

HEPATITIS VIRUS B DAN UPAYA-UPAYA PENANGGULANGANNYA

Pidato Pengukuhan

diucapkan pada peresmian penerimaan jabatan Guru Besar
dalam mata pelajaran Ilmu Penyakit Dalam
pada Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
di Surabaya pada hari Sabtu, tanggal 25 Februari 1989

oleh :

R. Soemarto

FK
KFA
PG-72/10
Soe
H

Yang terhormat

Saudara Ketua dan Anggota Dewan Penyantun

Saudara Rektor Universitas Airlangga

Saudara-saudara Guru Besar, Lektor Kepala,

Lektor dan Para Asisten,

Para Teman Sejawat,

Para Mahasiswa,

Hadirin yang saya muliakan,

Assalamu'alaikum Warahmatullahi-wabarakatuh,

Pada kesempatan yang berbahagia ini perkenankanlah saya terlebih dahulu memanjatkan puji syukur ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa yang telah melimpahkan rahmat dan karuniaNya kepada kita semua, sehingga kita semua dapat hadir di Ruang Aula Fakultas Kedokteran ini untuk menyaksikan Upacara Pengukuhan pagi hari ini dalam keadaan sehat dan sentausa.

Hadirin yang saya muliakan,

Nama **Hepatitis Virus** seringkali dipakai untuk menyatakan suatu kelompok penyakit yang secara klinis serupa, tetapi berbeda dalam etiologi dan epidemiologinya.

Dua di antaranya yaitu **Hepatitis A** (dulu dinamakan Hepatitis Infeksiosa) dan **Hepatitis B** (dulu dinamakan Hepatitis Serum) telah dikenali sebagai penyakit berbeda sejak tahun 1940-an dan dapat di diagnosis dengan tes serologik spesifik. Yang ke tiga, yang kini dikenal dengan nama **Hepatitis Non-A Non-B**, diduga disebabkan oleh paling sedikit dua virus yang berbeda dan belum dapat dideteksi dengan tes-tes serologik yang spesifik, sehingga diagnosis ditegakkan *per exclusionum*. Penyakit ini banyak didapatkan sebagai hepatitis pasca transfusi pada orang dewasa. Hepatitis yang ke empat, **Hepatitis Delta**, kini dikenal sebagai infeksi yang didapatkan bersamaan dengan hepatitis B akut atau sebagai superinfeksi pada seorang pengidap (*camier*) virus B.

Hadirin yang saya muliakan,

Baru lebih kurang dua puluh lima tahun kemudian, yaitu pada tahun 1965, *Blumberg* melaporkan penemuan suatu antigen pada seorang aborigin Australia, yang kemudian diberinya nama *Australia Antigen* (Au-Ag). Pada penelitian-penelitian lebih lanjut ternyata bahwa Au-Ag ini berhubungan dengan hepatitis B, dan karena itu juga disebut *Hepatitis Associated Antigen* (HAA). Kelak akan nyata bahwa antigen ini adalah bagian permukaan atau pembungkus virus hepatitis B, yang secara lengkap terdiri dari partikel bulat ber dinding rangkap, berukuran 42 nm dan dinamakan juga partikel dari *Dane*, oleh karena pertama kali dilaporkan oleh *Dane* pada tahun 1970. Dinding rangkap yang merupakan pembungkus virus dapat ditemukan dalam keadaan lepas berupa suatu partikel bulat dengan ukuran 22 nm atau partikel bulat lonjong dengan diameter 22 nm dan panjang antara 50-250 nm. Pembungkus luar dari virus hepatitis B ini disebut *Hepatitis B surface Antigen* (HBsAg), sedangkan inti virus atau nukleokapsid mengandung *Hepatitis B core Antigen* (HBcAg). Di dalam nukleokapsid juga didapatkan molekul-molekul DNA dengan rantai ganda dan suatu enzim yang disebut polimerase DNA. Unsur lainnya yang terdapat dalam nukleokapsid ialah *Hepatitis B e Antigen* (HBeAg), suatu antigen yang ditemukan oleh *Magnius* dan *Espmark* pada tahun 1972, atau setahun setelah *Almeida* memperkenalkan HBcAg (1971).

Pembungkus luar dari virus hepatitis B (VHB) terdiri dari hanya HBsAg, tanpa HBcAg atau DNA, dan jumlahnya jauh lebih banyak daripada partikel *Dane*. HBsAg mengandung determinan kelompok a, dan determinan subtipe d, y, w, atau r. Jenis determinan mempunyai arti epidemiologik dalam arti bahwa di suatu daerah tertentu didapatkan terutama determinan tertentu, yang berbeda dari yang didapatkan di daerah lain. Subtipe ayw misalnya, banyak didapatkan di sekitar Laut Tengah, Afrika, dan Timur Tengah. Subtipe adr terutama didapatkan di Tiongkok Utara, Korea, Jepang, Birma, Muangthai, dan Malaysia. Di Indonesia banyak didapatkan subtipe adw, seperti juga di Filipina, Taiwan, Tiongkok Selatan, dan Okinawa. Dari segi imunologik, adanya determinan kelompok a pada semua subtipe, memberikan daya antigenik yang dapat menimbulkan kekebalan silang.

HBsAg mengandung tiga macam protein, yaitu *major protein*, *middle protein*, dan *large protein*. Pembentukan dari *major protein* dikendalikan oleh gen S di nukleokapsid, dan terdiri atas 226 asam amino. *Middle protein* adalah *major protein* ditambah 55 asam amino, yang pembentukannya dikendalikan oleh gen daerah pre-S2. *Large protein* adalah *middle protein* ditambah sejumlah asam amino yang dikendalikan oleh gen pre-S1. Banyaknya asam amino pre-S1 ini bervariasi, dan pada subtipe ad misalnya berjumlah 400. Pada penelitian lebih lanjut didapatkan bahwa protein pre-S2 mempunyai peran yang relatif lebih penting, oleh karena mempunyai daya imunogenik tertinggi. Selain itu pada rantai asam amino protein pre-S2 ini juga didapatkan reseptor dari polimer albumin serum

amino protein pre-S2 ini juga didapatkan reseptor dari polimer albumin serum manusia (*pHSA receptor*). Melalui reseptor yang sama pada permukaan sel hati, dengan perantaraan polimer albumin, diduga virus hepatitis B memperoleh kontak dengan sel hati.

Inti virus atau nukleokapsid mengandung *genome* yang berupa DNA dengan rangkaian ganda, yang terdiri dari cabang L yang panjang dengan ukuran tetap, dan cabang S yang lebih pendek dan ukurannya bervariasi. Cabang S dapat diperpanjang oleh *polimerase DNA*, yang juga ada dalam nukleokapsid. Cabang L mengandung gen S, C, P, dan X. Gen S panjangnya 678 nukleotid dan mengkodekan HBsAg. Selain itu nukleokapsid juga mengandung antigen-antigen inti yang terdiri dari HBeAg dengan berat molekul 19 kd dan HBcAg dengan berat molekul 15.5 kd yang mungkin berasal dari HBcAg yang mengalami pengurangan protein melalui proses proteolisis.

Virus hepatitis B termasuk kelompok virus Hepadna, yaitu virus yang mengandung DNA dan hanya menyerang sel-sel hepar.

Demikianlah secara garis besar perkembangan pengetahuan tentang virus hepatitis B yang diperoleh melalui penelitian-penelitian di banyak negara.

Hadirin yang saya muliakan,

Sejalan dengan kemajuan-kemajuan yang diperoleh dalam pengetahuan tentang seluk beluk hakekat virus hepatitis B, telah dikembangkan pula tes-tes pemeriksaan yang berguna bagi para klinisi untuk menegakkan diagnosis penyakit, menentukan stadium dari penyakit yang ada, dan untuk memantau hasil pengobatan yang diberikan.

Patogenesis Kelainan Hati

Virus hepatitis B tidak bersifat sitopatik, sebagaimana terlihat dari kenyataan bahwa ada keadaan pengidap sehat, yang berarti bahwa terdapat virus di dalam tubuh tetapi tidak terdapat kelainan yang berarti di dalam hati.

Kelainan yang timbul lebih disebabkan oleh reaksi imunologik dari tubuh. Keadaan seperti pada pengidap sehat (*healthy carrier state*) didapatkan bila reaksi imunologik dari tubuh tidak ada atau minimal.

Pada ujung ekstrim yang lain didapatkan reaksi tubuh yang hebat seperti gambaran pada suatu hepatitis yang fulminan. Bila diperiksa, maka tidak ditemukan virus hepatitis B dalam hati, tetapi didapatkan nekrosis sel hati yang luas. Gambaran seperti yang umumnya didapatkan pada suatu penyakit hati kronik akan terjadi, bila reaksi imunologik dari tubuh tidak dapat menghilangkan sama sekali virus dari sel hati, dengan gambaran histopatologik yang ringan seperti pada Hepatitis Kronik Persisten, atau yang lebih berat seperti pada Hepatitis Kronik Aktif atau Agresif.

Bagaimana mekanisme terjadinya nekrosis sel hati belum diketahui dengan pasti, tetapi yang banyak dianut ialah hipotesis dari *Dienstag*, yang secara garis besar adalah sebagai berikut : Pada dasarnya nekrosis terjadi bila aktivitas sitolitik lebih besar dari aktivitas faktor-faktor penghambatnya. Aktivitas sitolitik timbul dari sel

T sitolitik yang telah mengalami sensitisasi dan berikatan dengan HBcAg yang telah dikenal serta HLA pada permukaan sel hati, sehingga membran sel pecah dan terjadi nekrosis. Proses ikatan ini akan terhambat bila banyak beredar anti-HBc yang akan menghambat secara kompetitif. Anti-HBc dihasilkan oleh sel limfosit B. Faktor penghambat yang lain ialah *Rosette Inhibiting Factor* (RIF) yang dihasilkan oleh sel limfosit, serta *Liver-derived Inhibiting Protein* (LIP).

