

Regio NS4 terdiri dari 2 bagian, yaitu NS4a dan NS4b. NS4a mempunyai fungsi sebagai kofaktor esensial dari protease NS3 dan diperlukan untuk efisiensi sintesis protein, sedangkan NS4b mempunyai sifat hidrofobik yang belum diketahui fungsinya (Drazen, 2000).

Regio NS5 terdiri dari dua bagian yaitu NS5a dan NS5b. Pada daerah NS5a terdapat bagian yang disebut *interferon sensitivity determining region* (ISDR) yang terkait dengan sensitivitas VHC terhadap pengobatan dengan IFN (Polyak SJ, et al., 1998; He Y, et al., 2001). Bilamana terjadi mutasi lebih dari 3 asam amino pada ISDR, dapat diprediksi VHC tersebut sensitive terhadap pengobatan dengan IFN (Forns X, et al., 1999; Lusida MI, et al., 2001). Lusida MI, dkk. (2001) melaporkan hubungan antara mutasi di daerah ISDR dengan viral load VHC subtipe 1b, 1c dan 2a dari berbagai isolat VHC di Surabaya, di mana didapatkan hasil bahwa banyaknya mutasi berbanding terbalik dengan viral load. Hal ini nampaknya mendukung pendapat bahwa urutan nukleotida pada daerah ISDR memainkan peranan penting dalam derajat viremia.

Genoma VHC menunjukkan berbagai tingkatan perbedaan urutan nukleotida pada berbagai isolat. Berdasar perbedaan urutan nukleotida tersebut VHC diklasifikasikan menjadi 6 *clades/major genotype*, yaitu VHC-1 sampai dengan VHC-6, dan masing-masing *clades* dapat terdiri dari beberapa subtipe, misalnya VHC-1a, VHC-1b, VHC-1c, VHC-2a, VHC-3g dan seterusnya. Saat ini telah

diketahui terdapat 50 subtipe VHC. Prevalensi subtipe VHC pada suatu daerah dapat berbeda dengan daerah lain (*geographical distribution*) (Hotta H, et al., 1997; Friedrich MJ, 1999).

Tabel 1 di bawah ini menunjukkan distribusi geografik dan prevalensi dari berbagai subtipe VHC (Soetjipto, et al., 1996; Hotta H, et al., 1997; Specter S, 1999).

Tipe	Subtipe	Prevalensi
1	1a	Amerika Serikat
	1b	Eropa dan Asia
	1c	Hanya dijumpai di Indonesia
	1d	2 pasien Rotterdam & 1 pasien Paris
2	2a	Jepang & Cina
	2b	Amerika & Eropa Utara
3	3a	Distribusi seluruh dunia, terutama Thailand & Australia
	3g	2 pasien India & 1 pasien Indonesia
4	4a	Mesir
	4e	Afrika Tengah
5	5a	Afrika Selatan, Benelux
6	6a	Hongkong, Macau, Vietnam, Thailand

Hadirin yang saya muliakan,

Selain perbedaan dalam distribusi geografik, ternyata subtipe ini juga berkaitan dengan berat ringannya kerusakan yang ditimbulkan pada sel hati serta sensitivitas terhadap pengobatan dengan interferon. Sebagai contoh, VHC-1b dikaitkan dengan kerusakan sel hati yang lebih parah dibandingkan subtipe yang lain dan selain itu VHC-1b diketahui tidak sensitif terhadap pengobatan dengan interferon (Soetjipto, et al., 1996; Hotta H, et al., 1997; Friedrich MJ, 1999).

Soetjipto, dkk. (1996) menemukan distribusi prevalensi sub tipe VHC pada tiga populasi, yaitu pada donor darah, penderita yang menjalani hemodialisis, dan penderita karsinoma hepatoseluler di Surabaya, sebagai berikut:

Pada donor darah prevalensi sub tipe VHC tertinggi adalah VHC-2a (52%), kemudian disusul VHC- 1, -1b, -1a, -1c (yang merupakan sub tipe yang spesifik di Indonesia), serta -3g. Sub tipe 3g ini selain ditemukan di Indonesia ternyata juga ditemukan di India. Didapatkannya prevalensi VHC-2a yang tinggi ini sangat menarik untuk dilakukan penelitian lebih lanjut di kemudian hari, sebab pada penelitian lainnya di Surabaya didapatkan bahwa prevalensi sub tipe VHC-1b merupakan sub tipe yang paling banyak didapatkan pada penderita *chronic liver disease*. Diperkirakan VHC-2a ini akan meningkat prevalensinya di masa mendatang, dan hal ini memerlukan penelitian lebih lanjut di kemudian hari pada berbagai kelompok yang berisiko tinggi terkena infeksi VHC.

Pada penderita yang menjalani hemodialisis didapatkan prevalensi sub tipe VHC-1a dan -1b masing-masing sebesar 31%, kemudian disusul VHC-1, -2a, dan -1c.

Pada penderita karsinoma hepatoseluler didapatkan prevalensi sub tipe VHC-1b (57%), kemudian disusul VHC-1c, -1, 2a, dan tipe 4.

Handajani R, dkk. (1999) melaporkan bahwa pada penderita hepatitis kronis prevalensi tertinggi sub tipe VHC adalah sub tipe-1b (46%), -1c (21%), kemudian disusul VHC sub tipe -2a, sedangkan pada penderita sirosis hati didapatkan prevalensi tertinggi sub tipe VHC adalah sub tipe -1b dan-1c (masing-masing sebesar 34%), kemudian disusul sub tipe -2a.

Dari kedua penelitian tersebut di atas nampak bahwa VHC-1c yang merupakan sub tipe yang spesifik di Indonesia mempunyai prevalensi yang cukup tinggi pada berbagai populasi penderita.

Hadirin yang saya muliakan,

MEKANISME INFEKSI VIRUS HEPATITIS C

Langkah awal VHC menginfeksi sel inang adalah terjadinya interaksi antara reseptor pada permukaan sel inang dengan protein VHC yang memang berfungsi untuk proses penetrasi ini. Protein VHC yang berfungsi untuk melakukan penetrasi adalah protein E2. Hal ini telah dibuktikan bahwa antisera protein E2 dapat memblokir ikatan VHC dengan sel inang, sedangkan peran E1 diduga keberadaannya merupakan bagian dari asam amino hidrofobik yang terlibat dalam fusi membran (Mondelli MU, et al., 2003; Pavio N, et al., 2003).

Drazan KE pada tahun 2000 menyatakan bahwa reseptor sel inang yang berperan dalam mengikat protein E2 VHC adalah CD81. Namun apakah setelah interaksi ini kemudian diikuti dengan terjadinya internalisasi partikel VHC belum banyak diungkap (Mondelli MU, et al., 2003).

Reseptor lainnya yang memungkinkan VHC masuk ke dalam sel inang adalah Low density lipoprotein receptor (LDLr). Hal ini berdasarkan pada pengamatan bahwa partikel VHC dihubungkan dengan β -lipoprotein. Namun ikatan dengan LDL ini bukan merupakan suatu keadaan yang menentukan infektivitas VHC, kemungkinan hanya menstabilkan infektifitas VHC dalam darah dan juga meningkatkan ambilan oleh sel hati (Clarke B, 1997; Drazan KE, 2000).

