

**PENGEMBANGAN ILMU PENYAKIT PARU
UNTUK MENGHADAPI TANTANGAN
PERUBAHAN EKOSISTEM DUNIA MASA KINI,
*PENDEKATAN BIOMOLEKULER SEL***



EE
EEA
PG. 17/10
Kor
P

Pidato Pengukuhan

**dilucapkan pada peresmian penerimaan jabatan Guru Besar
dalam mata pelajaran Ilmu Penyakit Paru
pada Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
di Surabaya pada hari Sabtu 10 Agustus 1991**

oleh :

Thomas V.M. Kardjito

Yang Terhormat,

Saudara Ketua & Anggota Dewan Penyantun Universitas Airlangga,

Saudara Rektor dan Pembantu Rektor Universitas Airlangga,

Saudara-saudara Guru Besar, Saudara-saudara Dekan, Pembantu

Dekan di lingkungan Universitas Airlangga,

Saudara Direktur Rumah Sakit Pendidikan RSUD Dr Soetomo,

Sivitas Akademika Universitas Airlangga,

Saudara-saudara Undangan dan Hadirin sekalian yang saya muliakan.

Pada kesempatan yang berbahagia ini perkenankanlah saya mengawali pidato pengukuhan saya dengan memanjatkan puji syukur kehadiran Tuhan YME, yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya kepada kita semua, sehingga pada hari ini, kita dapat berkumpul bersama dalam suatu rapat senat terbuka Universitas Airlangga dengan acara pengukuhan jabatan saya sebagai Guru Besar dalam mata pelajaran Ilmu Penyakit Paru pada Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

Dalam rangka mengembangkan dan memanfaatkan ilmu pengetahuan yang berkembang sangat cepat di bidang biologi molekuler bagi pembangunan, terutama ilmu kedokteran pada umumnya, perlu terus ditingkatkan iklim yang menggairahkan bagi para peneliti dan ilmuwan sebagai penunjang tugas pokok para dosen / pendidik untuk meningkatkan mutu pendidikan dan pelayanan, terutama ilmu penyakit paru pada khususnya, karena jaringan paru disamping mempunyai tugas untuk pertukaran gas O₂ dan CO₂ juga merupakan organ yang termasuk dalam sistem endotel retikuler, maka saya memilih judul pidato pengukuhan saya sebagai Guru Besar dalam Ilmu Penyakit Paru, yaitu :

**PENGEMBANGAN ILMU PENYAKIT PARU UNTUK MENGHADAPI
TANTANGAN PERUBAHAN EKOSISTEM DUNIA MASA KINI,
PENDEKATAN BIOMOLEKULER SEL**

Seperti kita ketahui bahwa hasil pembangunan yang giat dilaksanakan di Indonesia saat ini semakin banyak dirasakan manfaatnya. Keberhasilan pembangunan ini terjadi melalui berbagai perubahan yang merupakan proses yang pan-

jang dan mempunyai dampak terhadap individu, lingkungan, dan interaksi keduanya. Sejak awal, secara konseptual pelaksanaan pembangunan itu telah menggunakan wawasan keseimbangan ekosistem, agar keberhasilan pembangunan saat ini tetap merupakan keberhasilan pembangunan dimasa mendatang. Namun karena keterbatasan persepsi terhadap ekosistem, kemungkinan akan timbul dampak negatif. Harapan kita bersama, agar suatu keberhasilan pembangunan yang saat ini dirasakan manfaatnya, tidak akan mendatangkan malapetaka dikemudian hari. Karena itu penting kita pahami bersama, bahwa suatu pembangunan yang berdasarkan pada keseimbangan ekosistem yang berwawasan jauh kedepan, akan sangat berguna untuk menjiwai pembangunan yang sedang digalakkan di negeri tercinta ini.

Pada dasarnya pengertian ekologi perlu dihayati bersama oleh semua pihak dalam mengembangkan semua disiplin ilmu yang terlibat dalam pembangunan Indonesia. Didalam ekologi telah menguraikan tentang hubungan timbal balik individu, diantara dan di dalam populasi yang sama, atau diantara komunitas populasi yang berbeda-beda, dan berbagai faktor abiotik, yang merupakan lingkungan tempat hidup individu, populasi atau komunitas populasi. Hubungan ini akan bekerjasama dalam sistem yang dikenal dengan ekosistem. Ruang lingkup ini sangat luas, bila ekosistem mengalami gangguan atau kerusakan, maka kita dapat menggambarkan betapa luas dampak yang ditimbulkannya. Setiap individu maupun populasi mempunyai kemampuan adaptasi dengan lingkungannya sangat terbatas. Bila perubahan lingkungan sudah melampaui batas, kehidupan itu sendiri akan terancam, dan perwujudannya berupa bencana baik pada tingkat individu, populasi maupun komunitas. Dengan alasan ini semua usaha yang memelihara homeostasis ekosistem makro adalah sangat mulia, karena usaha ini akan sangat bermanfaat untuk mempertahankan homeostasis ekosistem mikro dalam semua sistem yang ada di tubuh manusia.

Hadirin yang terhormat,

Perubahan ekosistem makro ini akan berakibat pada semua elemen yang menunjang ekosistem mikro. Tubuh manusia yang dilengkapi dengan berbagai sistem, mempunyai kemampuan memberi respon terhadap perubahan itu. Respon ini merupakan perwujudan adaptasi individu terhadap lingkungannya untuk mempertahankan keberadaannya sebagai individu yang hidup sesuai dengan fungsinya. Stimuli yang melebihi kemampuan fisiologik pada tingkat individu akibat perubahan lingkungan, akan menggoncangkan ekosistem mikro dan penampilannya dapat dipelajari pada ilmu biomolekuler dan patobiologi dari penyakit keradangan baik bakteri maupun non-bakteri, autoimun, dan kanker.

Muller-Hermelink dan Kaiserling (1980) memperkenalkan konsep ekosistem pada kelenjar getah bening, dan menyatakan topografi kelenjar getah bening itu

sebenarnya menggambarkan bentuk tingkatan respon dan regulasi imun mengenai hubungan antara sel yang terletak di jaringan dengan yang di sirkulasi, contoh limfoma maligna yang berasal dari limfosit B terbanyak akan bersamaan dengan sel retikulum dendritik, sedang yang berasal dari limfosit T bersamaan dengan sel retikulum interdigitating. Putra (1990) mengatakan, bahwa pada kanker payudara akan menimbulkan perubahan morfofungsional kelenjar getah bening, yang mencerminkan ketahanan imunologi tubuh (immune surveillance).

Pada kesempatan yang amat berharga ini saya ingin menyetengahkan beberapa fenomena yang merupakan perwujudan gangguan homeostasis ekosistem mikro yang berkaitan dengan dampak gangguan homeostasis ekosistem makro, yang sesuai dengan profesi saya dalam ilmu penyakit paru. Fenomena yang akan saya ketengahkan antara lain, penyakit asma dalam pengertian awam, tuberkulosis, dan kanker, walaupun ada keinginan untuk menampilkan banyak macam, antara lain alveolitis fibrosis, dan alveolitis alergika, yang termasuk didalamnya autoimun.

Hadirin yang terhormat,

Dampak gangguan ekosistem yang diakibatkan polusi udara pada tingkat kehidupan di luar rumah (outdoor) maupun di dalam rumah (indoor) baik yang berasal dari peristiwa alamiah maupun akibat perilaku manusia akan menyebabkan beberapa penyakit paru.

Pada babak pertama ini saya akan membicarakan penyakit saluran pernafasan (bronchus) yang disebut Penyakit Paru Obstruktif Menahun (PPOM) (awam biasa menyebut ASTHMA). Peristiwa ini sering diakibatkan oleh stimuli bahan-bahan dari polusi udara, yang menyebabkan respon yang abnormal pada saluran nafas dan keadaan ini diberi istilah BRONCHIAL HYPERRESPONSIVENESS (BHR).

BHR ini merupakan titik awal perkembangan penyakit dan dilacak dengan lebih baik pada derajat serangan asma dan adanya respon terhadap pengobatan dibandingkan dengan faal paru, karena faal paru normal tidak bisa menyingkirkan BHR. Keberadaan BHR ini dapat ditemukan pada episode serangan sesaat atau permanen, sedangkan derajatnya dapat diukur dengan pemeriksaan provokasi histamin dan metacholine. Angka prevalensi BHR merupakan angka yang berubah-ubah pada populasi dan lingkungan hidup yang berbeda (laporan dari beberapa populasi menunjukkan angka sekitar 18%). Bagaimana angka prevalensi BHR populasi yang ada dalam ekosistem kita disini?. Pertanyaan ini memerlukan penelitian seksama untuk menjawabnya.

Hasil penelitian atau model penelitian menyatakan :

- faktor lingkungan seperti ozone dan aeroalergen ternyata ada kaitannya dengan peningkatan BHR.
- patogenesis asthma bentuk respon lambat melibatkan iminoglobulin klas IgE, sel-sel radang terutama eosinofil dan neutrofil serta berbagai macam mediator kimia.
- infeksi virus dan ozone akan menyebabkan kerusakan lapisan selaput lendir pipa pernafasan (mukosa), dengan manifestasinya reseptor iritan/vagus akan sangat peka terhadap stimuli dari luar dan mudah menimbulkan kejang otot polos bronchus (bronchospasme). Faktor utama yang mampu mengimbangnya adalah tonus simpatetika yang dibawakan oleh reseptor-beta sebagai antagonis tonus vagus. Kenyataan reseptor beta ini pada asthma, rhinitis dan infeksi virus kepekaanya menurun.

Sayangnya sampai sekarang belum bisa dibuktikan bahwa sistem syaraf otonom ini memegang peran primer untuk BHR, hal ini disebabkan karena mukosa pipa bronchus sendiri mampu memproduksi faktor relaksan untuk menghambat tonus otot bronchus, dengan demikian bila mukosa rusak, maka penghambat tonus otot bronchus tidak ada.