Bila proses sitolisis berhasil menghilangkan sel-sel yang terinfeksi dengan cepat, maka gambaran klinik yang terdapat ialah gambaran hepatitis akut yang khas. Bila hal ini tidak terjadi dan proses menjadi berkepanjangan, maka akan terjadi hepatitis kronik. Dan bila proses sitolitik ini sama sekali tidak terjadi, maka akan terdapat keadaan pengidap sehat.

Gambaran Klinik Infeksi Oleh Virus Hepatitis B

Apabila terjadi infeksi oleh virus hepatitis B, maka beberapa kemungkinan dapat kita hadapi.

Kemungkinan pertama ialah bahwa terjadi reaksi imunologik yang minimal atau tidak terjadi reaksi sama sekali. Keadaan ini terlihat pada pengidap virus hepatitis B yang sehat. Akhir-akhir ini banyak dipakai kata pengidap virus kronik untuk menyatakan keadaan seseorang yang mengidap virus hepatitis B selama 6 bulan atau lebih, tanpa melihat ada tidaknya kelainan pada hati. Karena itu maka kelainan histopatologi yang dapat ditemukan pada pengidap virus kronik akan bervariasi luas, mulai dari tidak adanya kelainan jaringan hati sampai pada sirosis hati.

Walaupun pada pengidap virus sehat dengan kelainan jaringan hati minimal didapatkan keadaan yang sama pada pemeriksaan beberapa tahun kemudian, namun dikatakan bahwa peluang untuk mendapatkan karsinoma hepatoseluler masih tetap ada.

Kemungkinan kedua yang dapat kita hadapi pada infeksi oleh virus hepatitis B ialah timbulnya hepatitis akut.

Perjalanan hepatitis virus B akut melalui beberapa tahapan: Tahap pertama ialah masa inkubasi, yaitu masa antara waktu penularan dan timbulnya gejala atau ikterus. Masa inkubasi pada hepatitis B berlangsung antara 1-6 bulan. Dikatakan bahwa lama masa inkubasi tergantung dari jumlah virus yang terlibat dalam penularan, dalam arti bahwa makin banyak virus masuk ke tubuh, makin pendek masa inkubasinya.

Tahapan kedua ialah masa pra-ikterus, yaitu waktu antara timbulnya gejala pertama dan timbulnya ikterus. Keluhan-keluhan pertama yang timbul biasanya tidak khas berupa kelemahan umum, tidak adanya selera makan, mual sampai muntah, dan kadang-kadang didapatkan sindrom seperti *serum sickness* berupa demam, gejala kulit, dan artralgia.

Tahap berikutnya ialah tahap ikterus yang timbulnya disertai dengan berkurangnya keluhan-keluhan di atas. Ikterus pada umumnya berlangsung selama 1 sampai 3 minggu, walaupun dapat juga hanya ada selama beberapa hari,

atau dapat pula bertahan sampai selama 6-7 bulan. Pada tahap ikterus ini penderita merasa sehat dan segar, sehingga seringkali sulit untuk disuruh beristirahat sebagai salah satu upaya penyembuhan yang utama.

Tahapan selanjutnya ialah tahap penyembuhan yang ditandai dengan berkurangnya sampai hilangnya sama sekali ikterus dan sembuhnya hepatitis.

Sejalan dengan perjalanan klinik menurut tahap-tahapan seperti di atas, terjadi pula perubahan-perubahan serologik di darah.

Pada masa inkubasi dapat terdeteksi HBsAg, HBeAg, polimerase DNA, dan DNA VHB. Sebelum gejala timbul, anti-HBe sudah mulai positif. HBsAg mencapai puncaknya pada permulaan timbulnya gejala, bersama dengan meningkatnya kadar transaminase dalam darah. Bila gejala sudah timbul, biasanya HBeAg, DNA VHB, dan polimerase DNA menjadi positif.

Pada tahap penyembuhan anti-HBs timbul.

Keadaan di atas terdapat pada perjalanan klinik sebagian besar hepatitis akut yang khas.

Pada hepatitis akut subklinik, HBsAg dijumpai dalam waktu yang singkat dalam kadar yang tidak tinggi, sehingga seringkali tidak terdeteksi dan infeksi hanya dapat diketahui dari adanya anti-HBs dan anti-HBe saja. Kadar transaminasepun hanya meningkat sedikit saja.

Hepatitis akut bentuk lain adalah yang dinamakan hepatitis fulminan. Bentuk ini adalah bentuk yang paling berat namun jarang dijumpai, dengan frekuensi kira-kira 2% dari seluruh kasus hepatitis akut yang disertai ikterus. Mortalitas hepatitis fulminan meningkat dengan meningkatnya usia. Hepatitis B merupakan penyebab dari kurang lebih 50% dari kasus hepatitis fulminan.

Kemungkinan lain yang dapat terjadi sebagai akibat dari infeksi oleh virus hepatitis B ialah hepatitis kronik, yang didefinisikan sebagai adanya proses peradangan menetap pada hati lebih dari 6 bulan sebagai akibat infeksi oleh virus hepatitis B.

Ada dua bentuk dari hepatitis kronik B, yaitu Hepatitis Kronik Persisten (HKP) dan Hepatitis Kronik Aktif atau Agresif (HKA).

Pada HKP gejala klinik yang terlihat biasanya ringan. HKP dapat terjadi sesudah hepatitis akut atau seringkali tanpa didahului oleh suatu fase akut yang jelas. Juga pemeriksaan laboratorium menunjukkan kelainan yang ringan. Pada pemeriksaan serologik HBeAg biasanya menjadi negatif. Dalam perjalanannya, HKP sebagian besar mempunyai prognosis yang baik, walaupun sebagian dapat berubah menjadi HKA, terutama bila HBeAg tetap positif.

Pada hepatitis kronik aktif terjadi peradangan hati dengan kerusakan arsitektur lobuli hati yang dapat berlanjut menjadi sirosis. Penderita yang pada awal penyakit mungkin sama sekali tidak mengeluh, pada perjalanan penyakit lebih lanjut dapat terganggu oleh rasa lelah berkepanjangan dan tiadanya nafsu makan. Sering pula HKA berlangsung tanpa keluhan dan gejala yang jelas, dan presentasi penderita pertama adalah gejala-gejala sirosis dengan atau tanpa komplikasi. Pada pemeriksaan darah terlihat kenaikan kadar transaminase yang lebih

menetap daripada HKP. Gambaran histopatologi pada HKA berupa *piecemeal necrosis*, pembentukan jaringan ikat baru yang membentuk septa, infiltrasi limfosit pada daerah portal, serta lobulus yang disertai pula dengan gambaran regenerasi sel hati. Seringkali sulit ditentukan batas antara gambaran HKA dengan sirosis. Prognosis dari HKA lebih jelek daripada HKP, oleh karena HKA sering berlanjut menjadi sirosis atau berkembang ke arah timbulnya karsinoma hepatoseluler.

Hadirin yang saya muliakan,

Marilah kita tinjau sekarang kelanjutan perubahan-perubahan serologik yang terjadi pada infeksi dengan virus hepatitis B.

Pada kasus-kasus infeksi akut tanpa komplikasi, perubahan berurutan yang terlihat pada pemeriksaan serologik adalah timbulnya antibodi terhadap HBcAg (mula-mula IgM, kemudian IgG), diikuti oleh timbulnya anti-HBe dan menurunnya kemudian menghilangnya HBsAg dan HBeAg dari darah dalam waktu 1 sampai 3 bulan. Kemudian terjadi masa "celah" (*window period*), yaitu masa antara terdapatnya anti-HBe saja sampai timbulnya anti-HBs. Masa ini berlangsung selama 2 sampai 16 minggu dan berakhir dengan timbulnya anti-HBs yang menandai kesembuhan serta kekebalan terhadap infeksi virus hepatitis B selanjutnya.

Pada penelitian lebih lanjut ternyata bahwa masa celah ini mungkin sekali lebih pendek atau malahan tidak ada sama sekali. Hal ini terlihat pada ditemukannya HBsAg pada masa celah apabila pemeriksaan dilakukan dengan memakai anti-HBs monoklonal, dan tidak memakai yang poliklonal seperti yang dipakai selama ini pada pemeriksaan biasa.

Makna IgM Anti-HBe

Nilai antibodi ini sebagai petanda infeksi akut sudah diakui.

Nilai ini lebih menonjol pada pemeriksaan hepatitis B akut yang fulminan. Sebagai akibat dari pembentukan kompleks imun yang cepat, maka HBsAg dan HBeAg akan cepat pula menghilang dari darah, jadi dalam waktu singkat sudah tidak dapat lagi ditemukan antigen-antigen ini di dalam darah. Tetapi reaksi imun yang cepat bukanlah satu-satunya kemungkinan penyebab tidak adanya HBsAg dan HBeAg di darah. Kemungkinan lain perlu dipertimbangkan, misalnya infeksi oleh virus A atau virus Non-A Non-B, atau adanya infeksi tambahan dengan virus delta, yang juga dapat menyebabkan hepatitis akut yang berkembang ke arah fulminan. Hanya apabila di darah dapat ditunjukkan adanya IgM Anti-HBe, maka kita dengan pasti dapat mengatakan bahwa hepatitis fulminan itu disebabkan oleh infeksi akut oleh virus B.