Hadirin yang terhormat,

PERJALANAN PENYAKIT

Masa inkubasi rata-rata infeksi VHC sekitar 6-7 minggu, dengan rentangan 2-26 minggu. 60%-70% penderita infeksi VHC akut tanpa disertai gejala (*asymptomatic*). Hepatitis C fulminan sangat jarang terjadi.

Sekitar 15%-20% penderita akan sembuh, namun sekitar 80%-85% menuju infeksi kronis. Selanjutnya 20% akan berkembang ke arah sirosis hati, di mana 1%-4% diantaranya akan mendapatkan risiko terjadinya karsinoma hepatoseluler (Forns X, et al.; 1999).

Faktor-faktor yang berperan dalam progresivitas terjadinya sirosis hati antara lain adalah: konsumsi alkohol, jenis kelamin pria, umur di atas 40 tahun pada saat infeksi, serta gambaran histopatologi yang berat pada saat diagnosis ditegakkan. Ko-infeksi dengan HIV dan VHB telah diketahui menimbulkan gejala yang lebih berat (Specter S, 1999; Lauer GM, 2001). Soetjipto, dkk. (1999) melaporkan prevalensi adanya ko-infeksi VHG dengan VHC pada penderita yang menjalani hemodialisis sebesar 21,7%, sedangkan pada penderita karsinoma hepatoseluler sebesar 28,6%.

Pada umumnya penderita yang terinfeksi VHC tanpa disertai keluhan yang berarti, dan bila ada berupa keluhan yang non spesifik, *intermittent* dan ringan. Gejala yang mungkin timbul pada saat infeksi akut adalah *malaise*, nafsu makan menurun, lemah, mual, ikterus, kencing berwarna kecoklatan. Keluhan yang sering dirasakan penderita adalah rasa lelah (*fatigue*) (Specter S, 1999). Pada infeksi kronis gejala yang biasanya timbul adalah *malaise*, lemah dan terutama rasa lelah (*fatigue*). Bilamana telah terjadi sirosis hati maka gejala yang timbul adalah rasa lelah semakin menghebat, nafsu makan menurun, berat badan turun, lemah, ascites, *hepatic encephalopathy*, varices oesophagus, ikterus, dan sindroma hepatorenal.

Kadar ALT pada infeksi VHC berfluktuasi tergantung dari derajat viremia dan pada umumnya peningkatan kadar ALT tidak terlalu tinggi, hanya berkisar 60-80 IU, namun perlu disadari bahwa peningkatan kadar ALT ini menunjukkan terjadinya kerusakan pada sel hati (*liver injury*). Kerusakan sel hati ini akan kumulatif oleh karena sel hati yang rusak tidak akan diganti oleh sel hati yang baru, namun akan diganti jaringan ikat (Specter S, 1999).

Hepatitis C kronis juga menimbulkan kelainan ekstrahepatik, misalnya: *mix cryoglobulinemia*, *glomerulonephritis*, *lichen planus*, dan *porphyria cutane tarda*. Akhir-akhir ini hepatitis C kronis juga dikaitkan dengan terjadinya non-Hodgkin's lymphoma dan diabetes mellitus tipe 2 (Lauer GM, 2001).

Hadirin yang saya terhormat,

Sindroma Hepatorenal

Gagal ginjal yang ditandai oliguria progresif merupakan komplikasi yang dapat terjadi pada penderita penyakit hati yang sudah lanjut. Florence Wong & Laurence Blends (2001) melaporkan bahwa pada penderita sirosis hati yang disertai dengan ascites, angka kejadian untuk terjadinya kegagalan faal ginjal 18% pada tahun pertama dan meningkat menjadi 39% dalam 5 tahun. Sindroma hepatorenal ini pada awalnya diketahui dengan terjadinya kegagalan faal ginjal pada penderita setelah operasi bilier.

Sindroma hepatorenal adalah suatu keadaan klinis yang terjadi pada penderita-penderita penyakit hati kronis yang merupakan tantangan dalam bidang hepatologi pada saat ini.

Pada saat ini dikenal ada 2 tipe sindroma hepatorenal, yaitu tipe I dan tipe II. Tipe I ditandai dengan kegagalan faal ginjal yang progresif dan berlangsung cepat, di mana terjadi peningkatan kadar kreatinin serum 2 kali lipat, atau terjadinya penurunan klirens kreatinin menjadi separuh dalam waktu kurang dari 2 minggu. Tipe II bersifat lebih kronis dan terjadinya peningkatan kadar kreatinin serum dan penurunan klirens kreatinin lebih lambat. Disamping itu penderita tipe II ini mempunyai prognosis yang lebih baik dibandingkan tipe I.

Patogenesis sindroma ini sangat kompleks, namun jalur akhir bersama (*final common pathway*) nampaknya adalah terjadinya hipertensi portal, *severe hepatic decompensation*, yang menyebabkan peningkatan produksi *nitric oxide* pada pembuluh

darah daerah splanchnicus. Vasodilatasi pada daerah ini akan berakibat terjadinya penurunan efektivitas aliran pembuluh darah arteri. Selanjutnya akan terjadi stimulasi terhadap baroreseptor yang menyebabkan terjadinya vasokonstriksi, khususnya yang penting adalah vasokonstriksi pada pembuluh darah ginjal akan berakibat memburuknya hemodinamika pada daerah ginjal dan pada akhirnya terjadi gagal ginjal (Wong F, et al., 2001).

Sampai saat ini, transplantasi hati merupakan merupakan satu-satunya pengobatan definitif untuk penderita sindroma hepatorenal. Meskipun demikian, dilaporkan bahwa *survival rate* penderita sindroma hepatorenal yang menjalani tranplantasi hati ini lebih rendah dibandingkan dengan penderita transplantasi hati dengan fungsi ginjal yang normal, dan untuk kembalinya fungsi ginjal ke keadaan normal memerlukan waktu beberapa bulan bahkan tahun. Disamping itu perlu kita ketahui bahwa organ hati yang akan ditransplantasikan tidak mudah tersedia, dan juga penderita sindroma hepatorenal belum tentu memungkinkan untuk dilakukan tindakan operatif (Wong F, et al., 2001).

Hadirin yang saya muliakan,

PENULARAN VIRUS HEPATITIS C

Penularan infeksi VHC dapat terjadi melalui beberapa cara, sebagai berikut (Soemarto W, 1994; Specter S, 1999):

1. Parenteral

Di Amerika Serikat, Eropa dan Jepang, penularan hepatitis C terjadi terutama melalui cara parenteral, seperti transfusi darah atau produk darah. Populasi dengan risiko tinggi antara lain adalah pada penderita yang menjalani hemodialisis, mereka sering mendapatkan suntikan intravena, disusul oleh penderita thalasemia dan hemofilia (Carneiro MAS, et al., 2001). Dari hal yang disebutkan di atas nampak sekali pentingnya dilakukan skrining yang ketat terhadap donor darah untuk mengurangi salah

satu mata rantai cara penularan. Calon donor darah dengan hasil pemeriksaan serologis anti-VHC positif hendaknya tidak digunakan meskipun kemungkinan sudah tidak terdapat viremia di dalam darahnya. Untuk menentukan masih ada atau tidaknya viremia perlu dilakukan pemeriksaan RNA VHC dengan metode RT-PCR.