Bahan-bahan yang memicu untuk terjadinya asthma dapat melalui proses peradangan dan spasme otot polos bronchus, hal ini dapat dilihat dalam tabel :

Tabel: Triggers of asthma

Bronchospastic triggers:

Histamine
 Metacholine
 Cold air
 Hypertonic aerosols
 Aspirin
 Nonsteroidal anti-inflammatory drugs
 Sulfites

Inflammatory triggers

Allergens
 Low molecular weight chemical sensitizing agents
 Viral respiratory infections
 Cigarette smoke
 Hypotonic aerosols
 Noxious gases (possible)

Sejak lama mast cell dianggap memainkan peran inti dalam patogenesis asma melalui mediator yang dilepaskannya. Pelepasan mediator ini tergantung pada peranan ikatan antibodi kelas IgE pada respon bronkus yang segera dan respon bronkospasme akibat latihan fisik, udara dingin, dan kabut. Keterlibatan mast cell dalam BHR atau peradangan yang berkelanjutan pada asma masih merupakan perdebatan. Agonist-reseptor beta-adrenergik mempunyai potensi sebagai stabilisator mast cell manusia, tidak untuk menghambat respon lambat atau mengurangi BHR, tetapi steroid mempunyai pengaruh sebaliknya.

Makrofag terdapat diseluruh jaringan paru dan dapat diaktifkan oleh mekanisme yang tergantung pada IgE. Sel makrofag pada penderita asma akan membebaskan sejumlah mediator antara lain thromboxane, prostaglandin dan platelet-activating factor (PAF). Kerja makrofag ini tidak dapat dihambat oleh beta-agonist tapi oleh steroid.

Beberapa mediator terutama PAF akan menyebabkan banyak eosinofil terkumpul pada proses peradangan di mucosa, dan keadaan ini mempunyai korelasi dengan eosinofil darah tepi dan BHR. Eosinofil ini sendiri akan melepaskan PAF juga, leukotriene dan major basic protein. Major basic protein ini akan merusak mucosa, sehingga produksi faktor relaksan untuk mencegah bronkospasme menurun. PAF ini akan meningkatkan BHR berlangsung berkepanjangan. Kalau PAF diberikan inhalasi pada subyek normal peningkatan BHR maksimal tampak pada hari ketiga dan menetap kerjanya sampai 4 minggu, pada kasus asma akan terjadi yang serupa. PAF juga mempunyai potensi menginduksi kebocoran mikrovaskuler di bronkus dengan segala akibatnya. Antagonis PAF yang spesifik sedang disediakan untuk asma, dan diharapkan akan mampu mengevaluasi peran PAF endogen di hari esok (ginkgolide mixture – BN 52063 yang mampu menghambat kerja PAF di kulit).

Peran neutrofil dalam asma pada manusia kurang menentukan BHR dan hanya mengikuti perkembangannya saja. Sedangkan limfosit juga tampak menonjol dan terlibat didalamnya. Sel limfosit ini akan membebaskan banyak macam limfokin yang amat penting dalam respon peradangan pada alergi, dimana interleukin-3 sangat diperlukan dalam proses diferensiasi mast cell dan interleukin-5 untuk mempertahankan eosinofil dalam jaringan.

Hadirin yang terhormat,

Mediator seperti histamine, prostaglandin dan leukotriene menyebabkan bronkospasme, meningkatkan kebocoran mikrovaskuler, meningkatkan sekresi kelenjar mukus dan menarik sel-sel radang. Interaksi antar mediator ini mungkin menerangkan BHR. In vivo, leukotriene dan prostaglandin D2 mempertinggi respon bronkospasme terhadap histamin dan bahan agonist kolinergik, tapi kerja

bahan ini hanya sementara saja dan tidak akan mungkin untuk menerangkan BHR yang berkelanjutan yang terdapat dalam asthma, tapi PAF menyebabkan kenaikan BHR yang berkelanjutan baik pada subjek normal maupun asthma, dan peristiwa ini terjadi setelah adanya stimuli antigen.

Sejak awal histamin telah diakui terlibat dalam asthma baik kasus atopik maupun non-atopik dan pembebasannya disebabkan oleh beberapa proses yang menantang bronkus, antara lain olah raga, alergen, dan stres. Kerja histamin pada paru melalui jembatan reseptor-H1 dan reseptor-iritan akan mengakibatkan bronchospasme. In-vivo kerja histamin yang terhirup dapat dilawan dengan antihistamin (chlorpheniramine dan mepyramine). Pada endotel venule postkapiler kerja histamin dengan melalui reseptor-H1 akan menyebabkan kontraksi dan peningkatan permeabilitas mikrovaskuler, yang dampaknya menunjukkan mucosa menjadi sembab dan extravasasi plasma. Pada manusia belum ada bukti reseptor-H2 yang menjembatani bronchodilator, seperti pada penelitian spesies lain. Pada manusia stimuli reseptor-H2 ini akan menghambat pembebasan histamin di basofil, dan tidak dari mast cell yang ada pada paru. Sejauh ini juga belum ada bukti bahwa antagonist-reseptor-H2 akan memperhebat serangan asthma.

Akhir-akhir ini telah dilaporkan bahwa pada bronkus ada reseptor-H3 yang kerjanya menghambat syaraf kolinerjik dan pembangkit nonkolinerjik. Reseptor ini amat peka terdapat histamin. Stimuli reseptor ini akan menghambat bronkospasme melalui jalur syaraf otonom, oleh sebab itu mungkin bertindak membatasi bronkospasme yang disebabkan oleh bocornya histamin dari mast cell. Walaupun kenyataan histamin mempunyai peran dalam patofisiologi asthma, tapi hanya ada sedikit bukti bahwa antihistamin mempunyai efek protektip, karena banyak mediator lain terlibat didalamnya.

Bahan-bahan neuropeptida (a.l. substance P, neurokinin A dan calcitonin gene-related peptide (CGRP) pada syaraf sensoris di bronkus) bisa dibebaskan oleh reflex axon yang lokal. Neurokinin A mungkin mengarahkan bronkospasme, substance P kearah kebocoran mikrovaskuler dan sekresi dahak yang mucoid, dan CGRP kearah hyperemia yang khronis di bronkus. Reflex axon, seperti pada kulit dan usus, mungkin memperbesar BHR. Hal ini akan menimbulkan strategi pengobatan yang mengarahkan pengembangan obat-obat yang mampu menghambat respon peradangan yang neurogenik sifatnya a.l. antagonist tachykinin atau obat yang mampu menghambat pembebasan neuropeptida dari syaraf sensoris. Pada bronkus tupai opioid nampaknya menghambat pembebasan neuropeptida dari syaraf sensoris.

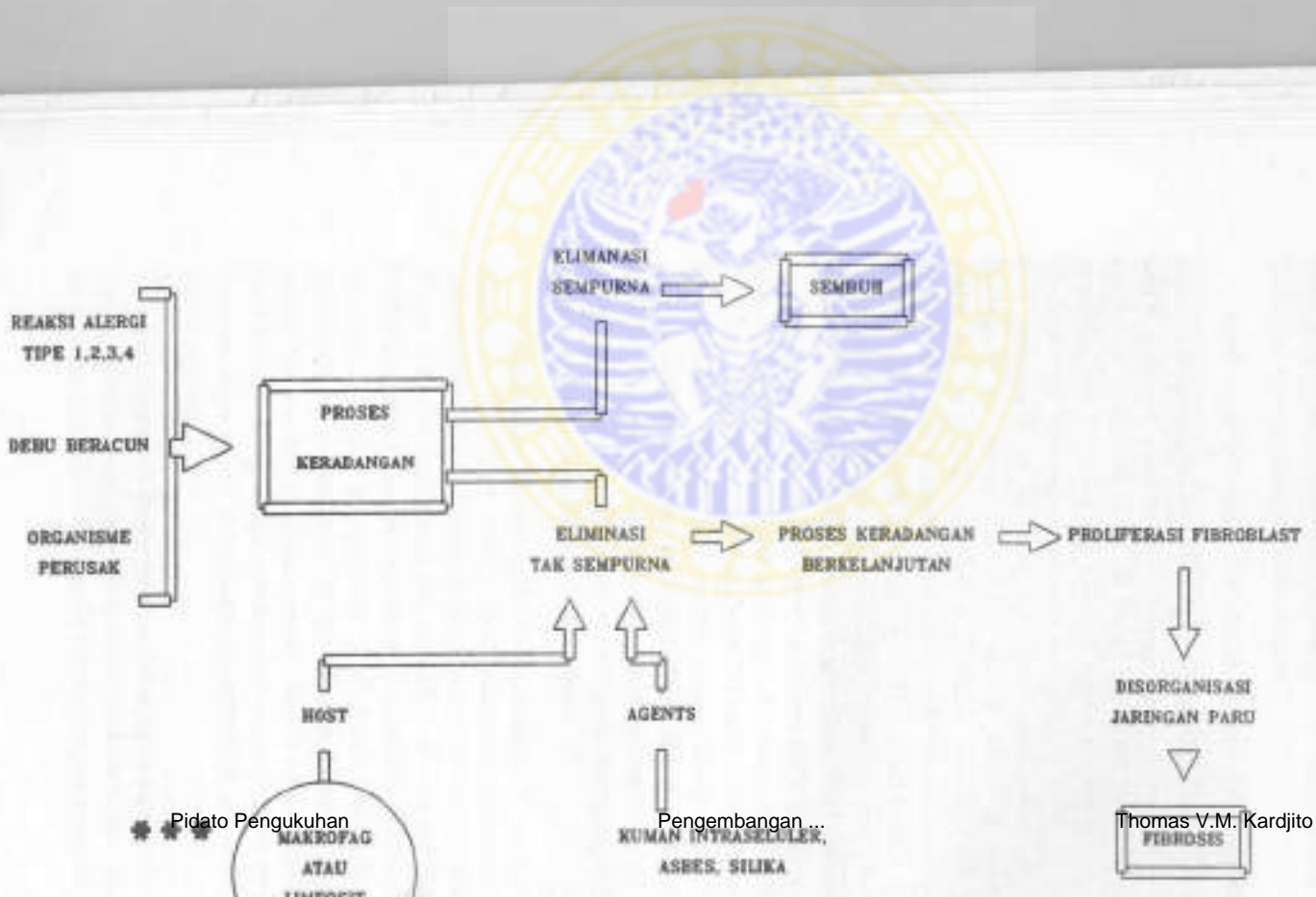
Saya simpulkan dalam permasalahan asthma yang sebagai dasar adalah BHR, yang diakibatkan oleh perubahan ekosistem makro, dan dampaknya akan membuat perubahan ekosistem mikro pada tubuh menjadi kompleks dan rumit. Walaupun

demikian, suka atau tidak suka harus kita terima dan hadapi peristiwa ini, dengan motto "kesehatan penderita kita utamakan" sebenarnya mata rantai peristiwa ini dapat diputus dengan jalan bagaimana persepsi kita dalam melestarikan homeostasis ekosistem.