Antibodi Terhadap Partikel Dane

Pada fase akut dari hepatitis karena virus B juga ditemukan antibodi terhadap partikel *Dane*, yang menghilang bila sudah timbul anti-HBe dan anti-HBs. Anti partikel *Dane* ini tidak ditemukan pada infeksi replikatif yang menuju ke hepatitis

kronik. Karena itu diduga bahwa anti partikel *Dane* berperan dalam netralisasi virus melalui kemampuannya untuk bereaksi dengan reseptor polimer albumin manusia (rPHA) yang terdapat pada permukaan sel hati pada fase HBeAg positif. Dengan demikian anti partikel *Dane* dapat mencegah masuknya virus ke dalam sel hati dan menghentikan replikasi. Apakah pada kasus-kasus yang menjadi kronik tidak terdapat anti partikel *Dane* dalam jumlah yang cukup, masih perlu penelitian lebih lanjut.

Antibodi Terhadap Pre-S

Pepitida sintetik yang menyerupai pepitida yang dibentuk oleh gen pre-S telah dipakai untuk mendapatkan antibodi yang terdapat pada fase akut dan yang mungkin berperan dalam menghambat perlekatan virus pada permukaan sel hati. IgM anti pre-S dapat ditemukan sebelum timbulnya anti-HBs dan anti-HBc. IgG anti pre-S didapatkan beberapa saat kemudian, tetapi sesudah itu titer keduanya menurun.

*Pengikatan dari partikel *Dane* kepada sel hati dihambat oleh anti pre-S yang dibentuk dari vaksinasi dengan HBsAg utuh, sebab hanya vaksinasi dengan HBsAg utuh yang dapat menimbulkan anti pre-S dalam jumlah yang cukup.*

Hadirin yang saya muliakan,

Kemajuan-kemajuan di bidang teknik hibridisasi molekuler dan penerapannya pada VHB menambah pengetahuan tentang hal-hal yang terjadi di dalam sel serta kelainan-kelainan serologik yang ditemukan pada waktu virus menetap atau dimusnahkan sesudah masa infeksi akut.

Walaupun sampai sebanyak 90% dari penderita dewasa mampu memusnahkan virus hepatitis B, masih sedikitnya 10% akan menjadi pengidap, yang akhirnya dapat berkembang menjadi hepatitis kronik, sirosis, ataupun karsinoma hepatoseluler.

Tiadaanya virus yang beredar di darah biasanya terlihat pada serokonversi dari HBeAg menjadi anti-HBe dan menghilangnya aktivitas polimerase DNA dan DNA-VHB, yang menggambarkan tiadaanya HBeAg dan DNA VHB bebas di dalam hepatosit. Produksi HBsAg mungkin masih dilanjutkan oleh sel hati yang mengalami integrasi dengan DNA-VHB utuh atau hanya sebagian daerah S dan pre-S dari DNA. Terapi imunosupresif dapat mengembalikan kemampuan replikasi dari virus dan HBeAg akan muncul kembali beserta aktivitas polimerase DNA pada penderita yang sebelum pengobatan sudah tenang. Namun dapat pula reaktivasi penyakit hepatitis terjadi tanpa penyebab yang jelas.

Virus hepatitis B tidak secara langsung merusak sel hati. Apakah virus akan menetap, tergantung pada banyak faktor, di antaranya ialah kemampuan berintegrasi dari DNA-VHB ke dalam *genome* dari sel hati, dan apakah virus mampu bertahan terhadap serangan sel T sitolitik yang akan menghancurkan HBeAg yang ada pada permukaan sel hati yang mengandung virus yang sedang berkembangbiak.

Pada bulan-bulan atau tahun-tahun pertama sesudah infeksi akut, apabila replikasi masih berlanjut, DNA-VHB bebas banyak terdapat dalam sel hati dan di darah, walaupun bentuk-bentuk terintegrasi sudah dapat ditemukan. Bila sudah terjadi integrasi maka replikasi virus, karena sebab yang belum jelas, akan berhenti, dan karena DNA yang terintegrasi tidak lagi menunjukkan daya antigenik virus, maka tidak terjangkau oleh sel T sitolitik.

Dengan adanya perkembangan teknik hibridisasi dan tes pemeriksaan dengan antibodi monoklonal, maka kepekaan untuk mendeteksi adanya infeksi oleh virus hepatitis B meningkat, sehingga kasus-kasus yang semula dikira disebabkan oleh virus bukan B, ternyata sebagian dapat dibuktikan bahwa penyebabnya adalah virus hepatitis B. Kadang-kadang DNA-VHB merupakan satu-satunya petunjuk yang lebih peka daripada tes pemeriksaan monoklonal. Bahwa DNA-VHB dapat ditemukan walaupun HBeAg negatif menunjukkan pada kemungkinan kurang pekanya tes yang ada untuk pemeriksaan HBeAg atau adanya kemungkinan masih berlangsungnya replikasi virus.

Epidemiologi Hepatitis Virus B

Infeksi virus hepatitis B tersebar di seluruh dunia. Diduga bahwa di seluruh dunia ada lebih dari 3 juta pengidap virus B kronik dan 75-80% di antaranya terdapat di kawasan Asia Pasifik yang merupakan daerah endemik. Prevalensi infeksi dengan virus hepatitis B sangat bervariasi dari suatu wilayah ke wilayah lain. Komisi ahli dari WHO membagi wilayah atas dasar prevalensi infeksi virus B menjadi 3 kelompok, yaitu kelompok dengan :

prevalensi rendah

HBsAg 0.2 - 1.5%, anti-HBs 4 - 6%

terdapat di Australia, Eropa Tengah, Amerika Utara

prevalensi sedang

HBsAg 2 - 7%, anti-HBs 20 - 55%

terdapat di Eropa Timur, Jepang, sekitar Laut Tengah, Uni Soviet

prevalensi tinggi

HBsAg 8 - 20%, anti-HBs 20 - 95%

terdapat di sebagian Cina, Asia Selatan dan Tenggara termasuk Indonesia, Afrika Tropik.

Peningkatan perpindahan penduduk sebagai akibat makin majunya komunikasi dan semakin meningkatnya imigrasi, dapat menyebabkan pula peningkatan prevalensi di daerah-daerah yang termasuk prevalensi rendah.

Hadirin yang saya muliakan,

Dari uraian di atas dapat kita ketahui bahwa walaupun sebagian besar kasus hepatitis karena virus B dapat sembuh sempurna, namun sebagian masih dapat berkembang menjadi kronik dengan peluang menjadi sirosis hati atau karsinoma hati yang biasanya fatal. Selain itu kita ketahui pula bahwa Indonesia termasuk kawasan dengan prevalensi tinggi. Dari beberapa laporan penelitian di tanah air

didapatkan angka-angka prevalensi HBsAg di darah sebesar 3-20%, dengan frekuensi anti-HBs berkisar antara 25-60%. Penelitian pertama petanda virus di Jawa Timur yang dilakukan pada pekerja Dam Karangates pada tahun 1972 memperoleh angka prevalensi HBsAg sebesar 5,7% dan anti-HBs sebesar 27,6%. Karena itu maka sudah pada tempatnya apabila kita memberikan perhatian yang lebih serius terhadap masalah infeksi dengan virus hepatitis B.

Maka marilah kita meninjau upaya-upaya untuk memerangi infeksi dengan virus hepatitis B ini.

Apabila virus sudah menyerang tubuh dan menimbulkan gejala-gejala klinik akut, dengan atau tanpa ikterus, maka tidak banyak yang dapat kita lakukan selain memberikan istirahat total kepada penderita. Diet yang dianjurkan ialah yang tinggi kalori dan kaya protein. Mengenai obat-obatan belum ada keseragaman pendapat. Dengan penanganan sederhana ini, kurang lebih 90% penderita dapat sembuh sempurna, tetapi masih sekitar 10% sisanya mempunyai peluang untuk menjadi kronik dengan segala perkembangannya. Belum ditemukan tes yang mempunyai nilai prediktif untuk membedakan kasus yang akan sembuh dan yang akan menjadi kronik. Oleh karena itu maka penanganan secara hati-hati dari semua kasus sedari awal masih sangat dianjurkan.

Apabila infeksi dengan virus hepatitis B berkembang menjadi kronik, maka dalam perjalanannya dikenal dua fase. Fase pertama ialah Fase Replikatif. Pada fase ini dalam serum didapatkan titer yang tinggi dari HBsAg, HBeAg, DNA-VHB, dan polimerase DNA, dan pada fase ini penderita sangat infeksius. Transaminase dalam serum meningkat, dan pemeriksaan histopatologi menunjukkan peradangan akut. HBsAg, HBeAg, dan DNA-VHB didapatkan dalam sel hati, umumnya dalam bentuk bebas. Sesudah masa yang bervariasi, biasanya beberapa tahun, penderita memasuki fase kedua yaitu Fase Integrasi. Pada fase ini replikasi berhenti dan terjadi serokonversi dari HBeAg menjadi anti-HBe. DNA-VHB dan polimerase DNA tidak lagi ditemukan dalam serum, sedangkan HBsAg titernya rendah dan diproduksi oleh sel hati yang mengandung DNA-VHB terintegrasi. Transaminase serum menjadi normal dan peradangan dalam hati juga berkurang. Dalam sel hati ditemukan HBsAg dan DNA-VHB yang terintegrasi, tetapi tidak ditemukan HBeAg. Pada beberapa penderita sesudah waktu yang lama sekali, HBsAg menghilang dari serum, tetapi jarang sekali didapatkan anti-HBs.