2. **Kontak personal**

Peran kontak orang ke orang dalam penularan hepatitis C belum jelas. Penularan secara kontak erat dengan penggunaan bersama alat cukur, sikat gigi dalam keluarga, mungkin merupakan salah satu cara penularan.

3. **Transmisi seksual**

Hasil penelitian akhir-akhir ini memperlihatkan bahwa kontak seksual dengan banyak partner heteroseksual, atau dengan penderita hepatitis, dapat berakibat terjangkitnya penyakit. Beberapa penelitian melaporkan bahwa prevalensi VHC meningkat pada mitra seksual dari para penderita dengan anti-VHC positif.

4. **Transmisi neonatal**

Penularan VHC dari ibu ke bayi melalui transmisi vertikal/perinatal dapat terjadi, walaupun angka kejadiannya kecil.

5. **Transmisi non parenteral**

Ditemukannya anti-VHC positif pada donor darah menunjukkan bahwa hepatitis C dapat ditularkan melalui cara non parenteral. Kasus hepatitis sporadik atau community acquired merupakan 40% dari penderita NANB-VHC yang diagnosisanya ditegakkan secara klinik. Keadaan ini menunjukkan kemungkinan transmisi non parenteral yang cukup besar.

Hadirin yang saya muliakan,

DIAGNOSIS INFEKSI VIRUS HEPATITIS C

Untuk menentukan adanya infeksi VHC pada saat ini dapat dilakukan dengan berdasarkan pada (Specter S, 1999; Lauer GM, 2001):

1. Pemeriksaan berbasis serologis
2. Pemeriksaan berbasis molekuler

Pemeriksaan serologis bertujuan untuk mendeteksi adanya anti-VHC. Pemeriksaan serologis pada saat ini telah berkembang dari generasi I sampai generasi III yang bertujuan untuk meningkatkan sensitivitas dan spesifisitas. Namun hasil pemeriksaan serologis ini hanya mempunyai arti bahwa seseorang pernah terpapar VHC atau tidak dan tidak dapat menetapkan bahwa seseorang telah mengalami kesembuhan atautkah masih infeksius yang berarti masih terdapat VHC di dalam darahnya. Untuk konfirmasi pemeriksaan anti-VHC dapat dilengkapi dengan melakukan pemeriksaan *Recombinant Immunoblot Assay* (RIBA) oleh karena masih terdapatnya reaksi non spesifik (Lauer, 2001).

Pemeriksaan berbasis molekuler bertujuan untuk menentukan pada seseorang masih atau sudah tidak terdapat VHC di dalam darahnya, yaitu pemeriksaan RNA VHC dengan teknik *Reverse-Transcriptase Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR). Dengan teknik RT-PCR ini dapat dilakukan pengujian RNA VHC secara kualitatif (untuk mengetahui ada/tidaknya RNA VHC), kuantitatif (untuk menentukan *viral load*), serta penentuan tipe VHC (untuk menentukan sensitivitas terhadap IFN). Dari hal yang dipaparkan di atas jelas bahwa pemeriksaan RNA VHC sangatlah diperlukan pada awal, selama dan pada akhir pengobatan penderita yang terinfeksi VHC.

Teknik RT-PCR memungkinkan untuk terdeteksinya infeksi VHC lebih awal dibandingkan dengan pemeriksaan serologis, oleh karena pemeriksaan berbasis biologi molekuler ini memiliki

beberapa keunggulan, antara lain:

1. Tidak tergantung pada reaksi antigen-antibodi.
2. Dapat mendeteksi mikroorganisme meskipun dalam jumlah yang kecil.
3. Dapat mendeteksi mikroorganisme yang tidak dapat dikultur.
4. Lebih spesifik dan lebih sensitif.

Kendala teknik RT-PCR ini adalah biaya pemeriksaan yang relatif mahal dan tidak semua laboratorium dapat melakukan pemeriksaan ini.

Soetjipto, dkk. (1996) melaporkan dari hasil pemeriksaan serologis pada donor darah, penderita yang menjalani hemodialisis, dan pada penderita karsinoma hepatoseluler didapatkan prevalensi anti-VHC positif sebesar 2,3%, 76,3%, dan 64,7%. Selanjutnya sera yang memberikan hasil pemeriksaan anti-VHC positif ini dilakukan pemeriksaan untuk mengetahui ada tidaknya RNA-VHC dengan RT-PCR, dan memberikan hasil RNA-VHC positif sebesar 84%, 97%, dan 95%, yang berarti masih ditemukan adanya viremia.

Hadirin yang saya muliakan,

PENGOBATAN HEPATITIS C

Tujuan pengobatan adalah mengeliminasi virus dari tubuh atau paling tidak mencegah progresivitas perjalanan penyakit. Bilamana progresivitas perjalanan penyakit dapat dihambat maka kemungkinan komplikasi sirosis hati dan karsinoma hepatoseluler dapat diturunkan.

Penentuan pengobatan terhadap infeksi VHC harus mempertimbangkan berbagai variabel yang ikut berperan dalam menentukan keberhasilan pengobatan (Firedrich MJ, 1999). Pada umumnya pengobatan hepatitis C kronis direkomendasikan pada penderita yang kadar ALT nya persisten tinggi selama 6 bulan, anti-VHC dan RNA VHC positif dalam serum. Pengobatan juga harus

mempertimbangkan ada tidaknya fibrosis hati, umur, keadaan umum penderita, awal terjadinya infeksi (Specter S, 1999).

Pentingnya mempertahankan kualitas hidup penderita juga perlu menjadi bahan pertimbangan, dan hal ini harus diterangkan pada penderita dengan sejelas-jelasnya sebelum memulai pengobatan.

Pengobatan suatu penyakit tergantung pada pengetahuan dan pengertian yang tepat tentang mekanisme patogenesis yang mendasarinya.

Sejak ditemukannya interferon (IFN) pada tahun 1957, diketahui bahwa IFN merupakan sekelompok protein yang secara alami dihasilkan oleh sel sebagai jawaban atas berbagai rangsangan. Kelompok protein ini mempunyai banyak kemampuan biologis, yang meliputi kemampuan anti-proliferatif, imunomodulator, antivirus (Soemarto W, 1994; Davis GL, 1999). Pada saat ini dikenal 3 jenis IFN, yaitu IFN- α , IFN- β , dan IFN- γ , berdasarkan atas sel yang menghasilkannya. Ketiganya mempunyai efek biologi yang sama, namun berbeda dalam struktur, berat molekul serta daya antivirus dan imunomodulasinya (Soemarto W 1994).

1. IFN- α

a. IFN leukosit

Leukosit manusia dapat memproduksi IFN setelah diinduksi dengan virus Sendai. IFN terbentuk lengkap dalam 18 jam.

b. IFN limfoblastoid

Limfosit manusia yang mengalami transformasi diinduksi dengan virus Sendai untuk menghasilkan IFN. Karena sel-sel tersebut dapat dibiakkan, maka dapat diproduksi IFN dalam jumlah besar dengan derajat kemurnian yang tinggi (80%-90%). Hal ini memungkinkan dilakukannya pengobatan jangka panjang dan uji klinis yang luas.

c. IFN rekombinan

Sedikitnya 16 gen IFN- α telah dibuat secara rekayasa genetika dengan menggunakan ragi dan bakteri *E. coli*. Dengan cara ini dihasilkan IFN dalam jumlah besar dengan tingkat kemurnian yang sangat tinggi, dan yang paling sering dipakai adalah IFN- α 2.