Hadirin yang terhormat.

Babak kedua saya akan menengahkan penyakit paru lain yang menjadi problem dunia dan didapatkan di Indonesia adalah penyakit tuberkulosa. Menurut WHO sekitar 100 juta penduduk dunia terinfeksi basil tb, 10-20 juta/tahun menderita sakit, sedang sekitar 5 juta penderita sangat menular dan sekitar 3 juta penderita meninggal dunia (Kardjito, 1990). Tuberkulosa merupakan penyakit yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*. Mayoritas penyakit ini didominasi oleh masyarakat lapisan ekonomi lemah, karena sebagian populasi ini mengalami kesulitan penyesuaian diri terhadap dinamika perubahan ekosistem, dan selalu akan tertinggal respon pertahanan tubuhnya terhadap perubahan ekosistem makro. Penyakit tuberkulosa paru merupakan refleksi penampilan fungsi "immune surveillance" (daya tahan tubuh) yang terganggu, sehingga daya fagositosis (kemampuan untuk membersihkan sesuatu) dari makrofag di alveoli tidak sempurna (lihat bagan ***).





Secara klasik penyakit tuberkulosa hanya dikelola dengan pendekatan yang lazim dilakukan seperti pada penyakit infeksi. Namun dengan kemajuan berbagai bidang ilmu, baik imunologi, patobiologi, dan biomolekuler, kian hari semakin jelas, bahwa tuberkulosa merupakan penyakit yang kompleks.

Paru merupakan organ yang terluas berhadapan langsung dengan dunia luar yang mempunyai ukuran seluas lapangan tenis, mempunyai tugas melaksanakan pernafasan dan fungsi sistem endotel retikuler yaitu fungsi ketahanan tubuh yang adaptif. Makrofag yang berada di alveoli paru, yang mempunyai daya fagositosis yang handal, mempunyai andil yang penting pada sistem pembersih udara dalam proses pernafasan ini. Alasan ini didukung oleh penelitian George Mackaness pada th 1967, yang telah merumuskan bahwa kerja sel makrofag bersifat non-spesifik dan membutuhkan stimuli mediator dari limfosit yang membutuhkan picu spesifik.

Titik awal jalur patogenesis penyakit tuberkulosa sebenarnya terletak pada daya penyesuaian diri terhadap ekosistem yang dihadapi sering mengalami kegoncangan, dan selanjutnya keadaan ini akan menurunkan kualitas kerja makrofag, sehingga daya fagositosis sel ini menurun. Akibatnya daya untuk membunuh dan mencerna *M.tuberculosis*, kuman yang replikasinya intraseluler, akan menghasilkan molekul yang sifat antigenisitas masih tinggi dan bahkan memberi kesempatan pada kuman itu untuk melepaskan diri dari cengkeraman sistem-sistem yang tersedia dalam makrofag untuk mempertahankan keberadaan populasi mereka. Bentuk titik awal inilah akan menampilkan gambaran klinik penyakit tuberkulosa yang spesifik yang berupa "primary tuberculosis" dan "post primary tuberculosis" (adult type tuberculosis).

Sesuai dengan kemajuan teknologi dibidang kedokteran langkah demi langkah sejak Robert Koch sampai sekarang, angka kesakitan dan kematian dapat ditekan walaupun usaha ini masih belum sempurna. Angka ini pada berbagai negara menunjukkan banyak variasinya. Perbedaan angka ini kemungkinan besar terletak pada adanya perbedaan pendekatan 3 sistem pada konsep yang ada yaitu sistem kultural, sistem kebijakan & pengaturan serta sistem pendukung dari masing-masing negara, walaupun kecanggihan khasiat obat untuk penyakit ini tak diragukan lagi.

Hadirin yang terhormat,

Kembali pada topik pembicaraan kita, sebenarnya permasalahan yang ada memerlukan dukungan dari ilmu dasar sebagai bagian sistem pendukung yang akan membuka cakrawala baru untuk menambah konsep yang ada dalam menaklukkan penyakit tuberkulosa. Apalagi akhir ini angka kesakitan tuberkulosa meningkat lagi pada negara industri yang sudah maju dan juga ditambah dengan munculnya penyakit AIDS yang pada dasarnya menyerang pada sel-T "helper". Para

peneliti sekarang ingin bertumpu pada ilmu dasar dengan menggunakan kemajuan teknologi yang pesat ini untuk mencari faktor yang protektif untuk host agar supaya dalam menghadapi *M.tuberculosis*, ekosistem didalam tubuh tidak mudah mengalami kegoncangan dan kerusakan yang mengakibatkan cacat seumur hidup dan menambah kesengsaraan di masyarakat.

Sejak dekade akhir ini, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga - RSUD Dr. Soetomo merupakan sentra yang banyak meneliti asal dan mekanisme respon imun pada tuberkulosa, yang nanti hasilnya akan sangat bermanfaat untuk menyempurnakan pendekatan imunologik pada penderita. Dalam memecahkan problem kepekaan uji serologik, dilakukan pendekatan yang pertama dengan mengamati perbedaan respon imunologik pada kelas dan subklas imunoglobulin; yang kedua dengan mengukur antibodi yang ditimbulkan oleh epitop antigen spesifik. Dengan ELISA dilakukan pengukuran kadar IgG, IgM dan IgA pada penderita tuberkulosa dan orang normal. Hasilnya menunjukkan bahwa perbedaan terbesar pada kadar IgG, kemudian IgA, sedang IgM tidak menunjukkan perbedaan. Walaupun pendekatan secara subklas imunoglobulin menunjukkan adanya perbedaan yang jelas, namun secara klinik masih sangat sering terjadi keadaan yang tumpang tindih.

Dalam kenyataan sistem imun tuberkulosa ada 2 bentuk yang sulit sekali untuk dipisahkan pada saat ini, yaitu bentuk respon imun yang protektif (Cell-mediated immunity = CMI) dan yang nekrotik (delayed hypersensitivity = DH). Komponen kedua bentuk respon imun ini diperankan oleh makrofag dan limfosit-T (sel-T CD4+ "helper" + & CD8+ "suppressor"), meskipun limfosit-B akan terlibat didalamnya. Sistem imun ini hanya bisa mengenal antigen bila antigen ini dipresentasikan dalam kaitannya dengan molekul Major Histocompatibility Complex (MHC) yang ada dipermukaan makrofag. Molekul klas I (HL A-A, B dan C) mempresentasikan antigen kepada sel-T CD8+ dan molekul klas II (HLA-DR, DP dan DQ) mempresentasikan antigen kepada sel-T CD4+. Jadi antigen dapat dikenal kembali pada respon imun berikutnya yang akan menampilkan hasil yang berbeda setiap individu. Perkembangan terakhir menyatakan bahwa molekul klas II mungkin menetapkan reaksi tuberculin dan kepekaan terhadap tuberkulosa. Sel-efektor yang diperlukan untuk mengawali reaksi DH termasuk diantaranya populasi sel-T CD4+.

Hubungan kedua populasi sel-T ini menetapkan expressi DH. Jelas reaksi aktivasi sel-T CD4+ dapat diatur dalam arti negatif (suppressif) oleh pengaruh-pengaruh dari kehadiran sel-T CD8+. Pernyataan ini telah dapat dilihat pada respon imun dari infeksi kuman lepra (*Mycobacterium leprae*), dan infeksi kuman ini dapat menyebabkan 2 kutub penyakit. Pada penderita lepromatous leprosy dapat ditunjukkan, baik in vivo maupun in vitro, tidak didapatkan sel-T yang reaktif terhadap *M.leprae*, tapi sebaliknya pada penderita tuberculoid leprosy dapat ditunjukkan bahwa sel-T yang reaktif tersebut mempunyai kadar yang tinggi dan

mampu secara efektif membersihkan kuman. Pada kasus lepromatous leprosy ini, mungkin sel-T yang reaktif terhadap *M.lepra* tidak ada, tapi kemungkinan lain hal ini diakibatkan adanya penekanan potensi sel-T yang reaktif terhadap *M.leprae*. Kenyataan membuktikan, bahwa alternatif yang terakhir ini yang dapat dibuktikan kebenarannya. Data ini mungkin akan menunjukkan gambaran klinik yang sering kita jumpai dan dikemudian hari akan menimbulkan konsep baru tentang tata-laksana penyakit ini. Bagaimana dalam penyakit tuberkulosa, sampai saat ini mekanisme imun penyakit ini masih sedikit diketahui. Penelitian kami (1980) telah menunjukkan bahwa imunopatologi penyakit tuberkulosa tidak serupa dengan penyakit lepra. Hasil penelitian kami yang lain telah menggambarkan bahwa respon imun penderita penyakit paru menunjukkan sangat kompleks. Banyak faktor atau komponen terlibat dalam respon imun: respon yang di-jembatani oleh sel dan humoral masing-masing dapat dikelompokkan tingkat spesifik dan non-spesifik. Penelitian melalui tes kulit tuberkulin dalam usaha mencari apakah bentuk respon CMI dan DH merupakan 2 bentuk yang berbeda. Data yang kami peroleh membangkitkan semangat untuk mencari jawaban pertanyaan yang penting dan mengesankan bahwa usaha kami sedang menuju kearah sasaran yang benar.