Pengobatan Anti Virus

Tujuan pengobatan anti-virus ialah memusnahkan virus dalam bentuk replikatif maupun bentuk non-replikatif, sehingga tidak akan terjadi penularan lebih lanjut dan penderita tidak akan mengalami penyakit hati progresif dan karsinoma hepatoseluler.

Terapi anti-virus akan memberikan manfaat yang paling besar pada penderita-penderita dalam fase replikasi, dengan HBeAg positif, dan virus dalam keadaan bebas. Tujuan pengobatan anti-virus adalah untuk mencapai hambatan menetap terhadap replikasi virus. Bila hal ini tercapai, maka akan terlihat menghilangnya

DNA-VHB dan polimerase DNA, serokonversi HBeAg menjadi anti-HBe dan menurunnya titer HBsAg. Perubahan-perubahan ini didahului oleh meningkatnya kadar transaminase serum yang kemudian akan turun kembali, menurunnya proses peradangan di hati, dan menurunnya daya tular penderita. Apabila pengobatan dimulai dini, sebelum terjadi integrasi DNA-VHB ke dalam *genome* dari sel hati, maka virus dapat dimusnahkan dengan sempurna dan akan timbul anti-HBs.

Berbagai preparat anti-virus telah diteliti, dan yang paling memberi harapan di antaranya ialah : interferon, adenine arabinoside (ARA-A), dan monofosfat dari ARA-A (ARA-AMP), serta *acycloguanosine* (*acyclovir*).

Kelompok Interferon

Interferon adalah protein yang dibentuk sebagai reaksi terhadap infeksi dengan virus, dan dapat menimbulkan kesiagaan anti virus pada sel-sel yang belum terinfeksi. Mekanisme anti virus dari interferon adalah rumit. Disamping menghambat RNA virus dan sintesis protein, interferon dapat meningkatkan kekebalan imunologik pada sel hati.

Pengobatan dengan interferon didasarkan pada kenyataan bahwa seringkali interferon tidak ada atau tidak cukup dibuat pada beberapa penderita hepatitis akut, penderita dengan hepatitis fulminan, dan hepatitis kronik.

Hadirin yang saya muliakan,

Ada tiga jenis utama dari interferon, yaitu interferon alfa, beta, dan gama.

Interferon Alfa

Interferon alfa dapat dihasilkan, apabila leukosit manusia dirangsang dengan virus Sendai. Dengan dosis 6000 sampai 170.000 unit/kg sehari, interferon alfa dapat dengan cepat menurunkan kadar DNA-VHB, polimerase DNA, dan HBcAg. Efek ini dapat bertahan bila terapi dipertahankan. Pada beberapa penelitian didapatkan, bahwa pemberian 400-600 juta unit total selama waktu 4-6 bulan dapat memberikan hasil menetap dengan menghilangnya HBeAg pada 25% dari penderita yang sebelumnya HBeAg positif. Karena serokonversi dapat juga berlangsung spontan, maka masih diperlukan lebih banyak penelitian dengan pembandingan placebo.

Sumber interferon alfa yang lain ialah sel limfoblastoid, dengan stimulasi juga dengan virus Sendai. Pengobatan biasanya berupa injeksi intramuskuler yang diberikan 3 x seminggu dengan dosis 7.5-10 juta unit/m persegi permukaan tubuh untuk jangka waktu kurang lebih 3 bulan. Keberhasilan yang pernah tercatat ialah sekitar 30%.

Penelitian-penelitian dengan interferon rekombinan (rIFNA) masih berlanjut, terutama dengan interferon alfa-2.

Interferon Beta

Interferon beta dihasilkan oleh sel fibroblas dan sel leukosit. Interferon beta yang berasal dari fibroblas kurang stabil dan daya kerjanya menurun cepat. Penelitian dengan interferon beta rekombinan masih belum banyak dilaporkan.

Interferon Gama

Interferon gama dapat dihasilkan dari sel leukosit. Penelitian dengan interferon gama masih belum banyak dilakukan karena sulit untuk mendapatkan interferon gama dalam jumlah yang cukup.

Efek Samping Pada Pemberian Interferon

Efek samping yang banyak dilaporkan ialah rasa lemah, nyeri otot, demam, menggigil, nyeri kepala, seperti pada influenza. Gejala ini tidak disebabkan oleh karena ketidakmurnian preparat yang dipakai. Pada pemberian yang tidak terlalu sering, gejala-gejala di atas cepat tertolong dengan aspirin atau parasetamol.

Supresi sumsum tulang juga terjadi dan tergantung pada besarnya dosis yang dipakai. Supresi ini cepat pulih bila pengobatan dihentikan.

Pada sepertiga penderita dapat dijumpai rambut rontok yang ringan dan reversibel. Dosis yang besar dapat memberikan ensefalopati akut dan kelainan metabolisme seperti hipokalsemia dan hiperkalsemia, tetapi dengan dosis yang sekarang dipakai hal ini jarang terjadi. Peningkatan transaminase yang tidak seberapa mungkin disebabkan oleh meningkatnya kerusakan sel hati yang terinfeksi, dan hal ini juga terlihat pada pengobatan dengan ARA-A dan ARA-AMP.

ARA-A dan ARA-AMP

ARA-A adalah nukleosid purin sintetik dengan spektrum aktivitas yang luas terhadap virus-virus DNA. ARA-A menghambat sintesis DNA virus melalui produk fosforilasinya.

ARA-A sulit larut dan untuk pengobatan diperlukan infusi intravena yang terus menerus. Karena itu pemakaiannya terdesak oleh ARA-AMP yang lebih mudah larut, dapat diberikan intramuskuler dan karena itu lebih sesuai untuk pengobatan penderita secara rawat jalan.

Penelitian-penelitian awal memberikan hasil yang menggembirakan dengan perbaikan sampai 55%. Penelitian dengan jangka waktu terapi lebih panjang tidak menunjukkan hasil yang lebih baik, karena timbulnya efek samping yang serius.

Efek Samping Pada Terapi Dengan ARA-A dan ARA-AMP

Efek samping yang paling serius ialah gangguan saraf, berupa neuropati perifer dengan nyeri saraf hebat, parestesi tungkai dengan gangguan sensorik. Biasanya efek samping timbul pada minggu terakhir dari pengobatan atau 1-2 minggu setelah pengobatan berhenti. Walaupun dapat pulih kembali, keluhannya sangat mengganggu dan tidak dapat dihilangkan dengan anestetik serta dapat berlangsung sampai 7 bulan. Bentuk efek samping yang lebih ringan berupa mialgia pada tungkai tanpa kelainan pada pemeriksaan sarafnya. Timbulnya gejala neurologik berkaitan dengan dosis yang meningkat terutama bila lebih dari 300 mg/kg.

Kelelahan merupakan keluhan yang banyak didapatkan selama pengobatan. Pada beberapa penderita keluhan ini dapat disertai dengan peningkatan transaminase dalam serum.

Supresi sumsum tulang tergantung pada dosis obat, dan jarang terlihat pada dosis yang digunakan sekarang. Gangguan gastrointestinal ringan berupa nyeri perut, muntah, atau gangguan usus sering didapatkan, tetapi biasanya ringan dan tidak memerlukan terapi khusus.

Acycloguanosine (Acyclovir)

Acyclovir adalah nukleosid sintetik yang mempunyai daya hambat yang kuat terhadap replikasi virus Herpes Simplek. Daya kerjanya tergantung pada fosforilasi obat oleh kinase *thymidin* yang dihasilkan oleh virus. *Acyclovir* ternyata juga menghambat replikasi VHB walaupun efeknya hanya sementara. VHB tidak menghasilkan kinase *thymidin* seperti virus Herpes Simplek, sehingga perlu dosis yang lebih tinggi. Karena itu perlu hati-hati, terutama pada penderita dengan gangguan faal ginjal dan dehidrasi, karena obat ini nefrotoksik.

Terapi Kombinasi

Supresi replikasi VHB yang menetap dengan hilangnya HBeAg dan / atau HBsAg hanya tercapai pada sedikit penderita bila dipakai obat anti-virus tunggal. Apakah terapi kombinasi dengan dua macam obat akan memperbesar hasil dan mengurangi efek samping, masih belum diperoleh data yang cukup.

Supresi imunologik dengan kortikosteroid memacu replikasi dan mungkin merugikan penderita. Tetapi sering terlihat bahwa bila pengobatan dengan kortikosteroid dihentikan, replikasi virus berhenti, mungkin oleh karena meningkatnya kembali kemampuan imunologik sebagai reaksi rebound. Pengalaman ini menunjukkan adanya kemungkinan berhasilnya pengobatan dengan kortikosteroid jangka pendek yang kemudian dihentikan secara mendadak. Penelitian untuk menguji kebenaran hipotesis ini belum memberikan hasil yang menyakinkan. Namun dapat terlihat pada studi pendahuluan, bahwa pemberian kortikosteroid mendahului pemberian obat anti virus, memberikan hasil yang lebih baik. Oleh karena pada penghentian kortikosteroid ada risiko terjadinya nekrosis sel hati yang hebat, maka sebaiknya pengobatan demikian dilaksanakan di bawah pengawasan yang ketat.