2. IFN- β

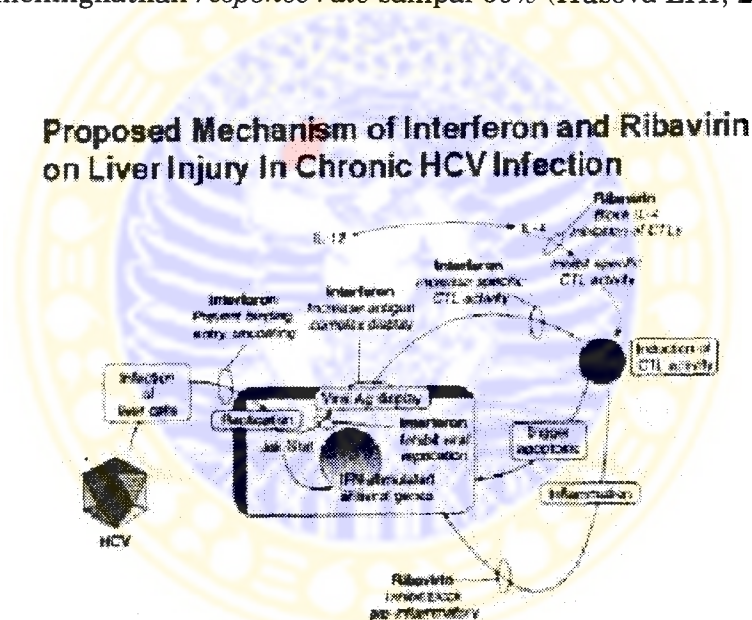
IFN- β dibentuk oleh fibroblast, dan 40% susunan gennya mirip IFN- α . IFN- β dan IFN- α mempunyai reseptor yang sama dan keduanya disebut IFN tipe I.

3. IFN- γ

IFN- γ dihasilkan oleh limfosit T akibat paparan berulang dan dapat pula diinduksi oleh mitogen nonspesifik seperti lectin atau enterotoksin stafilokokus. IFN- γ bekerja pada reseptor yang berbeda dengan IFN- α dan IFN- β , dan telah digunakan untuk pengobatan beberapa jenis neoplasma atau kelainan darah. IFN- γ disebut pula IFN tipe II.

Sampai dengan saat ini pengobatan dengan IFN- α dikombinasi dengan ribavirin diyakini merupakan pengobatan terbaik untuk hepatitis C kronis walaupun angka keberhasilannya masih rendah. Pengobatan dengan IFN dan Ribavirin dikontraindikasikan pada penderita dengan *decompensated liver cirrhosis*, *autoimmune hepatitis*, psikosis, wanita hamil, penyakit kardiopulmoner, leukopenia, dan trombositopenia. Efek samping IFN adalah demam, lemah, rasa lelah, sakit kepala, nyeri otot dan persendian, mual, diare, nafsu makan menurun, rambut rontok, depresi, anemia, leukopenia, trombositopenia, autoimmune disease. Efek samping ribavirin adalah insomnia, depresi, gatal dan ruam pada kulit, teratogenik, dan yang paling sering terjadi adalah terjadinya anemia hemolitik yang memerlukan penyesuaian dosis ataupun penghentian pengobatan (Davis GL, 1999). IFN- α dan ribavirin bekerja melalui efek antiviral secara langsung ataupun sebagai imunomodulator (Husova LHP, 2001; Pavio N, et al., 2003).

Pada saat ini telah dikembangkan Poliethylene glycol(PEG)-IFN α yang tujuannya untuk meningkatkan *sustained response rate*. PEG-IFN α diperkirakan menggantikan IFN- α konvensional di kemudian hari, oleh karena lebih efektif dan mempunyai waktu paruh yang lebih lama sehingga hanya perlu diberikan pada penderita satu kali per minggu (Friedrich MJ, 1999; Husova LHP, 2001). Menurut hasil penelitian *sustained response rate* dengan PEG-IFN α monoterapi berkisar antara 35%-40%, yang sama dengan response rate kombinasi IFN- α konvensional dengan ribavirin. Kombinasi PEG-IFN α dengan ribavirin diketahui dapat meningkatkan *response rate* sampai 60% (Husova LHP, 2001).



Gambar 3. Mekanisme kerja IFN dan ribavirin pada infeksi VHC (Dikutip dari Davis GL, 1999).

Hadirin yang saya muliakan,

PENDEKATAN MOLEKULER UNTUK KONSEP PENGOBATAN INFEKSI VHC DI MASA DEPAN

Berbagai penelitian telah dilakukan untuk mengatasi masalah infeksi VHC. Konsep pengobatan infeksi VHC di masa depan antara lain dapat dilakukan dengan pendekatan molekuler sebagai berikut:

1. Penambahan senyawa *antisense* pada regio 5'UTR. Dengan penambahan senyawa *antisense* maka akan terjadi hambatan pada proses replikasi virus (Gish RG; Kapadia SB, et al., 2003; Kurreck J, 2003).
2. Penggunaan *ribozyme*. *Ribozyme* adalah suatu molekul RNA khusus yang dimodifikasi untuk mengikat dan memecah molekul RNA lain. Beberapa peneliti telah berhasil menggunakan *ribozyme* ini untuk memecah bagian tertentu dari RNA VHC, khususnya yang diperlukan dalam proses replikasi (Kurreck J, 2003).
3. Pemberian senyawa yang dapat memblokir reseptor CD81. Apabila reseptor CD81 diblokir maka VHC tidak dapat berikatan dengan sel inang (Drazan KE, 2000).

Hadirin yang saya muliakan,

PENCEGAHAN INFEKSI DAN UPAYA PENEMUAN VAKSIN VHC

Disamping upaya mencari strategi pengobatan infeksi VHC yang lebih efektif, perlu diusahakan juga mendapatkan sarana pencegahan infeksi VHC, antara lain mendapatkan vaksin yang efektif yang dapat mencegah infeksi VHC (Forns X, 2002; Gish RG). Pengembangan vaksin yang efektif untuk VHC menemui berbagai kendala, antara lain:

1. Adanya bermacam-macam strain VHC yang terdapat dalam ataupun antar daerah geografis. Seperti telah disebutkan di depan

bahwa sampai saat ini terdapat 6 *clades/genotype* VHC dan tidak kurang 50 macam sub tipe (Specter S, 1999).

2. Pada seseorang yang terinfeksi VHC dapat ditemukan isolat-isolat VHC yang mempunyai urutan nukleotida yang berbeda pada daerah genom tertentu (*quasispecies*) (Forns X, et al., 1999).
3. *Regio envelope* VHC yang mengandung daerah HVR yang menyebabkan VHC lolos dari kontrol sistem imun (Polyak SJ, et al., 1998; Forns X, 2002; Lechmann M, et al., 2000).
4. Belum ditemukannya media yang cocok yang dapat digunakan untuk kultur VHC (Forns X, 2002).
5. Terbatasnya hewan coba yang dapat dipakai sebagai model pengembangan vaksin (Lechmann M, et al., 2000; Lanford RE, et al., 2002).