Test kulit tuberkulin yang positif dibaca pada 48 jam, itu ternyata disebabkan oleh sejumlah reaksi imun yang berbeda dalam arti kualitatif, sebagai contoh beberapa dan tidak semua dari individu yang reaksi 48 jam positif dapat menunjukkan reaksi berupa eritema, yang jelas terlihat 6-8 jam setelah suntikan. Reaksi ini terlibat lebih sering pada penderita tuberkulosa yang aktif dari pada orang sehat dengan reaksi 48 jam positif. Penelitian di Inggris hampir semua para staf di Rumah Sakit yang merawat para penderita tuberkulosa paru menunjukkan reaksi eritema 6-8 jam yang hebat; data ini kami konfirmasi pada para perawat Rumah Sakit di Surabaya, yang hampir semua menunjukkan reaksi hebat bila dibandingkan pada para penderita tuberkulosa sendiri, dan disamping itu para karyawan di lingkungan pabrik menunjukkan reaksi hanya ringan atau tidak ada reaksi walaupun semua individu tadi mempunyai reaksi tuberkulin pada 48 jam yang positif. Tes kulit dengan rentang ("range") antigen mycobacteria yang dilakukan sonikasi, telah menunjukkan reaksi 6-8 jam. Reaksi ini ternyata ditunjukkan secara selektif oleh antigen spesifik terhadap *M. tuberculosis*, sayangnya sifat alamiah molekul ini belum diketahui dan molekul antigen pada reaksi ini tidak perlu sama dengan molekul antigen yang menunjukkan reaksi 48 jam.

Dalam evaluasi tes kulit reaksi 48 jam dengan antigen beberapa species dari genus *Mycobacterium*, data memberikan kesan bahwa individu sehat yang telah respon terhadap antigen itu mampu menunjukkan respon terhadap antigen mycobacteria yang umum (common antigen) dan kemungkinan juga bisa bersamaan dengan antigen spesifik, sedangkan para penderita tuberkulosa sering mempunyai respon hanya terbatas pada antigen yang spesies-spesifik (*M. tuberculosis*).

Penemuan ini merupakan dorongan yang penting untuk meningkatkan pencarian antigen dari molekul yang dimiliki oleh semua spesies dari genus *mycobacteria* (common antigens) yang mampu menstimuli sistem imun kearah protektif. Jadi mekanisme imunologi yang tidak mengenal "antigen umum" (common antigens) mungkin memainkan peran inti dalam menetapkan para individu predisposisi terkena infeksi untuk berkembang menjadi penyakit (*mycobacteriosis*). Disamping itu faktor genetika tidak boleh diabaikan, karena penelitian kami faktor ini menunjukkan adanya perbedaan antara penderita dan orang sehat, walaupun kurang bermakna.

Bertumpu data tersebut dan kemajuan teknik menumbuhkan sel-T dalam perbenihan, maka clone dari sel-T spesifik terhadap antigen tertentu yang tunggal akan dapat ditentukan sifat-sifat dan jenisnya, sehingga dengan mudah menetapkan peran hubungan sel-T CD4+ dan CD8+ pada penyakit tuberculosa pada bentuk respon DH yang nekrotik ataukah CMI yang protektif. Penemuan ini akan membawa dampak timbulnya konsep baru dalam tindakan vaksinasi yang benar-benar melindungi generasi muda dan imunoterapi yang dapat mengaktifkan pengobatan penyakit tuberculosa yang mahal, membosankan, dan menyerap banyak tenaga.

Dinamika perubahan ekosistem akan membuat kelompok masyarakat golongan ekonomi lemah sering menemui kesulitan untuk menyesuaikan diri dan akan membawa dampak kegoncangan pada "immune surveillance" yang khronis dan tak ada ujung akhirnya. Jelas dalam permasalahan penyakit tuberculosa tergantung pada keberhasilan dalam pengolahan ekosistem makro dan mikro.

Hadirin yang terhormat,

Bagian terakhir pidato ini, saya akan menyinggung penyakit kanker (paru). Kita telah memaklumi bersama bahwa penyakit kanker merupakan penyakit yang masih mempunyai banyak permasalahan fundamental, yang mendasari terjadinya perubahan perilaku sel kanker (*cellular behaviour*). Perubahan dari sel normal kearah sel kanker akan menyangkut banyak permasalahan biomolekuler, baik yang menyangkut proses proliferasi, diferensiasi, maupun kemampuan khusus, yang memungkinkan sel kanker dapat menembus jaringan yang mengelilinginya, dan mampu menyebar dan tumbuh di kelenjar getah bening regional dan di organ yang jauh (*metastasis*). *Metastasis* ini terjadi secara selektif, terutama pada organ yang mempunyai kesesuaian dengan kebutuhan sel kanker, dan yang mempunyai siklus sel yang tinggi. Dalam perkembangan sel kanker akan menunjukkan penyimpangan sifat-sifat dasar, yang meliputi perubahan morfologik, sitokinetik, membran sel, metabolik, kepekaan terhadap terapi, dan perubahan ini bersifat heterogen. Semua perubahan ini disebabkan oleh adanya perubahan yang terjadi pada gen. Perubahan perilaku yang bersifat heterogen ini erat kaitannya dengan tingkat perkembangan

sel kanker, semakin lanjut perkembangan penyakit kanker, maka sel kanker yang ada didalamnya semakin heterogen. Heterogenitas sel kanker yang demikian akan menimbulkan masalah baik pada diagnostik maupun pada terapi, yang pada akhirnya akan sangat berpengaruh pada prognostik penyakit tersebut.

Untuk membahas penyakit kanker, hendaknya disadari perlunya pemahaman tingkat pendekatan, misalnya batasan sel kanker pada tingkat biomolekuler akan berbeda dengan batasan sel kanker maupun penyakit kanker pada tingkat klinik. Batasan sel kanker sekarang yang banyak dikenal sebenarnya berasal dari hasil pengamatan secara klinik, demikian halnya dengan terminologi karsinogen, yang diduga sebagai penyebab kanker. Dalam perkembangan ilmu dasar yang semakin pesat, penggunaan terminologi tersebut harus semakin hati-hati, dan masih banyak lagi hal yang tampaknya kontradiktif, tetapi setelah dikaji lebih mendalam ternyata perbedaan tersebut terjadi pada tingkat pendekatan.

Hadirin yang terhormat,

Perubahan ekosistem akan mengadakan interaksi dengan genetik sel inang (host), yang akan mendorong timbulnya 70-80% penyakit kanker pada manusia. Penyebab kanker masih belum jelas semuanya diketahui, sebagai contoh karsinogen yang ada dalam rokok dianggap penyebab utama dari kanker paru, namun demikian hanya 10 % dari mereka yang merokok lebih 40 bungkus per tahun, menderita kanker paru. Jadi 90% perokok tidak menderita kanker paru, dengan demikian diperkirakan ada faktor lain dan faktor genetika yang ikut memberikan saham resiko tinggi terhadap terjadinya kanker paru.

Kajian pada tingkat subseluler pada penderita kanker ternyata didapatkan adanya gen, yang peka terhadap perubahan kearah sel kanker, disebut oncogene, pada manusia gen demikian disebut protooncogen. Gen ini bila terkena rangsang akan menjadi aktif, dan sel yang mengandung protooncogen yang aktif ini disebut sel kanker. Patobiologi kanker perlu mendapatkan perhatian khusus agar dapat memahami perubahan sel normal menjadi sel kanker, karena itu perlu dikembangkan model penelitian dasar yang dapat menjawab pertanyaan dibawah ini :

1. Apakah pembawa ciri yang diekspresikan oleh sel kanker itu dikendalikan oleh gen spesifik di sel ?
2. Bagaimana terjadinya pengaktifan protooncogene dalam sel normal ?
3. Apakah protooncogene itu dikendalikan oleh gen pengatur ?.

Karsinogena yang telah banyak dibicarakan antara lain berupa sinar ultra violet, sinar-X, berbagai bahan kimia dan virus yang onkogenik, mampu meagaktifkan

protooncogene. Mekanisme pengaktifan protooncogen tersebut diperkirakan sekurang-kurangnya melibatkan 3 mekanisme dasar, yaitu :

1. **Oncogene amplification**, yang terjadi karena mekanisme pengendalian replikasi gen /pertumbuhan sel yang tidak terkontrol.
2. **Oncogene mutation**, merupakan mekanisme yang mampu menimbulkan paling sedikit perubahan nukleotida yang tunggal dalam oncogene, yang akan menyebabkan gen transcription yang abnormal meningkat. (Sebagai gambaran : Segmen DNA tunggal terdiri dari sekitar 5.000 nukleotida, sedangkan segmen DNA ini hanya merupakan seperjuta dari seluruh gen yang mengatur sel kanker).
3. **Gene (reciprocal) translocation**, merupakan mekanisme yang mampu memindahkan tempat gen secara timbal balik. Hal ini telah dibuktikan pada penelitian sitogenetik, gen yang tersusun pada deretan oncogene akan mudah mengakibatkan peningkatan oncogene transcription karena pengaruh dari luar (promotor).

Hadirin yang terhormat,

Selain mekanisme tersebut diatas, masih ada mekanisme yang berperan pada pengendalian ekspresi gen. Pengaruh mekanisme ini dapat dilacak pada sintesis protein dalam sel kanker. Mekanisme ini dapat menjelaskan fenomena heterogenitas fenotipik sel kanker dengan genome yang sama dan kenyataan ini ada yang menyebut teori epigenetik. Diantara protein-protein ini yang nantinya akan banyak dilacak sebagai petanda kanker (tumor marker). Sintesis molekul protein ini, dapat berupa:

1. **Polipeptida**, dengan rantai kecil yang menyebabkan proliferasi sel atau merangsang sintesis DNA (dalam proses replikasi);
2. **Ensim**, antara lain tyrosine kinase yang memungkinkan terjadi reaksi fosforisasi molekul-molekul seperti protein sitoskeletal, dan proses ini akan menyebabkan sel berkembang kearah fenotip ganas, sedangkan ensim kinase lain akan menampilkan protein membrane yang akan mengubah motilitas sel.
3. **Cellular growth factors dan reseptornya**, yang berguna untuk mempertahankan bentuk fenotip pada sel induk dengan melalui "autocrine stimulation" atau pada sel yang berdekatan didalam satu micro-environment dengan melalui "paracrine stimulation". Dengan demikian growth factor ini memungkinkan sekali untuk mengendalikan ekspresi protooncogene.