Faktor Yang Mempengaruhi Pengobatan Anti Virus

Serokonversi spontan dapat terjadi pada infeksi kronik dengan virus hepatitis B. Oleh karena itu sulit untuk menentukan faktor-faktor yang berpengaruh pada kesembuhan penderita. Dalam suatu penelitian didapatkan bahwa faktor-faktor yang membantu penyembuhan ialah : terapi kombinasi, kelamin wanita, hepatitis kronik aktif, pengobatan dengan kortikosteroid sebelumnya, transaminase yang tinggi, dan ukuran hepar yang normal. Juga ada perbedaan antara hasil pengobatan pada penderita heteroseksual yang lebih baik daripada penderita homoseksual.

Peranan Pengobatan Anti Virus Pada Penderita Dengan Anti-HBe Positif

Apabila pada penderita telah timbul anti-HBe, VHB berhenti berkembang biak dan nekrosis peradangan juga berkurang. Tetapi bila hati penderita sudah menjadi sirosis atau bila sudah terjadi integrasi DNA VHB ke dalam *genome* hepatosit, maka terdapat risiko untuk timbulnya karsinoma hepatoseluler. Kemungkinannya kecil bahwa pengobatan anti virus pada stadium ini akan dapat mencegah terjadinya sirosis atau karsinoma.

Interferon juga diberikan pada penderita karsinoma hati dengan hasil yang bervariasi. Masih belum jelas apakah interferon di sini berperan sebagai anti tumor atau anti virus.

Perkembangan Masa Depan

Sesudah sepuluh tahun berlangsung penelitian pengobatan anti virus pada hepatitis kronik karena virus B, masih belum terlihat hasil yang memuaskan. Beberapa preparat seperti tersebut di atas terlihat dapat menghambat replikasi virus. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mendapatkan cara pengobatan yang optimal bagi masing-masing obat.

Berbagai faktor telah diketahui dapat mempengaruhi hasil pengobatan dengan obat anti virus. Diketahui pula bahwa dapat terjadi serokonversi spontan pada penderita yang tidak diobati. Masih diperlukan penelitian acak terkontrol dalam skala besar dengan memperhitungkan semua faktor yang dapat mempengaruhi pengobatan, untuk mencari cara pengobatan yang optimal bagi populasi penderita yang berbeda-beda.

Penderita-penderita ini perlu dipantau selama periode yang lama karena reaktivitas spontan dapat timbul setelah serokonversi HBeAg ke anti-HBe. Pada penderita yang mengandung virus dalam bentuk replikasi dan non-replikatif, pengobatan kombinasi obat anti virus dan obat imunomodulator diperlukan untuk memusnahkan sama sekali VHB.

Tampaknya pemecahan masalah pemberantasan infeksi dengan VHB ada pada pencegahan melalui vaksinasi terhadap VHB dengan vaksin yang murah, aman, dan cukup tersedia.

Pengobatan HKA Stadium Lanjut

Apabila hepar sudah menjadi sirosis atau karsinoma hepatoseluler, maka tidak banyak lagi yang dapat dilakukan. Pada umumnya pengobatan yang diperlukan adalah pengobatan dari penyulit yang timbul, dengan hasil yang juga hanya bersifat sementara.

Pada sirosis hati penyulit yang timbul biasanya disebabkan oleh kegagalan metabolisme atau karena masalah hemodinamik. Pada kegagalan metabolisme lambat laun penderita terjun dalam koma hepaticum. Pada keadaan ini, upaya pengobatan yang diberikan pada dasarnya ialah memberikan keadaan homeostasis yang optimal bagi penderita, dengan hasil yang lebih sering mengecewakan.

Masalah hemodinamik yang timbul pada sirosis hati antara lain menyebabkan timbulnya asites, yang mula-mula dapat dikendalikan dengan diuretik, tetapi lama-lama tidak memberikan hasil yang diharapkan.

Pungsi cairan asites dikatakan menginduksi timbulnya koma. Masalah hemodinamik yang lain ialah terjadinya varises esofagus yang memberi peluang untuk timbulnya hematemesis, dengan segala risikonya. Upaya pengobatan untuk mengatasi masalah hemodinamik ini mengalami pergeseran- pergeseran, sesuai dengan hasil yang dicapai pada cara-cara pengobatan tertentu. Yang dulu banyak dilakukan ialah operasi pintas porto-kaval atau spleno-renal. Sekarang cara ini sudah tidak banyak lagi pendukungnya, oleh karena hasilnya kurang memuaskan dengan lebih mudahnya timbul koma hepaticum. Akhir-akhir ini banyak dilakukan tindakan skleroterapi endoskopik sebagai pengobatan pendahuluan sebelum dilakukan operasi TEPG (*Terminal Esophago Proximal Gastrectomy*). Untuk sementara cara ini diunggulkan sebagai cara untuk dengan mudah menghilangkan varises esofagus dengan risiko yang relatif kecil.

Penyulit lain yang serius ialah timbulnya sindrom hepatorenal. Pada sindrom ini terdapat kegagalan ginjal total oleh karena mekanisme yang belum diketahui. Karena itu pencegahan dan pengobatan sindrom ini sampai sekarang belum ada yang memuaskan.

Pada karsinoma hepatoseluler masalahnya ialah masalah diagnosis dini. Tidak ada petunjuk atau gejala yang secara mantap menunjukkan kemungkinan mulai timbulnya karsinoma ini. Diagnosis dini biasanya dapat dijaring apabila penderita secara teratur menjalani pemeriksaan ultrasonografi, yang disini biayanya masih mahal. Karena itu umumnya penderita datang pada stadium yang sudah lanjut bila reseksi karsinoma sudah tidak mungkin lagi dikerjakan. Reseksi hanya dianjurkan bila karsinoma masih dibawah 3 mm diameternya, dan lokasi tumor memungkinkan dilakukannya reseksi. Bila reseksi tidak mungkin dilakukan, pada tumor dengan diameter kecil masih dapat diusahakan pemberian *Mitomycin* intrahepatik, dengan atau tanpa embolisasi, asal cabang-cabang vena porta di sekitarnya masih belum mengalami trombosis.

Hadirin yang saya muliakan,

Sebetulnya pada kerusakan hati yang sudah lanjut, kelainan metabolisme yang terjadi juga sangat luas, oleh karena hati merupakan pusat metabolisme. Sangat sulit untuk mengupayakan perbaikan metabolisme secara optimal. Oleh karena itu tidak mengherankan kalau orang masih berupaya untuk mengatasi keadaan yang timbul karena kerusakan yang luas dari sel-sel hati. Dan sampailah kita pada pemikiran transplantasi, suatu upaya pembedahan yang maksimal.

Transplantasi Hati

Transplantasi hati terbukti berguna dan dapat menyelamatkan nyawa pada kasus-kasus penyakit hati akut maupun kronik yang ireversibel dan tidak dapat

lagi diobati secara medik. Pada banyak pusat-pusat perawatan, transplantasi dipertimbangkan dalam hampir semua kasus penyakit hati terminal.

Kemungkinan transplantasi hati sebagai salah satu alternatif pengobatan telah dikemukakan pertama kali oleh *Starzl* pada tahun 1963. Perbaikan-perbaikan prosedur operasi kemudian telah dimungkinkan dengan kemajuan-kemajuan yang dicapai di bidang biomedik, sehingga akhirnya dapat diterapkan pada penderita yang sebelumnya dianggap tidak punya harapan hidup. Kemajuan berarti terjadi pada tahun 1979 dengan diperkenalkannya *Cyclosporine A* sebagai obat immunosupresif.

Kemajuan dalam prosedur bedah antara lain berupa pintas vena (*venous bypass*) selama masa anhepatik sewaktu pembedahan, untuk mengurangi perdarahan, gangguan faal ginjal dan penyulit infeksi pasca bedah yang sebagian disebabkan oleh hipertensi portal dan menumpuknya darah di daerah splanknikus dan tungkai bawah.

Pada umumnya transplantasi hati memberikan hasil yang paling baik pada penderita anak-anak dengan ketahanan hidup 5 tahun yang dicapai sebanyak 85-90%. Hasil transplantasi hati pada penderita dewasa tidak sebaik itu, tetapi masih tetap mengembirakan dengan ketahanan hidup 5 tahun yang berkisar antara 55 sampai 85%.

Ketahanan hidup ini tergantung pada banyak faktor, diantaranya umur penderita, kondisi klinik pada waktu transplantasi, dan penyakit yang mendasari kerusakan hati. Hasil ini akan tampak manfaatnya bila dibandingkan dengan kenyataan, bahwa pengobatan medik saja pada kasus-kasus demikian hanya memberikan kemungkinan 0 sampai 30% untuk bertahan hidup selama 1 tahun.

Masih ada beberapa masalah yang perlu dipecahkan dalam soal transplantasi hati. Pengobatan immunosupresif yang lebih efektif dan kurang toksik, kriteria untuk seleksi penderita dan donor, teknik preservasi organ yang lebih baik, pengobatan yang efektif dari penyulit pasca bedah seperti infeksi virus, malnutrisi, penolakan akut maupun kronik, adalah beberapa di antaranya.

Sejak adanya perbaikan hasil transplantasi hati dengan pendekatan tim dan dipergunakannya *Cyclosporine A* sebagai obat immunosupresif, maka indikasi untuk melakukan transplantasi hati mulai diperluas sejak tahun 1981. Penyakit hati yang merupakan indikasi untuk dilakukan transplantasi dapat dikelompokkan menjadi :

- penyakit hati kronik lanjut yang ireversibel
- keganasan hati
- kegagalan hati fulminan dan
- kelainan metabolik bawaan

Putusan untuk menetapkan transplantasi hati pada kasus penyakit hati kronik yang ireversibel dan kegagalan hati fulminan tidak terlalu sulit dibuat, oleh karena pada kasus-kasus ini ketahanan hidup tanpa transplantasi tidak lebih dari satu tahun.