Tabel 2 di bawah ini menunjukkan berbagai pendekatan yang telah dilakukan di luar negeri untuk pengembangan vaksin VHC (Dikutip dari Forns X, et al., 2002).

Current approaches to HCV vaccine development

Vaccine approach	Vector / HCV genomic Region	Animal model	Humoral response	Cellular response
Recombinant E1-E2	E1/E2	Chimpanzees	Strong	Not tested
Virus-like particles	Recombinant baculovirus containing C-E1-E2	Mice, guinea pigs	High titers of antibodies against E2	Strong, Th1-type
DNA vaccine	Structural and non-Structural-genes	Mice, tamarins, rhesus monkeys, Chimpanzees	Moderate	Strong, better using non-structural regions. Predominantly Th1-type response
Recombinant viruses	Adenoviruses or vaccinia recombinants containing structural or non-structural genes	Mice	Moderate	Strong, Th1-type

Lanjutan Tabel 2

Vaccine approach	Vector / HCV genomic Region	Animal model	Humoral response	Cellular response
Peptides	Recombinant E1/E2 followed by HVR1 peptide; HVR1 mimitopes	Mice, chimpanzees	Strong	Not tested
Attenuated bacteria	Salmonella containing NS3 gene	Mice	None	Strong CD 8 + T cells, Th1-type

Kandidat vaksin yang paling potensial untuk VHC adalah protein E1 dan E2 yang terletak di bagian luar dari VHC (Soemohardjo S, 1994; Lanford E, et al., 2002). Kedua protein tersebut telah dapat diproduksi dengan rekayasa genetika dengan menggunakan virus *vaccinia*, sel ragi, sel insekta serta sel mamalia. Choo, dkk. dari *Chiron* pada tahun 1993 melaporkan percobaan imunisasi pada dua ekor simpanse yang diberikan suntikan protein E1 dan E2 yang dibuat secara rekayasa genetika (Soemohardjo S, 1994; Lanford E, et al., 2002). Setelah imunisasi berulang kali, maka kedua simpanse tersebut menunjukkan antibodi anti-E1 dan anti-E2 yang kadarnya lebih tinggi dibandingkan dengan kadar antibodi pada penderita yang terinfeksi VHC. Kemudian pada kedua simpanse tersebut disuntikkan VHC yang homolog, dan pada kedua simpanse tersebut mengalami infeksi yang terlihat dengan positifnya RNA VHC. Pada seekor simpanse secara klinik cepat membaik, viremia hilang pada minggu ke-10 dan infeksi tidak menjadi kronis. Pada simpanse kedua yang diimunisasi, gejala hepatitis cepat hilang, viremia tetap ada pada minggu ke-22 tetapi lebih ringan dan kadar ALT hanya sedikit meningkat. Pada 7 simpanse kontrol yang tidak dilakukan imunisasi didapatkan gejala hepatitis C klasik dan menjadi kronis. Percobaan ini membuktikan bahwa imunisasi dengan protein E dapat merangsang terbentuknya anti-E kadar tinggi. Walaupun infeksi VHC belum dapat dicegah

sepenuhnya, tetapi gejala penyakit menjadi lebih ringan dan lamanya viremia dapat diperpendek (Soemohardjo S, 1994).

Hadirin yang saya muliakan,

Pada saat ini salah satu penelitian yang dilakukan di Laboratorium Hepatitis Tropical Disease Centre Universitas Airlangga adalah mengembangkan suatu model vaksin DNA dari daerah genoma envelope VHC subtype 1c. Pemilihan VHC subtype 1c ini oleh karena VHC-1c merupakan subtype yang spesifik di Indonesia, serta prevalensinya cukup tinggi di Indonesia. Gen E1 dan E2 di klon dengan menggunakan vektor ekspresi. DNA rekombinan dari gen E1 dan E2 yang dihasilkan akan diinjeksikan pada hewan coba untuk mengetahui respon imun serta profil antibodi yang dihasilkan. Tahapan selanjutnya dilakukan *challenge test* pada hewan coba untuk mengetahui protektivitas vaksin DNA yang digunakan.

Walaupun untuk mencapai tujuan akhir untuk mendapatkan vaksin VHC yang protektif masih memerlukan tahapan-tahapan yang cukup rumit dan waktu cukup panjang, namun paling tidak dengan penelitian tersebut telah diletakkan landasan ke arah upaya pencegahan infeksi VHC.

UCAPAN TERIMA KASIH

MILIK
PERPUSTAKAAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA

Hadirin yang saya muliakan,

Mengakhiri pidato pengukuhan jabatan Guru Besar ini, perkenankanlah saya sekali lagi memanjatkan puji syukur ke hadirat Allah SWT yang telah melimpahkan karuniaNya kepada kita semua.

Kepada Pemerintah Republik Indonesia yang diwakili Menteri Pendidikan Nasional yang telah menyetujui dan mengangkat saya sebagai Guru besar dalam mata kuliah Ilmu Biokimia pada Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, perkenankanlah saya menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya.

Kepada yang terhormat Rektor Universitas Airlangga Prof. Dr. Med. H. Puruhito, dr., SpBTKV, Para Pembantu Rektor dan anggota senat Universitas Airlangga, saya ucapkan terima kasih atas kesediaan Bapak-bapak dan Ibu mengusulkan saya untuk diangkat sebagai Guru Besar dan menerima saya di lingkungan senat Universitas Airlangga.

Yang saya hormati Bapak Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Prof. Dr. H.M.S. Wiyadi dr., SpTHT. beserta para pembantu Dekan, dan anggota Senat Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, dalam kesempatan ini saya menyampaikan terima kasih atas kepercayaan dan kesediaan bapak-bapak dan ibu untuk mengusulkan saya sebagai guru besar.

Kepada yang terhormat mantan Rektor Universitas Airlangga Prof. Bambang Rahino Setokoesoemo, dr. dan Prof. Soedarto dr, DTM&H., Ph.D., serta mantan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Prof. Dr. Askandar Tjokroprawiro, dr., SpPD., K.E., saya sampaikan terima kasih atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk belajar dan memperoleh gelar Ph.D., di Kobe University Jepang.

Kepada yang terhormat mantan Kepala Laboratorium Ilmu Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Prof. H. Purnomo Suryohudoyo dr., perkenankanlah saya menyampaikan rasa hormat, penghargaan dan terima kasih saya, atas bimbingan, petunjuk, dorongan semangat, serta kepercayaan yang diberikan kepada saya untuk melanjutkan kepemimpinan beliau sebagai Kepala Laboratorium Ilmu Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

Saya tidak mungkin melupakan seorang yang bijaksana dan berjiwa besar sebagai seorang ilmuwan dan pendidik, namun sayang sekarang beliau tidak lagi berada ditengah-tengah kita yaitu Prof. H. R. Soemarto, dr., Sp.PD., KGEH, mantan dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang dengan penuh kelembutan dan kearifan, tidak henti-hentinya memberikan semangat kepada saya untuk meningkatkan keilmuan, meletakkan dasar-dasar kepemimpinan, serta memberikan nasehat-nasehat untuk berperilaku arif dan bijaksana. Semoga arwahnya diterima di sisi Allah SWT. Amien.