Pada tahun 1983 Land dkk. mengajukan hipotesis, bahwa dalam perubahan pertumbuhan sel normal kearah ganas, diperkirakan sekurang-kurangnya melibatkan 2 peristiwa pengendalian genetika, yaitu *myc* dan *ras oncogene*. Gen *myc* mengendalikan proliferasi sel, sedangkan gen *ras* mengendalikan bentuk dan motilitas sel. Pada tahun 1970 dilakukan percobaan dengan cara melakukan isolasi molekul DNA dari satu jenis sel diberikan ke sel penerima (*recipient cell*). Beberapa DNA itu akan menetap sebagai DNA dari genome sel penerima (*transfection*). Berdasarkan prosedur ini, digunakan untuk menjawab pertanyaan apakah fenotip sel kanker itu dibawa oleh DNA, maka DNA donor yang berasal dari tikus telah mengalami neoplasia yang disebabkan oleh bahan kimia 3-methyl-cholanthrene dipindahkan ke sel penerima tikus normal. Beberapa sel tumbuh di perbenihan dan menunjukkan sel yang mengalami perubahan kearah ganas. Dari penelitian ini kemungkinan dapat dibuat suatu analogi, bahwa metastasis itu dapat disebabkan selain oleh sel kanker lepas, juga oleh molekul DNA lepas, biasanya mengenai sel-sel dari organ yang mengadakan pembelahan dengan siklus tinggi seperti sumsum tulang, hati, otak dan paru.

Permasalahan karsinogenesis ternyata terletak pada inti kehidupan sel (*gen*), maka jelas kiranya bahwa cepat atau lambat perubahan ekosistem pada tingkat makro akan berdampak pada homeostasis ekosistem mikro. Perubahan ekosistem ini akan menyebabkan hilangnya homeostasis ekosistem mikro dimana sampai sekarang belum ditemukan teknik rekayasa genetika yang mampu menjinakkan ekspresi (*proto*)-*oncogen* tersebut.

Selanjutnya akan saya ketengahkan perihal sindroma para neoplasia, yang diderita oleh sekitar 10 % penderita kanker lanjut. Secara klinik, sindroma ini menunjukkan kumpulan berbagai gejala endokrinopati, gejala pada syaraf, sendi, jaringan lunak dan otot, kelainan pada kulit (*acanthosis nigricans*, *dermatomyositis*), perubahan pada darah dan pembuluhnya, dan gejala pada ginjal (*nephrotic syndrome*). Sindroma yang merupakan kumpulan gejala kompleks dari penderita kanker tersebut, sejauh ini mekanismenya belum dapat dijelaskan secara rinci. Perkembangan penelitian psikoneuroimunologi, tampaknya memberi harapan yang menggembirakan untuk mengungkap dasar-dasar mekanisme sindroma ini. Penelitian ini telah menemukan, bahwa respon imun penderita kanker dipengaruhi oleh kondisi kejiwaan seseorang, dan respon imun ini mampu merangsang produksi ACTH, endorfin, TSH, dan lain-lain. Demikian juga halnya dengan petanda kanker (*tumor marker*), walaupun telah banyak digunakan, namun sejauh ini belum ada yang bersifat spesifik untuk jenis kanker tertentu, karena itu untuk meningkatkan kespesifikan ini, perlu dianjurkan untuk melakukan pemeriksaan petanda kanker secara kombinasi. Misal pada kanker payudara, pemeriksaan petanda kanker kombinasi yang dianjurkan adalah CEA, CA 15.3, dan TPA.

Pemeriksaan kombinasi ini mempunyai sensitifitas diagnostik 0,90 dan spesifisitas diagnostik 0,89.

Hadirin yang terhormat,

Saya telah membicarakan penyakit asthma dari pandangan umum, penyakit tuberkulosa dan penyakit kanker yang sebenarnya merupakan penyakit yang ditimbulkan interaksi dalam lingkup ekosistem pada tingkat makro dan mikro dalam pengertian yang sangat luas, dan berakibat adanya gangguan homeostasis ekosistem dalam tubuh kita yang berupa kegoncangan yang reversible sampai irreversible. Dengan kemajuan ilmu dan teknologi langkah demi langkah, berbagai sistem yang ada dalam tubuh kita mulai dapat dihimpun dan dimengerti. Hal ini terutama diperlukan untuk langkah pencegahan, penanganan dan rehabilitasi.

Kian hari kemajuan ilmu, khususnya dengan kemajuan biomolekuler sel, semakin banyak membuka misteri yang memperkecil kesenjangan antara ilmu dan dunia empirik, baik di lingkungan mikro maupun makro. Demikian juga telah banyak terungkap, bahwa perubahan yang terjadi di lingkungan makro semakin jelas kaitannya dengan perubahan di lingkungan mikro. Semakin banyak bukti, bahwa semakin maju ilmu seseorang tanpa dilandasi akhlak yang mulia justru semakin banyak menimbulkan kerusakan, yang pada akhirnya merupakan sumber penderitaan manusia. Namun demikian betapa rumitnya untuk memahami kegoncangan ekosistem mikro itu dan kenyataan aspek sistem kultural (cultural system), serta sistem pendukung (supporting system), yang belum memadai maka alangkah bahagiannya bila kita segera menyadari itu semua, dan sepakat bersama untuk berusaha melestarikan ekosistem makro, yang merupakan citra pembangunan dewasa ini, sehingga dana yang terbatas ini dapat dialihkan untuk kesejahteraan masyarakat.

Hadirin yang terhormat,

Sebelum saya mengakhiri pidato pengukuhan saya, pertama-tama kami sekeluarga mengucapkan puji syukur kehadiran Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan karunia-Nya yang telah dilimpahkan kepada kami.

Pada kesempatan ini perkenankanlah kami sekeluarga menyampaikan rasa terima kasih kepada Pemerintah Republik Indonesia atas pengangkatan saya menjadi Guru Besar di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

Selanjutnya kami sekeluarga juga menyampaikan rasa terima kasih kepada:

Rektor Prof. dr. Soedarso Djojonegoro, Senat Universitas Airlangga, beserta para Guru Besar Universitas Airlangga yang telah bersedia menerima

kehadiran saya serta mempercayai saya memangku jabatan Guru Besar. Semoga kepercayaan ini dapat saya junjung tinggi dalam melaksanakan tugas saya.

Kami sekeuarga berterima kasih atas segala bantuan, memberikan kesempatan, dukungan beserta bimbingan atas terbentuknya prestasi yang saya peroleh sampai saat ini kepada:

Prof dr.Sitiawan Kartosoedirdjo, mantan Kepala sub-Bagian Ilmu Penyakit Paru serta co-promotor saya yang saya anggap seperti bapak saya sendiri, telah memberi kesempatan kepada saya mempelajari Ilmu Penyakit Paru, serta selalu memberikan "tugas" berupa pertanyaan kepada saya agar saya bersemangat mencari jawaban mengenai permasalahan-permasalahan Ilmu Penyakit Paru yang bersifat primer maupun sekunder. Hal ini tampak jelas bila kita mau meninjau gagasan beliau yang dituangkan pada pengukuhan ketika beliau menjabat Guru Besar yang telah menekankan agar kita harus waspada pada faktor lingkungan. Dengan alasan inilah saya memilih judul orasi ini sebagai bentuk rasa terima kasih kepada guru saya. Ternyata jawaban pertanyaan yang beliau inginkan, saya harus menempuh perjalanan yang melambung dan memberikan kesan menyimpang dari jalur paru, sehingga mengharuskan saya untuk banyak belajar tentang ilmu dasar, mulai dari alergi, kemudian imunologi dan sampai pada ilmu biomolekuler sel. Semoga ungkapan saya ini bisa berkenan dihati beliau, walaupun perjalanan yang saya tempuh masih jauh dari sempurna. Saya mohon doa restu.

Dekan Fakultas Kedokteran: mulai dari **Prof. dr. Rachmat Santoso** yang didampingi oleh sekretaris Dekan alm. **Prof. dr. Moh. Saleh**, dilanjutkan oleh **dr. H.S.M. Soeatmadji** yang telah memberikan restu kepada saya untuk belajar di Inggris dalam rangka mencapai gelar Doktor dan selanjutnya **Prof. dr. IGN. Gde Ranuh** yang telah memberi ijin melakukan penelitian lanjutan mengenai penyakit TBC dengan para sarjana Inggris serta mengusulkan saya untuk menjadi Guru Besar.

Direktur R.S. Dr. Soetomo : mulai dari **dr. Soejoto Martoatmodjo** dilanjutkan oleh **Prof.dr.Karjadi Wirjoatmodjo** yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas di R.S.Dr. Soetomo kepada saya untuk menekuni ilmu penyakit paru dan memberikan restu selama saya mengadakan penelitian diatas.

Mantan Kepala sub-Bagian Ilmu Penyakit Paru Fakultas Kedokteran/UPF Paru R.S.dr.Soetomo: **dr. Djoko Iman Santoso** yang selalu memberikan restu serta dorongan kepada saya untuk mencapai pendidikan akademik yang tertinggi.

Kepala Laboratorium Ilmu Penyakit Paru FK-UNAIR/UPF R.S.Dr Soetomo dr. Hood Alsagaff atas pengertian dan kerjasamanya selama saya bertugas dibawah pimpinan beliau dan memberi ijin kepada saya untuk memangku jabatan sebagai Pembantu Dekan I di Fakultas Pascasarjana UNAIR.

Seluruh Staf Pengajar, Asisten, para Karyawan, para Tenaga Para Medis beserta para Ibu Dharma Wanita di Lab. /UPF Ilmu Penyakit Paru yang telah memberikan pengertian dan kerjasama yang baik selama saya bertugas di tengah-tengah saudara semua. Tanpa dukungan dan kebaikan saudara akan sukar bagi saya untuk melaksanakan tugas sehari-hari dengan baik.

Dekan Faltas Pascasarjana: Prof. drg. R. Hartono (mantan) yang telah menerima saya sebagai peserta calon doktor, dan Prof. Dr. Soetarjadi yang telah menunjuk saya untuk dijadikan wakil beliau sebagai Pembantu Dekan I serta menuntun saya dengan sabar dalam melaksanakan tugas.

Prof Dr. Marsetio Donosepoetro selaku promotor program Doktor saya dan beliau selalu mendorong dalam menuntut ilmu dan mengembangkan profesi saya melalui ilmu dasar, juga beserta wakil beliau Prof Dr.dr.F.X.Budianto Suhadi, sebagai pimpinan Laboratorium Patologi Klinik beserta staf dalam rangka mendukung saya untuk penelitian diatas. Demikian juga kepada Prof dr. Asmino, mantan Kepala Laboratorium Radiologi, yang dilanjutkan oleh dr. Benny Huwae beserta staf dimana selalu membantu dan mendukung saya dalam penelitian tersebut.

dr. Suratman T Karim, Kepala Balai Pengobatan Penyakit Paru-Paru (BP4) Surabaya beserta staf yang telah membantu penelitian tersebut diatas sampai 4 x, semoga kerjasama ini akan terjalin terus untuk penelitian yang akan datang demi untuk menolong penderita tuberkulosa.