Pada keganasan hati hal ini merupakan masalah oleh karena ternyata keganasan dapat pula timbul pada hati cangkokan, walaupun tumor asal telah terangkat

semuanya. Kekambuhan timbul pada 1-4 tahun sesudah transplantasi yang berhasil. Seleksi penderita yang lebih baik, identifikasi dan penanganan kelainan ekstrahepatal yang lebih cermat, serta pemakaian obat-obat anti tumor dan obat imunomodulator yang lebih baik mungkin akan dapat memperbaiki ketahanan hidup pada penderita karsinoma hati.

Kemajuan yang pesat dan menggembirakan dicapai pada transplantasi pada anak-anak dengan kelainan metabolisme bawaan yang menyangkut kelainan reseptor permukaan sel, kelainan fungsi organ dan defisiensi enzim. Pada umumnya pada kasus-kasus demikian transplantasi sebaiknya dilakukan sedini mungkin, sebelum timbul akibat yang nyata dari kelainan metabolismenya.

Dengan diperkenalkannya cangkok hati sebagai prosedur bedah yang dapat dilakukan pada penderita penyakit hati terminal, maka kebijakan-kebijakan yang ada di bidang bedah perut yang menyangkut pembedahan hepatobilier perlu ditinjau kembali, sebab cangkok hati secara teknis akan lebih sulit dilaksanakan pada penderita yang telah mengalami pembedahan perut sebelumnya oleh karena adanya perlekatan-perlekatan dan neovaskularisasi. Oleh karena harapan hidup pada transplantasi umumnya lebih baik daripada operasi pintas portal pada perdarahan varises esofagus, maka kebijakan untuk memutuskan pintas portal pada kasus-kasus perdarahan varises esofagus perlu ditinjau kembali. Akhir-akhir ini memang operasi pintas portal makin jarang dilakukan, lebih-lebih setelah diperkenalkannya skleroterapi endoskopik dengan hasil yang makin lama makin baik. Apabila perdarahan sudah dapat dihentikan dengan skleroterapi, maka di pusat-pusat perawatan yang sudah mampu melakukannya, penderita demikian dianggap lebih baik untuk dipersiapkan untuk calon cangkok hati daripada diacarakan untuk operasi pintas portal.

Penderita hepatitis kronik lanjut dengan kadar albumin kurang dari 2.5 g%, asites yang refrakter, hipoprotrombinemia, perdarahan varises, dan serangan berulang dari ensefalopati, merupakan calon-calon cangkok hati. Namun pada penderita hepatitis B, terutama yang HBeAg positif, kegunaan dari cangkok hati masih diragukan.

Setelah cangkok hati, penderita hepatitis B hampir semuanya mengalami kekambuhan. Apakah penderita dengan HBeAg yang positif tetapi mempunyai anti-HBe akan mempunyai prognosis cangkok hati yang lebih baik, masih belum diketahui. Diperkirakan bahwa kombinasi cangkok hati dengan pengobatan anti virus, interleukin 2 atau obat-obat imunoregulator lainnya, yang diberikan sebelum, dan diteruskan sampai sesudah cangkok hati, akan memberikan hasil yang lebih baik pada penderita hepatitis B.

Hadirin yang saya muliakan,

Marilah kita sekarang meninjau upaya-upaya pencegahan penyakit infeksi karena virus hepatitis B.

Setelah virus hepatitis B teridentifikasi dan cara penularannya diketahui, maka beberapa langkah sederhana sudah dapat diambil untuk mengurangi risiko

penularan.

Oleh karena pada umumnya penularan terjadi melalui luka yang timbul atau ditimbulkan di kulit, maka mengurangi kecenderungan memberi suntikan merupakan salah satu cara yang dapat membantu mengurangi penularan. Masih banyak penderita yang merasa bahwa ia belum diobati kalau belum disuntik. Dalam hal ini tentulah pendidikan dan penyuluhan kepada setiap penderita dianjurkan, dan tidak selalu mengikuti selera penderita kalau memang belum ada indikasi untuk menyuntik. Apabila suntikan memang diperlukan, maka pemakaian semprit yang sekali pakai adalah aman.

Penularan melalui darah dan komponen-komponennya dapat dicegah dengan memberikan darah yang bebas virus untuk keperluan transfusi. Donor darah perlu diseleksi terhadap ada tidaknya VHB di darahnya. Seleksi demikian yang dilakukan pada donor darah oleh PMI Jawa Timur pada tahun 1973 menghasilkan positivitas HBsAg pada sekitar 7% dari donor tetap, yang selanjutnya tidak dapat lagi memberikan darahnya.

Intervensi yang lebih aktif pada upaya pencegahan ini berupa imunisasi, pasif maupun aktif.

Imunisasi Pasif

Pada imunisasi pasif penderita menerima antibodi langsung.

Imunoglobulin yang dipakai untuk imunisasi pasif adalah larutan steril dari antibodi dari plasma manusia. Imunoglobulin dibuat dari kumpulan plasma melalui fraksinasi dingin dengan etanol, dan mengandung 10 sampai 18% protein. Hanya plasma yang bebas dari HBsAg yang dipakai untuk pembuatan imunoglobulin. Imunoglobulin yang dulu dikenal sebagai globulin gama, yang dibuat di Amerika, mengandung antibodi terhadap virus hepatitis A dan juga antibodi terhadap HBsAg (anti-HBs). Karena imunoglobulin dibuat dari plasma yang tidak terseleksi dalam hal kandungan anti-HBs-nya, maka dapat dimengerti bahwa kadar anti-HBs dalam preparat imunoglobulin umumnya sangat rendah.

Sejak tahun 1977 semua produk imunoglobulin mengandung anti-HBs dengan titer paling sedikit 1:100 pada pemeriksaan dengan RIA.

Hepatitis B Immune Globulin (HBIG) adalah imunoglobulin yang dibuat dari plasma yang kaya akan anti-HBs. Di Amerika misalnya, HBIG mengandung titer anti-HBs lebih tinggi dari 1:100.000 pada pemeriksaan dengan RIA.

Baik imunoglobulin maupun HBIG yang diperjualbelikan tidak menularkan hepatitis atau penyakit virus lainnya. Tidak terdapat bukti-bukti bahwa virus penyebab AIDS ditularkan melalui HBIG atau imunoglobulin.

Efek samping dari pemberian HBIG yang diberikan sesuai dengan yang dianjurkan amat jarang dijumpai. Preparat imunoglobulin biasanya dibuat untuk diberikan intramuskuler dan tidak untuk pemberian intravena. Imunoglobulin boleh diberikan kepada wanita hamil.

Dari berbagai penelitian yang telah dilakukan dapat ditarik kesimpulan bahwa HBIG hanya memberikan perlindungan sementara, pada saat kadarnya masih cukup tinggi. Untuk memberikan perlindungan yang baik diperlukan pemberian

HBIG beberapa kali secara periodik. Untuk perlindungan jangka lama sebaiknya HBIG diberikan bersama dengan pemberian vaksin.

Imunisasi Aktif

Pada imunisasi aktif penderita menerima suspensi HBsAg yang telah dimatikan. Partikel HBsAg dapat berasal dari plasma, atau berasal dari biakan sel hepatoma, atau berasal dari rekayasa genetik. Partikel HBsAg yang berasal dari plasma disarikan dengan cara kombinasi proses biofisik dan biokimia, melalui presipitasi dengan Sulfat Amonium disusul dengan ultrasentrifugasi.

Proses inaktivasi berlangsung melalui beberapa tahapan. Pertama pengelolaan dengan pepsin, untuk menghilangkan sisa protein dari plasma. Kemudian diberikan urea untuk inaktivasi dari berbagai macam virus. Akhirnya ditambahkan larutan formalin. Proses ini terbukti dapat mematikan semua kelas virus yang terdapat dalam darah manusia, termasuk virus penyebab AIDS, Proses inaktivasi dapat juga dilakukan dengan cara non-enzimatik, yaitu dengan cara pemanasan, dan vaksin yang dihasilkan dikatakan mempunyai imunogenitas yang lebih tinggi dari vaksin yang diperoleh dengan proses enzimatik sebagai proses inaktivasinya. Karena imunogenitasnya lebih tinggi maka dosis yang diperlukan untuk vaksinasi juga lebih rendah. Pada penelitian selanjutnya ternyata bahwa berkurangnya imunogenitas pada proses inaktivasi enzimatik terjadi karena rusaknya gugus protein pre-S, yang pada proses inaktivasi dengan cara pemanasan tidak terjadi. Vaksin yang mengandung gugus protein pre-S ternyata memang lebih imunogenik daripada vaksin yang tidak mengandung gugus protein tersebut.

Vaksin yang tidak berasal dari plasma antara lain dibuat dari partikel HBsAg yang dihasilkan oleh sel hepatoma. Rupanya *genome* dari VHB terintegrasi ke dalam *genome* sel-sel hepatoma, tetapi sel-sel hepatoma tidak memproduksi keseluruhan partikel VHB melainkan hanya HBsAg saja.

Selain didapatkan dari sel-sel hepatoma, partikel HBsAg juga dapat dihasilkan melalui rekayasa genetik. Dengan cara ini bagian dari DNA-VHB yang mengatur sintesis dari HBsAg disisipkan ke dalam *genome* dari mikroorganisme lain, misalnya kuman *E.coli* dan sel ragi.