Kepada yang terhormat Prof. Rachmat Santosa, dr., SpPA., Prof. IGN. Gde Ranuh, dr., SpA(K), Prof. H. Purnomo Suryohudoyo, dr, perkenankanlah saya menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya atas jerih payah yang tiada henti dalam memperjuangkan saya mengikuti Program Ronpaku di Kobe Jepang.

Pada kesempatan ini saya ingin menyampaikan rasa terima kasih serta penghargaan saya kepada yang terhormat Prof. Hak Hotta, M.D., Ph.D., Chairman, Department of Microbiology, Kobe University School of Medicine, Kobe, Japan, promotor saya pada saat saya menempuh program Ph.D. di Kobe, Jepang.

Kepada yang terhormat Prof. Noboru Iwamura, M.D., Prof. Seizo Iwai, M.D (alm), Prof. Shigeaki Sato, M.D, Prof. Mochizuki, M.D, Prof. Morio Homma, M.D., Ph.D., Associate Prof. Seikichi Tsuboi, M.D. dari International Center for Medical Research Kobe

University School of Medicine, Japan saya ucapkan terima kasih atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti "JSPS Exchange Scientist Program" pada tahun 1985 dan 1986 dan dilanjutkan dengan Ronpaku Program pada tahun 1994 sampai dengan 1996.

Semoga Allah SWT membalas semua kebaikan ini.

Kepada yang terhormat Pimpinan *Tropical Disease Center* Universitas Airlangga Prof. Dr. Yoes Prijatna Dachlan dr., MSc dan mantan Pimpinan *Tropical Disease Research Center* Universitas Airlangga Prof. I.G.N. Gde Ranuh dr., Sp.AK, saya sampaikan terima kasih atas kesempatan yang diberikan kepada saya dalam mengerjakan penelitian-penelitian saya di Laboratorium Hepatitis *Tropical Disease Center* Universitas Airlangga sampai saat ini.

Kepada yang terhormat Prof Asmino, dr., SpR. almarhum, mantan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, serta Prof. R. Soedarso Djojonegoro, dr., perkenankanlah saya menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya atas bimbingan dan nasihat-nasihat yang diberikan pada saat saya memulai pendidikan sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

Kepada segenap guru saya sejak taman kanak-kanak, SMP, SMA, dan seluruh dosen yang telah mendidik saya, saya ucapkan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya.

Selanjutnya kepada yang terhormat Prof. H. M. Dikman Angsar, dr., SpOG, dan dr. H. Abdus Syukur, SpBD, KBD, mantan Direktur direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya, terima kasih atas ijin yang diberikan kepada kami untuk melakukan penelitian di RSUD Dr. Soetomo Surabaya

Kepada yang terhormat Prof. Dr. Med. Muh Amin, dr, SpP, Direktur Program Pascasarjana beserta para Wakil Direktur, saya ucapkan terima kasih atas kepercayaan yang diberikan kepada saya

untuk menjabat sebagai Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar Program Pascasarjana Universitas Airlangga.

Kepada yang terhormat Bapak Rektor Universitas Hang Tuah Surabaya, serta kepada mantan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah Bapak Laksma TNI dr. Harijanto Mahdi, Sp.THT, Sp.KL, beserta Ibu Prof. Dr. Dina Harijanto Mahdi., dr. Sp.PD., Sp.AI-K., S.H., dan kepada Laksma TNI dr. Imam Suwono, Sp.PD., Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah, Surabaya, kami ucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya atas kerjasamanya yang baik selama kami menjadi koordinator kerjasama antara Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga dengan Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah, Surabaya.

Kepada yang terhormat Prof. dr Hj. Sri Utari Purnomo Suryohudoyo, dr. H.R. Boediharto (almarhum), dr. H. Lukman Siregar, segenap rekan staf dan pelaksana di Laboratorium Ilmu Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, saya ucapkan terima kasih yang tulus atas semangat dan kerjasama yang baik selama ini.

Kepada yang terhormat Prof. Widawati Soemarto, dr., Sp.PD. KGEH (almarhumah), Prof. Retno Handajani, dr., M.S., Ph.D., dr. Pangestu Adi, SpPD, KGEH, dr. Purnomo Budi Setiawan SpPD, KGEH, dr. Pranawa SpPD, KGH, dr. Maria Inge Lusida., M.S., Ph.D, segenap rekan peneliti, analis dan pelaksana di Tropical Disease Universitas Airlangga, terutama Ibu Koen Pudjiati dan saudara Mochamad Amin dan lain-lain yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, saya ucapkan terima kasih yang tulus atas kerja sama dan bantuan yang diberikan.

Kepada kedua orang tua saya yang sangat saya hormati dan sayangi, Bapak Koesnowidagdo (almarhum), Ibu Soedarmi (almarhumah) yang telah mendidik dan membesarkan saya dengan penuh kasih sayang, memberikan dorongan dan semangat untuk menuntut ilmu setinggi-tingginya, nasehat-nasehat dan doanya untuk selalu ingat kepada Allah SWT, tiada kata-kata yang tepat

yang dapat saya sampaikan untuk mengungkapkan rasa hormat dan terima kasih saya yang tiada terhingga. Semoga Allah SWT menerima semua amal ibadah kedua beliau. Amien.

Kepada yang terhormat mertua saya Bapak Soekarmin almarhum, dan Ibu Kasini yang telah membimbing dan memberikan petunjuk-petunjuknya kepada kami sekeluarga, saya ucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya.

Kepada semua kakak-kakak saya Yunda Juharni, Hj. Juhari, S.H., M.S., Juhartini, Dra., Soedarsih, Dra., M.S., serta kakak-kakak ipar saya yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, saya ucapkan terima kasih atas saling pengertian, kegotong royongan dan kerukunan yang selalu terbina sampai saat ini.

Perkenankanlah pada kesempatan yang berbahagia ini saya menyampaikan terima kasih yang setulus-tulusnya dan tiada terhingga kepada isteriku tercinta Harlina, dr., M.S atas segala pengorbanan, pengertian, serta dorongan semangat kepada saya selama ini.

Kepada kedua puteriku Irnita Andari Primayanti dan Irwina Rahma Andriani saya sampaikan rasa terima kasih atas segala pengorbanan dan pengertiannya. Rajinlah terus belajar, ayah doakan semoga Allah SWT mengabulkan semua cita-citamu, bahagia dalam hidupmu dan menjadi anak yang sholichah, berbakti kepada orang tua, agama, nusa dan bangsa.

Kepada yang terhormat seluruh Panitia Peresmian Guru besar yang diketuai oleh Drh. Choirul Anwar Nidom M.S. dan dr. Hariadi Apuranto, SpF, serta Tim Paduan Suara, saya ucapkan terima kasih yang setulus-tulusnya atas kesediaannya membantu terselenggaranya acara ini. Semoga budi baik saudara-saudara mendapat pahala dari Allah SWT.

Akhirnya kepada semua hadirin yang telah berkenan meluangkan waktu dan bersabar mendengarkan pidato peresmian penerimaan jabatan Guru Besar pada hari ini, saya ucapkan terima

kasih yang sebesar-besarnya dan saya mohon maaf apabila ada yang kurang berkenan di hati. Semoga Allah SWT membalas semua kebaikan para hadirin.

Wabillahaufiq wal hidayah, Walhamdulillahirobbil'alamin.
Wassalamu'alaikum warahmatullahiwabarakatuh.