Almarhum dr. Biroum Noerjasin M.Sc. yang telah memberikan tuntunan pengertian dasar-dasar imunologi dan dorongan untuk mengetrapkan pengertian imunologi dalam klinik, sehingga saya dengan mudah menyesuaikan diri sewaktu saya belajar serta mengadakan penelitian di luar negeri. Seiring rasa hormat kami sekeluarga mendoakan semoga arwah beliau diterima disisi Tuhan YME untuk mendapatkan ketentraman di sisi-Nya.

Prof.Dr.dr. Karnen Baratawijaya, Kepala Sub-Bagian Alergi Imunologi Penyakit Dalam FK-UI Jakarta dan almarhum Dr. dr. Tjahja Indrajana (Jakarta) yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk mengenal pola dasar penanganan penyakit alergi pada akhir tahun 1976.

Prof Dr. Jack Pepys, selaku Direktur: *Department of Clinical Immunology, Cardiothoracic Institute, Brompton Hospital, University of London* yang pertama kali mau menerima usulan penelitian saya di London pada tanggal 24 Oktober 1978 dan selanjutnya beliau bersama Dr. J.M. Grange bersedia menuntun & membantu memecahkan rencana penelitian saya. Disamping itu beliau memberikan kesempatan kepada saya untuk mengikuti aktivitas di Institute tersebut.

Khususnya Dr.J.M.Grange, Direktur: *Department of Microbiology, Cardiothoracic Institute, University of London* beserta staf yang telah tekun sekali mendidik saya ilmu dasar imunologi selama saya belajar dengan beliau dan mencarikan dukungan dan mengadakan kerjasama dengan Institute lain di Inggris dan Eropa diluar Inggris untuk melaksanakan penelitian serta mengangkat hasil penelitian itu ke tingkat wawasan internasional.

British Council di Indonesia yang telah memberikan kepada saya beasiswa pada tahun 1979 dan 1982 untuk belajar di *Cardiothoracic Institute, Brompton Hospital, London University, London*.

Dr.G.Torrigiani, Dr.P.H.Lambert dan Dr.J.Louis, para pimpinan Imunologi di WHO Geneva, yang pada tanggal 1 September 1982 telah menerima saya untuk belajar imunologi di Swiss serta menggaris bawahi kebenaran rencana penelitian diatas.

Alm. Pastor E.v.Mensvoort, CM serta alm. Pastor R.v.Thiel, SJ yang telah mengetahui bakat saya serta mengarahkan pendidikan saya untuk meneruskan belajar di Perguruan Tinggi, semoga arwah beliau dapat ketentraman di Sorga.

Direktur Utama PINDA ASEN di Surabaya (sekarang PINDA ANEKA KIMIA): dibawah pimpinan bapak R. Soeprijadi dan diteruskan oleh bapak Ir Dwi Purwo Pangarso yang telah memberikan tempat bernaung bagi kami sekeluarga sejak tahun 1970 sampai 1987 dengan bekal manajemen praktis serta memberikan dukungan dalam proses saya mencari ilmu.

Bapak Djoewari sekeluarga yang telah melaksanakan kerjasama dalam mewujudkan sistem pendukung dalam proses gelar Doktor.

Para Bapak dan Saudara lainnya yang sulit saya sebut satu per satu termasuk para guru saya dari tingkat Sekolah Dasar, Sekolah Menengah Pertama & Atas, serta para dosen di Perguruan Tinggi yang telah mengajar dan membimbing saya untuk mencapai prestasi ini.

Kami sekeluarga mengucapkan terima kasih atas berlangsungnya upacara pengukuhan ini kepada:

Kepala Laboratorium Paru Fakultas Kedokteran/UPF Paru R.S. Dr.Sutomo dr. Hood Alsagaff yang memberi bantuan pelaksanaan upacara ini dengan mengerahkan para sejawat Staf, Asisten dan Karyawan serta Para Medis beserta para Ibu Dharma Wanita di Laboratorium Paru.

Dr. Rudhi Prasetya, S.H. Pembantu Dekan II dan Dr. drg Soetopo M.Sc, Pembantu Dekan III berserta staf yang telah mengorbankan waktu dan tenaga untuk membantu melaksanakan upacara ini.

Dekan Fakultas Ekonomi berserta Staf atas kesediaannya memberi tempat di Aula Fakultas Ekonomi untuk melangsungkan upacara syukuran saya.

Dalam kesempatan yang berbahagia ini dengan penuh rasa hormat saya mengucapkan terima kasih yang tak terhingga kepada:

Ayah dan Ibu saya bapak Karmaeni dan ibu R.A. Soehartuti yang sangat berperan dalam membentuk pola dasar kehidupan dan kepribadian saya; hanya karena anugerah Tuhan YME, beliau berdua pada saat ini masih dapat menyaksikan putranya menyampaikan orasi ini.

Isteriku yang tercinta Maria Immaculata Soebekti dan tiga anakku :

Albertus Agung, Angela Mayasari serta Emanuel Gunawan Kardjito, yang telah banyak memberikan arti yang tidak ternilai dalam proses kehidupan saya ini, dan atas pengorbanan mereka semua ; khususnya cobaan berupa penyakit yang diderita oleh Agung telah menantang saya mencari jawaban, sehingga dapat mewujudkan gelar Doktor. Disini saya sisipkan nasihat untuk anak-anak saya sbb.:

pertama : didalam proses kehidupan janganlah engkau mengabaikan budipekerti luhur karena ini membawa makna universal dalam arti kehidupan untuk setiap langkah memasuki sistem kehidupan yang kau hadapi sesuai dengan talenta yang ada padamu, dan

kedua : Kau adalah orang kaya dalam waktu, himbauan ayah jangan kauhamburkan kekayaanmu itu agar kamu dapat mewujudkan karya yang berwujud serta berkualitas baik dalam kehidupan ini.

Hadirin yang terhormat,

Banyak terima kasih atas kesabaran serta perhatian para hadirin semua dalam mengikuti orasi saya pada pagi ini, semoga Tuhan YME memberkati kita semua untuk karya-karya kita khusus dalam melestarikan ekosistem makro ini.

*



DAFTAR RIWAYAT HIDUP

Nama : Thomas V.M. Kardjito
Tanggal & tempat lahir : Nganjuk, 16 Juli 1938.
Agama : Roma Katholik
Pangkat, jabatan, golongan : Pembina Utama/Guru Besar Madya/IVc
Tempat kerja : Laboratorium Paru FK-UNAIR, dan
Fakultas Pasca Sarjana UNAIR.

Nomer induk pegawai : 130261514

Status perkawinan : Isteri : Maria Immaculata Soebekti
Anak 3 orang:
1. Albertus Agung Kardjito,
2. Angela Mayasari Kardjito,
3. Emauel Gunawan Kardjito.

Pendidikan Dasar :
- SD Negeri Tulung-Agung, lulus 1951,
- SMP Dhoho dilanjutkan SMP Katholik di Kediri, lulus 1955,
- SMA Kolese de Britto di Yogyakarta, lulus 1958.

Pendidikan Sarjana :
- S 1 : FK-UNAIR, lulus Januari 1966.
- Sp-1 : Ilmu Penyakit Paru FK-UNAIR, April 1971.
- S3 : Ilmu Kesehatan F.Pascasajana-UNAIR, lulus 1983.

Pendidikan tambahan :
- Pendidikan Alergi-Imunologi FK-UI di Jakarta, 1977.
- Kursus Penyakit Paru di Cardiothoracic Institute, London University, di London, Oktober 1979.
- Kursus Alergi Klinik, di Cardiothoracic Institute, London University di London, September 1982.

- ADLN - Perpustakaan Universitas Airlangga
- Kursus Imunologi Lanjut Penyakit Infeksi, WHO Geneva/Lausanne, di Swiss, September 1982.
- Kegiatan Penelitian di Cardiothoracic Institute, Brompton Hospital-London :
 - pertama selama 6 bulan, 1979, dan
 - kedua selama 3 bulan, 1982.
- Kegiatan Penelitian Bersama dengan Ninewells Hospital, Dundee University yang berlangsung di Surabaya pada 1984 dan 1986.

Riwayat Pekerjaan :

Kepangkatan :

- 1 Juni 1965 : Assiten Ahli, F-II
 - 1 Januari 1968 : Asisten Ahli madya, IIIb
 - 1 Oktober 1972 : Lektor Muda, IIIc
 - 1 April 1975 : Lektor Madya, IIIId
 - 1 April 1977 : Lektor, IVa
 - 1 April 1980 : Lektor Kepala, IVb
 - 1 Oktober 1982 : Lektor Kepala, IVc
 - 1 April 1988 : Guru Besar Madya, IVc
- Kep.Men. P&K No.:14596/A2.IV.1/C/1991

Jabatan :

- 1969 - 1976 : Sekretaris pada kurikulum mahasiswa Bagian Penyakit Dalam.
- 1971 - 1976 : Sekretaris pada pendidikan calon Dokter Ahli Penyakit Dalam.
- 1971 - 1976 : Ketua pada Pendidikan calon Dokter Ahli Penyakit Paru.
- 1977 - 1986 : Biro Pascasarjana Ilmu Penyakit Dalam (anggota).
- 1971 - sekarang : Biro Pascasarjana Ilmu Penyakit Paru (anggota)
- 1977 - 1986 : Kepala Poliklinik UPF Paru R.S. Dr. Soetomo

- ADLN - Perpustakaan Universitas Airlangga UPF Paru R.S. Dr. Soetomo.
- 1988 - 1990 : Supervisor Ruang Paru Perempuan R.S. Dr. Soetomo.
- 1989 - sekarang: Ketua Biro Penelitian Lab. Ilmu Penyakit Paru
- 1990 - sekarang: Pembantu Dekan I Fakultas Pascasarjana Unair.