Keuntungan dari vaksin yang tidak dibuat dari bahan plasma adalah bahwa cara ini tidak tergantung pada penyediaan plasma yang HBsAg positif. Selain itu cara ini tidak memerlukan pemisahan HBsAg dari komponen plasma yang mungkin masih infeksius.

Kalau pada pemberian imunisasi pasif dengan HBIG, perlindungan dapat diperoleh segera tetapi tidak bertahan lama, maka pada pemberian vaksin, walaupun dapat lebih menetap untuk jangka waktu yang lama, perlindungan yang terjadi baru timbul beberapa bulan kemudian bila sudah muncul anti-HBs. Untuk kondisi tertentu diperlukan perlindungan yang segera dan dapat berlangsung untuk jangka waktu yang lama, misalnya pada kasus-kasus pasca infeksi (*post exposure*), pada kasus-kasus demikian HBIG diberikan bersama dengan vaksinasi. Penelitian-penelitian yang dilakukan menunjukkan bahwa pemberian bersamaan dari HBIG dan vaksin VHB tidak mengurangi khasiat dari vaksin VHB.

Sasaran dari vaksinasi VHB tergantung pada tinggi rendahnya prevalensi infeksi VHB di suatu daerah. WHO misalnya, menganjurkan untuk daerah-daerah dengan prevalensi rendah, vaksinasi didahulukan pada kelompok masyarakat dengan risiko tinggi (tenaga kesehatan, pecandu narkotik, dan sebagainya). Untuk daerah dengan prevalensi tinggi, WHO menganjurkan pemberian vaksinasi pada bayi dan anak, lebih-lebih pada anak yang dilahirkan dari ibu dengan HBsAg yang positif. Tentu saja hal ini baru mungkin kalau vaksin yang tersedia cukup jumlahnya dan terjangkau harganya oleh masyarakat. Sasaran bayi dan anak diutamakan oleh karena penularan infeksi pada saat perinatal lebih banyak menimbulkan pengidap menetap dan lebih sering menimbulkan penyakit kronik dan karsinoma hepatoseluler. Di samping itu penularan infeksi VHB perinatal akan melahirkan bayi-bayi yang infeksius yang akan merupakan sumber penularan, baik horisontal maupun vertikal. Pemberian vaksinasi pada semua bayi segera setelah lahir tidak memerlukan pemeriksaan HBsAg dan HBeAg pada semua ibu hamil, yang secara teknis seringkali sulit dilakukan di lapangan dan biaya yang terkait juga tidak sedikit. Hambatan yang berarti pada penerapan strategi ini ialah besarnya jumlah vaksin yang diperlukan yang pada saat ini juga tidak murah.

Hadirin yang saya muliakan,

Dari uraian di atas dapat kita lihat, bahwa kemajuan ilmu pengetahuan dan teknologi telah mendorong perkembangan penanggulangan akibat dari infeksi dengan VHB ke dua arah.

Di satu pihak perkembangan pesat telah terjadi pada penanganan penderita penderita penyakit hepatitis B khususnya yang kronik, yang makin lama makin canggih dengan titik puncaknya pengobatan melalui cangkok hati. Penanganan perorangan demikian memerlukan pemeriksaan-pemeriksaan yang seringkali memerlukan peralatan canggih oleh ahli-ahli berbagai bidang yang dapat diandalkan kemampuannya.

Dapat dibayangkan, bahwa penanganan penderita perorangan demikian hanya dapat dilakukan di Rumah Sakit yang memenuhi persyaratan-persyaratan di atas, dan tentunya memerlukan biaya yang relatif tinggi. Karena biaya yang menyertai perawatan demikian cukup tinggi, maka tidak semua penderita dapat menikmati perawatan demikian, sehingga cakupannya menjadi kecil (*high cost, low coverage*).

Di pihak lain kemajuan ilmu pengetahuan dan teknologi juga berhasil menemukan pencegah penyakit hepatitis B yang berupa vaksin hepatitis B, baik yang berasal dari plasma, maupun yang berasal dari hasil rekayasa genetik. Walaupun harga vaksin sekarang masih relatif mahal, namun masih jauh lebih rendah daripada biaya pengobatan bila sudah terserang hepatitis B yang menjadi kronik. Vaksin yang baik dapat mencegah timbulnya penyakit hepatitis B pada sebagian besar kasus yang divaksinasi, dan bila hepatitis timbul juga, biasanya bentuknya jauh lebih ringan. Karena biaya vaksinasi relatif jauh lebih murah, maka lebih banyak individu yang dapat diselamatkan untuk biaya yang sama, dan lebih banyak orang

yang dapat menikmati perawatan demikian, sehingga cakupannya menjadi jauh lebih besar (*low cost, wide coverage*).

Bagaimana keadaan kita di Surabaya khususnya, di Jawa Timur umumnya? Rumah Sakit Umum Daerah Dr.Sutomo termasuk Rumah Sakit rujukan pusat yang diklasifikasikan sebagai Rumah Sakit Tipe A. Berbagai prestasi yang menonjol di bidang kedokteran canggih telah berhasil diraih oleh para ahlinya, misalnya di bidang bedah jantung, bedah saraf, cangkok ginjal, dan sebagainya. Prestasi demikian hanya dapat dihasilkan bila sarana dan prasarana yang menunjang cukup memadai, kemampuan tenaga medik dan paramedik di bidang masing-masing dapat diandalkan, dan kerjasama dalam menggalang tanggungjawab bersama terbina dengan baik.

Di bidang gastroenterohepatologi, RSUD Dr.Sutomo juga sudah menyediakan sarana yang memadai baik di bidang diagnostik, maupun pada pengobatan. Pemeriksaan endoskopi fiberoptik, ultrasonografi, sampai *whole body scanner* telah mampu memperbaiki diagnostik penyakit hati. Berbagai jenis terapi seperti skleroterapi endoskopik untuk perdarahan varises, pembedahan *Terminal Esophago Proximal Gastrectomy* (TEPG), terapi embolisasi intrahepatik pada kasus kanker hati lanjut, dan bahkan reseksi hepar pada kasus kanker dini telah berkali-kali dilakukan dengan hasil yang cukup memuaskan secara teknis.

Bahwa mortalitas dan morbiditas masih tinggi, selain disebabkan oleh karena penderita datang dalam keadaan yang sudah lanjut, juga oleh karena memang taraf perkembangan pengetahuan tentang penanganan penyakit hati secara internasional masih perlu ditingkatkan melalui penelitian-penelitian yang intensif. Melihat kemampuan yang telah diperlihatkan oleh RSUD Dr.Sutomo, maka tidaklah terlalu berlebihan kalau kita mengharapkan Rumah Sakit ini juga mampu menangani penderita penyakit hati sampai pada puncaknya, yaitu kemampuan cangkok hati. Hal ini juga sejalan dengan apa yang telah dirintis oleh RSUD Dr.Sutomo dalam penjajagan kemungkinan legalisasi donor jenazah. Jalan untuk menuju kepada kemampuan puncak itu tentulah panjang, tetapi dengan kesungguhan persiapan-persiapan ke arah itu seperti yang biasanya dilakukan oleh Rumah Sakit sampai saat ini, kiranya impian ini bukanlah impian yang mustahil.

Arah yang lain dari penanggulangan penyakit hepatitis B adalah cara yang lebih merakyat, yang barangkali dapat lebih cepat dilaksanakan. Cara itu ialah vaksinasi secara massal. Seperti diketahui, di Lombok sejak bulan November 1988 yang lalu telah dilaksanakan suatu proyek nasional berupa vaksinasi dari semua bayi yang baru dilahirkan. Evaluasi dari proyek demikian tentunya akan menyangkut evaluasi dari keberhasilan pelaksanaan proyek dan evaluasi dari hasil proyek. Untuk keberhasilan pelaksanaan proyek diperlukan penetapan strategi pemberian vaksin yang paling efektif atas dasar data dasar yang ada, dan kesiapan infrastruktur yang menjamin sampainya tenaga kesehatan kepada penderita-penderita di rumah. Karena itu strategi vaksinasi tidak selalu sama untuk semua daerah.

Bila vaksinasi demikian akan dilaksanakan di Jawa Timur, maka perlu dikumpulkan data dasar lapangan terlebih dahulu, baik yang penyangkut data prevalensi pengidap VHB, maupun data organisasi pelayanan kesehatan. Hal ini perlu untuk menentukan strategi vaksinasi. Bila sudah sampai pada pelaksanaan vaksinasi, maka perlu dicukupi kebutuhan vaksin yang diperlukan. Hal ini memerlukan biaya yang besar, dan partisipasi masyarakat dalam hal ini akan membantu melancarkan terwujudnya upaya penyelamatannya. Dalam hal ini kita dapat mencontoh apa yang telah dirintis di Mataram dengan mendirikan Yayasan Hati Sehat, yang menampung partisipasi masyarakat untuk bersama para ahli kesehatan berupaya meningkatkan taraf kesehatan masyarakat khususnya di bidang penyakit hati.

Demikian secara sepintas uraian tentang beberapa aspek penyakit hepatitis B dan upaya-upaya penanggulangannya, dan apa yang mungkin dapat kita lakukan di sini.

Hadirin yang saya muliakan,

Pada akhir pidato pengukuhan ini perkenankanlah saya sekali lagi memanjatkan puji syukur ke hadapan Tuhan Yang Maha Esa atas limpahan rahmatnya kepada kita semua.