Sekian, terima kasih.



KEPUSTAKAAN

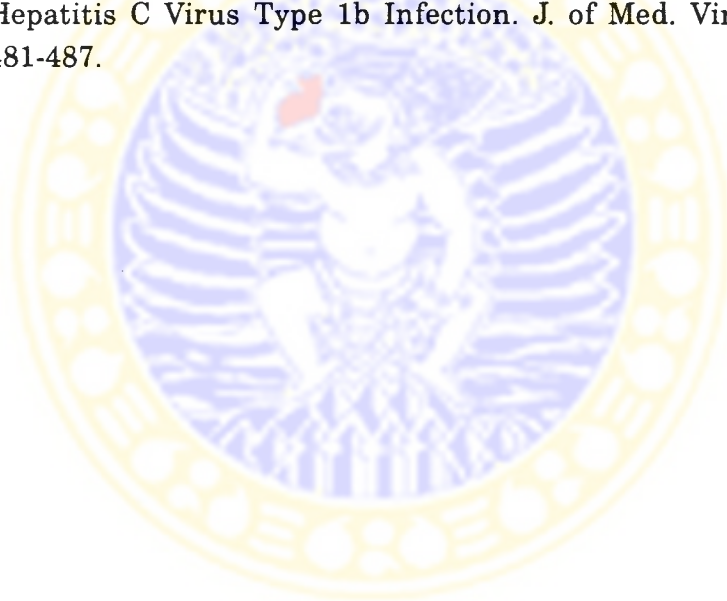
1. Carneiro, M.A.S., R.M.B. Martin., S.A Teles, S.A Silva, C.L. Lopez, D.DP. Cardozo, B.OM. Vanderborght, C.FT. Yoshida. 2001. Hepatitis C Prevalence and Risk Factors in Hemodialysis Patients in Central Brazil: a Survey by Polymerase Chain Reaction and Serological Methods. MEM. Inst. Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro; 96(6): 765-769.
2. Clarke B., 1997. Molecular Virology of Hepatitis C Virus. J. of Gen. Virol; 78: 2397-2410.
3. Drazan, K.E. 2000. Molecular Biology of Hepatitis C Infection. Liver Transplantation; 6 (4): 396-406.
4. Davis, G.L. 1999. Semin. Liver. Dis; 19 (suppl. 1): 49-55.
5. Forns, X., R.H. Purcell, and J. Bukh. 1999. Quasispecies in Viral Persistence and Pathogenesis of Hepatitis C Virus. Trends in Microbiology; 7 (10): 402-409.
6. Forns, X., J. Bukh, R.H. Purcell. 2002. The challenge of Developing a Vaccine Against Hepatitis C Virus. J. of Hepatology; 37: 684-695.
7. Friedrich, M.J. 1999. Third Millenium Challenge: Hepatitis C. JAMA; 282 (3).
8. Gish, R.G. Allopathic Westen Medicine. The Future of Western Treatment for Hepatitis C.
9. Handajani, R., Soetjipto, M.I. Lusida. 1999. Identifikasi Subtipe Virus Hepatitis C dengan Menggunakan Primer Daerah Genom NS5b pada Penderita Hepatitis Kronis dan Sirosis Hati di Surabaya, Indonesia. Laporan Penelitian. Lembaga Penelitian UNAIR.
10. He, Y., S-L. Tan, S.U. Tareen, S. Vijaysri, J.O. Langland, B.I. Jacobs, and M.G. Katze. 2001. Regulation of mRNA Translation and Cellular Signalling by Hepatitis C Virus Nonstructural Protein NS5A. J. of Clin. Microbiol. 75 (11): 5090-5098.

11. He, Y., W. Yan, C. Coito, Y. Li, M. Gale, and M.G. Katze. 2003. The Regulation of Hepatitis C Virus (HCV) (Internal Ribosome-entry Site-mediated Translation by HCV Replicons and Nonstructural Proteins. *J. of Gen. Virol*; 84: 535-543.
12. Hotta, H., M. Kemapunmanus, C. Apichartpiyakul, Soetjipto, R. Handajani, and N.G. Barzaga. 1997. Differential distribution of hepatitis C virus subtypes in Asia: comparative study among Thailand, Indonesia, the Philippines and Japan. *SEA. J. Trop. Med. Public. Health. [Suppl. 3]*:23-31.
13. Husova, L.H.P. 2001. Treatment of Chronic Hepatitis C Patients with Combination of Alpha-interferon and Ribavirin, Consensus and Pegylated Interferons. *Bratisl Lek Listy*; 102(5): 248-252.
14. Kapadia, S.B., A.B. Andersen, and V. Chisari. 2003. Interference of Hepatitis C Virus RNA Replication by Short Interfering RNAs. *PNAS*; 100 (4): 2014-2018.
15. Kato, N. 2001. Molecular virology of Hepatitis C Virus. *Acta Med. Okayama*; 55 (3): 133-159.
16. Kurreck, J. 2003. Review Article. Antisense Technologies. Improvement through Novel Chemical Modifications. *Eur. J. Biochem*; 270: 1628-1644.
17. Lanford, E.L. and Bigger, K. 2002. Advances in Model Systems for Hepatitis C Virus Research. Minireview. *Virology*, 293: 1-9.
18. Lauer, G.M. and B.D. Walker. 2001. Hepatitis C virus infection. *N. Engl. J. Med.* 345: 41-52.
19. Lechmann, M., J. Liang. 2000. Vaccine Development for Hepatitis C. *Sem. Liver Dis*; 20 (2): 211-226.
20. Loza, A.M., J.M. Junco, J.M.R. Troche. 2001. Pathogenesis of Hepatitis C Virus Infection. *Revista de Investigacion*; 53 (6): 561-568.
21. Lusida, Soetjipto, R. Handajani, C.A. Nidom, Soemarto, S. Darmadi, P. Adi, M. Fujii, T. Fujita, S. Ishido dan H. Hotta.

2000. Viral Load in Indonesian Patients with Chronic Liver Disease and in Blood Donors infected with different Subtypes of Hepatitis C Virus. *Jpn. J. Infect. Dis.*; 53: 67-69
22. Lusida M.I., Nagano-Fujii M., Nidom C.A., Soetjipto, Handajani R., Fujita T., Oka K., Hotta H. 2001. Correlation between mutations in the interferon sensitivity determining region of NS5A protein and viral load of hepatitis C virus subtypes 1b, 1c, and 2a. *J. Clin. Microbiol.* 39 (11): 3588-3564.
 23. Mondelli, M.U., A. Cerino, A. Meola, and A. Nicosia. 2003. *J. Biosci*; 28 (3): 305-310.
 24. Moradpour, D., A. Cerny, M.H. Heim, H.E. Blum. 2001. Hepatitis C: an update. Review Article. *Swiss Med. Wkly*; 131: 281-298.
 25. Pavio, N., M.M.C. Lai. 2003. The Hepatitis C Virus Persistence: How to Evade the Immune System? *J. Biosci*; 28 (3): 287-304.
 26. Polyak, S.J., S.Mc. Ardle, S-L. Liu, D.G. Sullivan, M. Chung, W.T. Hofgartner, R.L. Carithers, B.J. McMahon, J.I. Mullins, L. Cowrey, and D.R. Gretch. 1998. *J. of. Virol*; 4288-4296.
 27. Soemarto, W. 1994. Pengobatan Hepatitis Kronis B dan C dengan Interferon. Naskah Lengkap Simposium Nasional Hepatitis C. Surabaya.
 28. Soemohardjo, S. 1994. Konsep Vakswinasi Hepatitis B dan C masa Kini. Naskah Lengkap Simposium Nasional Hepatitis C. Surabaya.
 29. Soetjipto, R. Handajani, M.I. Lusida, S. Darmadi, P. Adi, Soemarto, S. Ishido, Y. Katayama, and H. Hotta. 1996. Differential prevalence of hepatitis C virus subtypes in healthy blood donors, patients on maintenance hemodialysis, and patients with hepatocellular carcinoma in Surabaya, Indonesia. *J. Clin. Microbiol.* 34: 2875-2880.
 30. Soetjipto, Handajani R, Nidom C.A, Lusida M.I., Budi P, Soemarto R, Hotta H. 1999. The Prevalence of Hepatitis G