Keanggotaan Perkumpulan Profesi :

- Ikatan Dokter Indonesia, mulai tahun 1966.
- Perkumpulan Ahli Penyakit Dalam Indonesia, mulai 1971.
- Ikatan Dokter Paru Indonesia, mulai 1976.
- Perhimpunan Alergi Imunologi Indonesia, mulai 1981.
- Perhimpunan Onkologi Indonesia, mulai 1989.

Karya ilmiah:

Nasional:

sebagai author:

1. Penilaian reaksi tuberculin pada penderita penyakit paru. Simposium tuberculosa Masa Kini, Surabaya 1978.
2. Rokok dan Paru. Ceramah ilmiah Hari Kesehatan Dunia ke 32, Surabaya 1980.
3. Immunologi Dasar dari Paru. Kongres Ikatan Dokter Paru ke II, Surabaya 1980.
4. Kanker Paru. Dalam "Professional Education Cancer", editor Unit Onkologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, penerbit Airlangga University Press, 1981.
5. Aspek Immunologi Paru. Kursus Immunologi Dasar, di Fakultas Kedokteran Universitas Pejajaran, Bandung, 1982.

6. Test Sensitisasi Dinitrochlorobenzene (DNCB) dan test "recall-antigen PPD" pada penderita Kanker Paru. Kongres Persatuan Penyakit Dalam ke V, Semarang 1981.
7. Corticosteroid dan Penyakit Paru karena Reaksi imunologik. Simposium penggunaan kortikosteroid pada penyakit paru, Surabaya, 1981.
8. Test kulit dan Desensitisasi. Simposium Asthma, Surabaya, 1983.
9. Imunologi Tumor. Ceramah Penyegar Dokter Ahli Penyakit THT, Surabaya 1988.
10. Biomolekuler sel Kanker. Seminar Kanker, Surabaya, 1989.
11. Pathogenesis Asthma. Temu Ilmiah "Pengendalian dini penyakit asma, Surabaya 1989.
12. Epidemiologi Penyakit Paru Obstruktif Menahun. Simposium dan Kursus PPOM. Surabaya 1991.

sebagai co-author:

1. Pneumothorax. Simposium Kedokteran Darurat, Surabaya, 1978.
2. Reaksi kulit terhadap PPD dan Alt tuberculin pada penderita penderita tuberculosa paru. simposium Tuberculosa masa kini, Surabaya 1978.
3. Kadar C3 dan C4 pada penderita Diabetes Mellitus, Kongres Persatuan Ahli Penyakit Dalam ke V, Semarang, 1981.
4. Kasus kortikosteroid dependent pada penderita asthma bronchiale. Simposium Penggunaan Corticosteroid pada Penyakit Paru, Surabaya 1981.
5. Nyeri dada. Simposium Nyeri Dada. Surabaya, 1982.

Internasional :

sebagai author :

1. Kardjito T. and Grange JM. Immunological and clinical features of pulmonary tuberculosis in East Java. Tubercle 1980;61:231.

2. Kardjito T., Grange JM and Donosoepoetro M. The Mantoux test in tuberculosis: Correlations between the diameters of the dermal responses and serum protein levels. *Tubercle* 1981;62:31.
3. Kardjito T, Handoyo I, Grange JM, Diagnosis of active tuberculosis by immunological methods. I. The effect of tuberculin reactivity and previous BCG vaccination on the antibody levels determined by ELISA. *Tubercle* 1982; 63 : 269
4. Kardjito T and Grange JM. Diagnosis of active tuberculosis by immunological methods: 2. Qualitative differences in the dermal responses to tuberculosis in patients with active pulmonary disease and healthy tuberculin-positive individuals. *Tubercle* 1982;63:275.
5. Kardjito T. Immunology of tuberculosis: Humoral response and other serological changes in human pulmonary tuberculosis. A thesis submitted for the degree of DOCTOR in Medical science, Medical School, University of Airlangga, in Surabaya 1983.
6. Kardjito T, Ediyanto SP, Grange JM. Serum phosphorus levels in tuberculosis. *Postgraduate Medical Journal* 1984;60:14.
7. Kardjito T, Grange JM, A clinical evaluation of the diagnostic usefulness of an early dermal reaction to tuberculin : a failure to distinguish between tuberculosis and other respiratory disease. *Tubercle* 1985;66:129.
8. Kardjito T, Beck JS, Grange JM, Stanford JL. A comparison of the responsiveness to four new tuberculins among Indonesian patients with pulmonary tuberculosis and healthy subjects. *Euro J Respir Dis* 1986; 69 : 142.
9. Kardjito T. Immunology in smear positive pulmonary tuberculosis: Humoral and cellular aspects. The 2nd National Congress of Indonesian Society of Allergy and Immunology and The 1st Asian Pasific Symposium on Allergy and Immunology, Denpasar 1989.
10. Kardjito T. Immunology in pulmonary tuberculosis. The 2nd National Congress of Indonesian Society of Allergy and Immunology and The 1st Asian Pacific Symposium on Allergy and Immunology, Denpasar 1989.
11. Kardjito T, Grange JM and Swanson Beck J. Cooperative Studies on Tuberculosis at Airlangga University, Suranabaya, Indonesia. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology* 1990;8:141.

12. Kardjito T. The immunology of tuberculosis: immunodiagnosis. Joint International Congress 2nd Asian Pacific Society of Respiriology and 5th Indonesian Association of Pulmonologist, Bali 1990.
13. Kardjito T. Tuberculin reaction at 6 - 8 hour. Joint International Congress 2nd Asian Pacific Society of Respiriology and 5th Indonesian Association of Pulmonologist. Bali 1990.
14. Kardjito T. Tuberculin reaction at 48 hour. Joint International Congress 2nd Asian Pacific Society of Respiriology and 5th Indonesian Association of Pulmonologist, Bali 1990.

sebagai co-authors :

1. Beck JS, Morley SM, Gibbs JH, Potts RC, Ilias MI, Kardjito T, Grange JM, Staford JL, Brown RA, The cellular response of tuberculosis and leprosy patients and of healthy controls in skintests to new tuberculin. *Clin Exp Immunol* 1986;64:484.
2. Beck JS, Gibbs JH, Potts RC, Jawad ES, Kardjito T, Spence VA, Grange JM. The relation between cutaneous blood flow and cell content in the tuberculin reaction. *Scand Immunol* 1989;29:33.
3. Beck JS, Gibbs JH, Potts RC, Kardjito T, Grange JM, Jawad ES, Spence VA. Histometric studies on biopsies of tuberculin skin tests showing evidence of ischaemia and necrosis. *J. Pathol* 1989 (in press).
4. Beck JS, Potts, RC, Kardjito T, Grange JM. T4 lymphopenia in patients with active pulmonary tuberculosis. *Clin Exp Immunol* 1985;60:49.
5. Beck JS, Morley SM, Lowe JG, Brown RA, Grange JM, Gibbs JH, Potts RC, Kardjito T, Diversity of migration of CD4 and CD8 lymphocytes in different microanatomical compartments of the skin in the tuberculin reaction in man. *Br J Exp Pathol* 1988; 69 : 771.
6. Bothamley GH, Beck JS, Schreuder GMT, D'Amario J, de Varries RRP, Kardjito T, Ivanyi J. Association of tuberculosis and M. tuberculosis-specific antibody levels with HLA. *J Infect Dis* 1989;159:549.
7. Bothamley G, Beck JS, Agusni I, Ilias MI, Kardjito T, Grange JM, Ivanyi J. Antibodies to Mycobacterium tuberculosis in leprosy. *Lancet* 1987;I:1098 (letter).

8. Caplin M, Grange JM, Morley SM, Brown RA, Kemp M, Gibson JA, Kardjito T, Hoepfner V, Beck JS. Relation ship between radio logical classification and the serological and haematological features of untreated pulmonary tuberculosis in Indonesia. *Tubercle* 1989;70:103.
9. Grange JM, Gibson J, Batty A, Kardjito T. The specificity of the humoral immune response in tuberculosis. *Tubercle* 1980; 61:153.
10. Grange JM, Gibson J, Nassau E, Kardjito T. Enzyme linked immunosor-bent assay (ELISA) : a study of antibodies to Myco-bacterium tuberculosis, sarcoidosis and Crohn's disease. *Tubercle* 1980;61:145.
11. Grange JM, Kardjito T, Serological tests for tuberculosis : can the problem of low specificity be overcome ? *Indian Jour nal of Diseases of the Chest* 1982;24:108.
12. Grange JM, Beck JS, Harper EI, Kardjito T, Stanford JL. The effect of exposure of hospital employees to patients with tuberculosis on dermal reactivity to four new tuberculins. *Tubercle* 1986;67:109.
14. Grange JM, Kadjito T, Regional variations in serum immunoglobulin levels in South East Asia. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1984;77:187.
15. Grange JM, Davies PDO, Brown RC, Woodhead JS, Kardjito T. A study of vitamin D levels in Indonesia patients with untreated pulponary tuber-culosis. *Tubercle* 1985;66:187.
16. Grange JM, Kardjito T, Setiobudi LA. study of acute- phase reactant proteins in Indonesia patients with pulmonary tuber culosis. *Tubercle* 1984;65:23.
17. Grange JM, Kardjito T, Beck JS, Ebeid O, Kohler W, Prokop O. hap-toglobulin : an immunoregulatory role in tuberculosis ? *Tubercle* 1985;66:41.
18. Grange JM, Mitchell DN, Kemp M, Kardjito T. Serum angiotensin- con-verting enzyme and delayed hypersensitivity in pulmonary tuberculosis, *Tubercle* 1984;65:117.
19. Gibson J,Grange JM, Beck JS, Kardjito T, Specific antibody in the subclass-es of immunoglobulin G in patients with smear positive pulmonary tuber-culosis. *Eur J Respir Dis* 1987;70:29.