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

Kepada Saudara Rektor Universitas Airlangga, Senat Universitas, Dekan Fakultas Kedokteran, Para Guru Besar, saya ucapkan terima kasih atas persetujuan dan pengusulan saya sebagai Guru Besar.

Pada kesempatan yang berbahagia ini pada tempatnya kiranya untuk mengungkapkan rasa terima kasih yang setulus-tulusnya kepada semua guru-guru saya yang telah mendidik dan mengajar saya pada beberapa jenjang pendidikan mulai dari PHIS di Besuki, HIS dan Sekolah Rakyat di Bondowoso, SMP di Jember, AMS dan SMA II di Surabaya, sampai pada Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Tanpa bimbingan dan asuhan beliau-beliau kiranya saya tidak dapat mencapai kedudukan seperti sekarang ini.

Ucapan terima kasih saya tujukan kepada almarhum Prof.M.Zaman, yang sebagai Dekan waktu itu telah menggugah hasrat saya untuk mengabdikan kepada Alma Mater tercinta, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

Terima kasih yang tulus saya sampaikan kepada almarhum Prof.A.Wahab yang telah menerima saya sebagai asisten di Bagian Ilmu Penyakit Dalam tempat saya mengabdikan sampai sekarang ini.

Kepada guru-guru saya Dr.Yahya Adimasta, Dr.Mariani Budisantoso, almarhum Prof.Soekono, dan para senior saya, saya sampaikan terima kasih yang sedalam-dalamnya atas didikan dan bimbingan yang saya terima selama saya menempuh pendidikan spesialisasi dan selanjutnya meniti jenjang sebagai staf dosen sampai sekarang ini.

Terima kasih secara khusus saya sampaikan kepada Prof. Asmimo, yang sebagai Dekan telah memperkenalkan saya kepada kehidupan organisasi institusional, sewaktu beliau memberikan kesempatan kepada saya untuk ikut mengabdikan diri sebagai Pembantu Dekan III. Beliau pulalah yang mengusulkan penugasan saya di *Team Screening* Universitas Airlangga sejak tahun 1973 sampai sekarang. Pengetahuan dan pengalaman yang dapat dan telah saya gali dari pengabdian itu telah sangat berguna bagi saya dalam melaksanakan tugas-tugas beranekaragam yang telah dilimpahkan pada saya kemudian.

Kepada Direktur Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Sutomo, Dr. Karjadi Wirjoatmodjo, saya sampaikan terima kasih yang tulus dan penghargaan yang setinggi-tingginya atas kesempatan yang telah diberikan kepada saya untuk mengenal lebih dalam tentang persoalan pengelolaan Rumah Sakit Pendidikan yang merupakan sebagian dari sarana Pendidikan Dokter. Dengan sabar, tekun dan taktis, beliau telah membimbing, mendorong dan mengarahkan serta mengerahkan seluruh potensi Rumah Sakit yang dipimpinya untuk bersama-sama menggapai Rumah Sakit Pendidikan dengan mutu yang setinggi-tingginya, dalam rangka menghasilkan dokter yang sebaik-baiknya.

Kepada Kepala Laboratorium - UPF Ilmu Penyakit Dalam, Prof. R. Mohamad Saleh beserta seluruh staf dosen, asisten, karyawan, tenaga paramedik, demikian pula kepada Kepala Lab-UPF Ilmu Penyakit Jantung dan Ilmu Penyakit Paru beserta seluruh staf dosen, saya menyampaikan terima kasih yang mendalam atas pengertian dan kerjasama yang baik serta toleransi yang besar, sewaktu saya sebagai Wakil Kepala Laboratorium terlalu sering meninggalkan Laboratorium untuk melaksanakan tugas-tugas yang lain. Tanpa dukungan dan kebaikn saudara-saudara yang dilandasi rasa tanggungjawab atas integritas Laboratorium tentulah tugas-tugas di Laboratorium akan mengalami hambatan yang serius. Khusus untuk para teman sejawat dari Seksi Gastro-Entero- Hepatologi, saya ucapkan terima kasih atas kerjasamanya yang baik selama ini. Pengertian dan kerjasama yang baik memang diperlukan oleh kita semua untuk lebih meningkatkan prestasi dan prestise Seksi kita di masa-masa yang akan datang.

Terima kasih yang tulus perlu pula saya sampaikan kepada kawan-kawan sekerja di berbagai lingkup tugas : *Team Screening* Proyek Peningkatan dan Pengembangan Perguruan Tinggi Unair, Proyek Peningkatan dan Pengembangan RSUD Dr. Sutomo, Panitia Medik Farmasi dan Terapi, Panitia Medik Peningkatan Mutu dan Keterpaduan Pelayanan dan Pendidikan.

Bekerja di berbagai kelompok tugas dengan kawan-kawan dan suasana yang berbeda selalu menyenangkan dan memberikan pengetahuan dan pengalaman baru bagi saya dalam upaya meningkatkan keberhasilan tugas-tugas yang dibebankan kepada saya.

Kepada Dr. Sri Karjadi beserta staf dosen dan karyawan Laboratorium Gizi, saya sampaikan pula ucapan terima kasih atas kerelaannya untuk melanjutkan tugas-tugas rutin di Laboratorium Ilmu Gizi. Saya mohon maaf bahwa sebagai pejabat kepala saya belum banyak menyimak Laboratorium Gizi, dan baru

berhasil menambah dua orang staf saja.

Kepada Senat Fakultas Kedokteran saya ucapkan terima kasih atas kepercayaannya mengusulkan saya untuk melanjutkan tugas sebagai Pembantu Dekan I.

Ucapan terima kasih yang mendalam saya sampaikan pula kepada Dekan Fakultas Kedokteran yang telah menerima saya sebagai salah seorang Pembantunya dan atas kesabarannya dan ketekunannya dalam membimbing dan mengarahkan saya dalam jabatan itu.

Demikian pula saya ucapkan terima kasih kepada seluruh karyawan Subbagian Akademik, Subbagian Kemahasiswaan dan Subbagian Umum, yang telah secara padu membantu saya menyelesaikan tugas-tugas.

Pada hari yang berbahagia ini sudah sepatutnya saya kenang dengan penuh rasa hormat, haru dan terima kasih yang tak terhingga, almarhum ayah dan ibu yang telah dengan sabar, tekun dan penuh kasih sayang mengasuh, mendidik dan membesarkan saya. Alangkah bahagianya dan bangganya beliau seandainya pada hari ini dapat menghadiri upacara ini dan menyaksikan bahwa jerih payah beliau tidak sia-sia.

Sekarang hanya doa yang dapat saya panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa, semoga arwah beliau-beliau itu dapat diterima di sisiNya dan diampuni segala dosa-dosanya, Amien, Amien, ya robbalalamien.

Kepada saudara-saudara kandung saya yang pada saat ini sebagian dapat hadir di sini untuk turut berbahagia bersama saya sekeluarga, saya ucapkan terima kasih dan penghargaan yang setulus-tulusnya untuk pengorbanannya sehingga memungkinkan saya melanjutkan studi saya. Mereka selalu mendampingi saya sekeluarga dalam keadaan suka maupun duka.

Kepada isteri saya tercinta Widawati yang selalu mendampingi saya dengan penuh pengertian, saya sampaikan terima kasih yang tak terhingga atas toleransi, dorongan, nasihat dan bantuan yang saya terima dalam meniti karier sampai mencapai taraf seperti sekarang ini. Demikian pula kepada anakku tersayang Diediet yang selalu mau mengerti dan penuh kesabaran terutama pada saat-saat saya sibuk, saya sampaikan terima kasih dengan iringan doa semoga cita-citamu untuk menjadi orang yang berguna dapat terlaksana.

Sebagai penutup saya mengucapkan banyak terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada Panitia dan semua pihak yang telah memungkinkan terselenggaranya upacara pengukuhan ini.

Akhirnya kepada hadirin yang saya muliakan saya sampaikan terima kasih atas ketekunan dan kesabaran mendengarkan pidato pengukuhan ini.

Semoga Tuhan Yang Maha Esa selalu memberikan bimbingan dan petunjukNya kepada saya dalam menunaikan tugas sebagai Guru Besar dan tugas-tugas lainnya di Lingkungan Fakultas Kedokteran khususnya dan Universitas Airlangga umumnya.

Wassalamu'alaikum Warahmatullahi-wabarakatuh.

RIWAYAT HIDUP

DATA PRIBADI

Nama : R.Soemarto
Tempat / Tanggal Lahir : Besuki, 18 Desember 1931
Agama : Islam
Alamat : Ngagel Jaya Tengah 1/4 Surabaya
Pangkat / Golongan : Pembina Utama Madya / Guru Besar
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
Golongan IV/d
NIP : 130189824
Jabatan : - Pembantu Dekan Bidang Akademik
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
- Ketua Jurusan Ilmu Kedokteran Medik
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
- Ketua Subprogram III
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
- Pejabat Kepala Laboratorium Ilmu Gizi
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
Status Keluarga : Menikah : 28 April 1967
Isteri : dr.Widawati Djanas
Anak : Budi Pratoto

PENDIDIKAN

Pendidikan Formal

1937-1944	Sekolah Dasar, Bondowoso
1944-1948	Sekolah Menengah Pertama, Jember
1948-1951	Sekolah Menengah Atas II, Surabaya
1951-1961	Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
1961-1965	Spesialisasi Ilmu Penyakit Dalam Fakultas kedokteran Universitas Airlangga

Pendidikan Tambahan

1971	Training Course: Early Gastric Cancer Detection Tokyo, Japan
------	---