Virus and Hepatitis TT Virus in Surabaya. Proceeding Seminar on Infectious Diseases in the Tropics. Tropical Disease Center Airlangga University.

31. Specter, S. 1999. Viral Hepatitis. Diagnosis, Therapy, and Prevention. Humana Press, Totowa, New Jersey.
32. Wong F and L. Blends. 2001. New Challenge of Hepatorenal Syndrome: Prevention and Treatment. *Hepatology* 34 (6): 1242-1251.
33. Yeh, B-H, Han, K-H, Lee, H-W, Sohn, J.H, W.-S. Ryu, D-J. Yoon, J. Yoon, H-W. Ki., I.D. Kong, S.J. Chang, and J-W. Choi, 2002. Factors Predictive of Response to Interferon- α Therapy in Hepatitis C Virus Type 1b Infection. *J. of Med. Virol.* 66: 481-487.



DAFTAR RIWAYAT HIDUP

DATA PRIBADI

Nama Lengkap : Prof. Soetjipto, dr., M.S., Ph.D.
NIP : 130687606
Tempat/tanggal lahir : Kediri, 17 Pebruari 1950
Agama : Islam
Status Perkawinan : Menikah
Nama isteri : Harlina, dr., M.S.
Jumlah anak : 2 (dua) orang
Nama anak : 1. Irnita Andari Primayanti
2. Irwina Rahma Andriani
Pangkat/Golongan : Pembina/Golongan IVA
Jabatan : Guru besar dalam mata kuliah Ilmu Biokimia

RIWAYAT PENDIDIKAN

1. Pendidikan Dasar dan Menengah

Tahun 1962: Lulus SD BPK Pocanan, Kediri
Tahun 1965: Lulus SMPK St. Josef, Surabaya
Tahun 1968: Lulus SMAK St. Louis, Surabaya

2. Pendidikan Tinggi

Tahun 1977 : Lulus Dokter di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
Tahun 1982 : Lulus Magister di Program Pascasarjana (Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar-Ilmu Biokimia) Universitas Airlangga
Tahun 1996 : Lulus *Doctor of Philosophy (Medicine)* di Kobe University, School of Medicine, Jepang.

3. Pendidikan Tambahan

Tahun 1984 : lulus Akta Mengajar Lima

Tahun 1985 : Program Exchange Scientist (JSPS), tentang Aflatoxin and Hepatic Diseases, di Kobe University School of Medicine, Kobe, Jepang.

Tahun 1986 : Program Exchange Scientist (JSPS), tentang Aflatoxin and Hepatic Diseases, di Kobe University School of Medicine, Kobe, Jepang.

RIWAYAT PEKERJAAN

Terhitung mulai:

- 1 Maret 1978 : Asisten Ahli Madya/Gol. IIIa di Fakultas Kedokteran UNAIR
- 1 Maret 1979 : Asisten Ahli Madya/Penata Muda/Gol. IIIa di Fakultas Kedokteran UNAIR
- 1 April 1980 : Asisten Ahli/Penata Muda Tk. I/Gol. IIIb di Fakultas Kedokteran UNAIR
- 1 April 1982 : Lektor Muda/Penata/Gol. IIIc di Fakultas Kedokteran UNAIR
- 1 Oktober 1985 : Lektor Madya/Penata Tk. I/Gol. IIId di Fakultas Kedokteran UNAIR
- 1 September 1995 : Lektor/Pembina/Gol. IVa di Fakultas Kedokteran UNAIR
- 1 Januari 2001 : Lektor Kepala/Pembina/Gol IVa di Fakultas Kedokteran UNAIR
- 1 Juni 2003 : Guru besar/Pembina/Gol. IVa dalam Ilmu Biokimia di Fakultas Kedokteran UNAIR

JABATAN STRUKTURAL

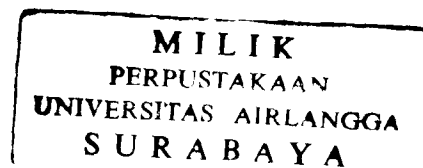
- Tahun 1995 s/d sekarang : Kepala Direktorat Basic Research, Tropical Disease Center Universitas Airlangga.
- Tahun 1983 s/d sekarang : Sekretaris Jurusan Ilmu Kedokteran Dasar Umum, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
- Tahun 1999 s/d sekarang : Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar, Program Magister Program Pascasarjana Universitas Airlangga, Surabaya.
- Tahun 2001 s/d sekarang : Kepala Laboratorium Ilmu Biokimia Fakultas Kedokteran UNAIR.

PENGHARGAAN

- Tahun 1986 : Dosen Teladan I Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
- Tahun 1997 : Penghargaan Adi Satya Utama Ikatan Dokter Indonesia.

KEANGGOTAAN ORGANISASI/PROFESI

- Tahun 1978 s/d sekarang : Anggota Ikatan Dokter Indonesia
- Tahun 1997 s/d sekarang : Sekretaris Umum Ikatan Dokter Indonesia Cabang Surabaya.
- Tahun 2000 s/d sekarang : Sekretaris Bidang Pendidikan Profesi, Ikatan Dokter Indonesia Wilayah Jawa Timur.
- Tahun 1978 s/d sekarang : Anggota Perhimpunan Biokimia Indonesia (tahun 1997 diubah menjadi Perhimpunan Biokimia dan Biologi Molekuler Indonesia).



Tahun 1997 s/d sekarang : Ketua Perhimpunan Biokimia dan Biologi Molekuler Indonesia Cabang Surabaya.

Tahun 1994 s/d sekarang : Pengurus Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia, Perhimpunan Gastroenterologi Indonesia, Perhimpunan Endoskopi Gastroenterologi Indonesia (PPHI-PGI-PEGI).

KARYA ILMIAH

1. INTERNASIONAL

Sebagai Penulis Utama

1. Karya Ilmiah/jurnal : 7 judul
2. Karya Penelitian : 6 judul

Sebagai Penulis Pembantu

1. Karya Ilmiah/jurnal : 20 judul
2. Karya Penelitian : 19 judul

2. NASIONAL

Sebagai Penulis Utama

1. Karya Ilmiah/jurnal : 27 judul
2. Karya Penelitian : 21 judul

Sebagai Penulis Pembantu

1. Karya Ilmiah/jurnal : 37 judul
2. Karya Penelitian : 37 judul