20. Gibson J, Grange JM, Beck JS, Kardjito T, An association between Kml immunoglobulin allotype and pulmonary tuberculosis in Indonesia. *Experimental and Clinical Immunogenetics* 1987;4: 129.
21. Hoepfner VH, Jackett P, Beck JS, Kardjito T, Grange JM, Ivanyi I. Appraisal of the monoclonal antibody based competition test for the serology of tuberculosis in Indonesia. *Serodiagnosis and Immunotherapy* 1987;1:69.
22. Mauch H, Fischer W, Grange JM, Kardjito T. The serodiagnosis of tuberculosis : a comparison of an enzyme linked immunosorbent assay and a solid- phase radio immunoassay. *Zentralblatt fur Bakteriologie, Parasitenkunde, Infektion-skrankheiten und Hygiene I. Orig. A* 1988;267:357.
23. Morley SM, Beck JS, Grange JM, Brown RA, Kardjito T, The method of preparation of an antigen may influence the cellular reaction to it in skin tests for delayed hypersensitivity : comparison between responses to two different reagents prepared from *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Exp Immunol* 1988: 69:584.
24. Morley SM, Beck JS, Brown RA, Grange JM, Kardjito T, Occupational exposure to *Mycobacterium tuberculosis* and cytology of response to skin testing with New-tuberculin. *Scand Immunol*, 1989;29:33.
25. Yong AJ, Grange JM, Tee RD, Beck JS, Bothamley GH, Kemery DM, Kardjito T, Total and anti-mycobacterial IgE levels in serum from patients with tuberculosis and leprosy. *Tubercle* 1989; 70: 273.

KEPUSTAKAAN

Beck JS, Morley SM, Gibbs JH, Potts RC, Ilias MI, Kardjito T, Grange JM, Stafford JL, Brown RA, Teh cellular response of tuberculosis and leprosy patients and of healthy controls in skintests to new tuberculin. *Clin Exp Immunol* 1986; 64 : 484- 94.

Beck JS, Gibbs JH, Potts RC, Jawad ES, Kardjito T, Spence VA, Grange JM. The relation between cutaneous blood flow and cell content in the tuberculin reaction. *Scand Immunol* 1989; 33 - 9.

- Beck JS, Gibbs JH, Potts RC, Kardjito T, Grange JM, Jawad ES, Spence VA. Histometric studies on biopsies of tuberculin skin tests showing evidence of ischaemia and necrosis. *J. Pathol* 1989; 29 : 23.
- Beck JS, Morley SM, Lowe JG, Brown RA, Grange JM, Gibbs JH, Potts RC, Kardjito T. Diversity of migration of CD4 and CD8 lymphocytes in different microanatomical compartments of the skin in the tuberculin reaction in man. *Br J Exp Pathol* 1988; 69 : 771 - 80.
- Bothamley GH, Beck JS, Schreuder GMT, D'Amato J, de Vries RRP, Kardjito T, Ivanyi J. Association of tuberculosis and M. tuberculosis- specific antibody levels with HLA. *J Infect Dis* 1989 ; 159 : 549 - 55.
- Bierman CW and Lee TH. Allergic inflammatory mediators and bronchial-hyperresponsiveness I & II. In *Immunology and Allergy Clinics of North America* published by WB. Saunders Comp. 1990; 10: No.283.
- Darnell J, Lodish H and Baltimore (editor). *Cancer*. In *molecular Cell Biology*. Scientific American Books, 1986; p 1035-1080.
- El Ansary EH, Grange JM. qualitative differences in tuberculin reactivity in patients with tuberculosis, occupational contacts and non contacts. *Tubercle* 1984; 65 : 191-
- Fidler IJ. and Hart IR. Principles of Cancer: Cancer Metastasis, in *Cancer*, 2nd ed. Edited by VT DeVita Jr, S. Hellman and SA. Rosenberg. 1985; 113-124.
- Fisher RJ, Bader JP. and Papas TS. Oncogenes and Mitogenic Signal Pathway. In *Important advances in Oncology 1989*. Published by JB Lippincott Comp. 1989; p 3-27.
- Fry RJM. Principle of Cancer Biology: Physical Carcinogenesis. In *Cancer*. Edited by VT deVita JR, S Hillman and SA Rosenberg. 1985; p.101-112.9
- Franks LM, and Teich NM. Introduction to the Cellular and Molecular Biology of Cancer. Oxford University Press, Oxford-N.Y, Tokyo, 1986.
- Frei E. Pathobiology in Cancer. In *Scientific American Medicine*. Edited by E. Rubenstein and DD. Federman. Scientific American, Inc., N.Y. 1988.
- Grange JM, Gibson J, Batty A, Kardjito T. The specificity of the humoral immune response in tuberculosis. *Tubercle* 1980; 61 : 153- 6.

Grange JM, Beck JS, Harper EI, Kardjito T, Stanford JL. The effect of exposure of hospital employees to patients with tuberculosis on dermal reactivity to four new tuberculins. *Tubercle* 1986; 67 : 109- 18.

Gibson J, Grange JM, Beck JS, Kardjito T, Specific antibody in the subclasses of immunoglobulin G in patients with smear positive pulmonary tuberculosis. *Eur J Respir Dis* 1987; 70 : 29 - 34.

Gibson J, Grange JM, Beck JS, Kardjito T, An association between Kml immunoglobulin allotype and pulmonary tuberculosis in Indonesia. *Experimental and Clinical Immunogenetics* 1987; 4 : 129 - 35.

Hoepfner VH, Jackett P, Beck JS, Kardjito T, Grange JM, Ivanyi I. Appraisal of the monoclonal antibody based competition test for the serology of tuberculosis in Indonesia. *Serodiagnosis and Immunotherapy* 1987; 1 : 69-77.

Holyoke ED and Mittelman. *Tumor Biology*. In *Tumor Markers and Tumor-Associated Antigens*. Edited by BC. Ghosh and L.Ghosh, McGraw-Hill Book Co, NY. 1987.

Kardjito T, Grange JM, A clinical evaluation of the diagnostic usefulness of an early dermal reaction to tuberculin : a failure to distinguish between tuberculosis and other respiratory disease. *Tubercle* 1985; 66 : 129- 32.

Kardjito T, Grange JM. Immunological and clinical features of pulmonary tuberculosis in East Java. *Tubercle* 1980; 61 : 231 - 8.

Kardjito T, Beck JS, Grange JM, Stanford JL. A comparison of the responsiveness to four new tuberculins among Indonesian patients with pulmonary tuberculosis and healthy subjects. *Euro J Respir Dis* 1986; 69 : 142 - 5.

Kay AB. *The allergy Basic of Asthma*, in *Bailliere's Clinical Immunology and Allergy* Publed by Bailliere Tindall-London-Toronto. 1988; 8 : No.1.

Mauch H, Fischer W, Grange JM, Kardjito T. The serodiagnosis of tuberculosis : a comparison of an enzyme linked immunosorbent assay and a solid-phase radioimmunoassay. *Zentralblatt fur Bakteriologie, Parasitenkunde, Infektionskrankheiten und Hygiene I. Orig. A* 1988; 267 : 357 - 62.

Morley SM, Beck JS, Grange JM, Brown RA, Kardjito T, The method of preparation of an antigen may influence the cellular reaction to it in skin tests for delayed hypersensitivity : comparison between responses to two different

reagents prepared from *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Exp Immunol* 1988 ; 69 : 584- 94.

Morley SM, Beck JS, Brown RA, Grange JM, Kardjito T, Occupational exposure to *Mycobacterium tuberculosis* and cytology of response to skin testing with New-tuberculin reaction. *Scand Immunol*, 1989, 29 : 33 -

Nicolson, GL. Properties of Metastatic Tumor Cells and the Generation of Tumor Phenotypic Diversity. In *Cancer in the Neck Evaluation and Treatment*, edited by DL. Larson, AJ. Ballantyne and OM. Guillamondegui, McMillan Publishing Comp. NY. 1986; p 3-24.

Pardede AB. Principle of Cancer Biology: Biochemistry and Cell Biology in Cancer. 2th ed. Edited by VT DeVita Jr, S. Hellman and SA. Rosenberg, 1985; p 3-22

Pitot HC. Principle of Cancer Biology: Chemical Carcinogenesis, in *Cancer* 2th ed. Edited by VT. DeVita Jr, S. Hellman and SA. Rosenberg, 1985; p 79-100.

Putra, ST. Pola Imunopatologik Kelenjar Getah Bening Regional sebagai Prognosticator Kanker Payudara. Disertasi, Universitas Airlangga, 1990.

Putra, ST. Patobiologi Kanker. Tim Penanggulangan Kanker RSUD dr.Soetomo, 1991.

Putra, ST. Pengaruh Stres pada Kanker. 1991 (in press).

Robbin, S.L, Kumar, V. Basic Pathology. Fourth edition, W.B.Saunders Company, Tokyo, 1987.

Rowley JD. Principle of Cancer Biology: Chemical Carcinogenesis, in *Cancer*, 2th ed. Edited by VT. DeVita Jr, S. Hellman and SA. Rosenberg. 1985; p 68-78.

Sunarko, S, Putra, ST. Homeostasis, Immune Surveillance dan Kanker. *Media IDI*, vol 16, 2, 17 Mei 1991.

Stanford JL, Rook GAW. Environmental mycobacteria and immunization with BCG. In *Medical Microbiology*, vol. pp. 43 - 69. Eas. Easmon CSF, Jeljaszewic J, eds. New York : Academic press, 1983.

Samuel NM, Grange JM, Samuel S, Lucas S, Owilli OM, Adalla S, Leigh IM, Navarrette C. A study of the effects of intradermal administration of gamma interferon in lepromatous leprosy, *Lepr Rev* 1987; 58 : 389 - 400.

Sporn MB, Roberts AB, and Driscoll. Growth factor and Differentiation, in Cancer. 2nd ed. Edited by VT de Vita Jr, S. Hellman and SA. Rosenberg, 1985; p-49-65.

Stobo JD. Lymphocytes, in Basic & Clinical Immunology, 6th ed. Edited by DP.Stites, JB Stobo and J Vivian Wells. Publ. by Prentice-Hall International, Inc 1990, p 65-81.

Vande Woude GF, and Gilden RF. Principle of Cancer Biology: Molecular Biology. In Cancer. Edited by VT. DeVita S. Hellman and SA. Rosenberg, Lippincott, 1985; p 23-47.

Weiberg, RA. Oncogenes and The Mechanisms Carcinogenesis. In Scientific American Medicine. Edited by E. Renstein, and DD.Federman. Scientific American, Inc. NY. 1987.

Yong AJ, Grange JM, Tee RD, Beck JS, Bothamley GH, Kemery DM, Kardjito T, Total and anti-mycobacterial IgE levels in serum from patients with tuberculosis and leprosy. Tubercle. 1989; 70 : 273.

