



PERAN IMUNITAS TUBUH DALAM PENCEGAHAN PENYAKIT HEPATITIS VIRUS PADA ANAK

PIDATO PENGUKUHAN

**DIBACAKAN PADA UPACARA PERESMIAN PENERIMAAN
JABATAN GURU BESAR DALAM ILMU KESEHATAN ANAK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO**

SEMARANG, 17 APRIL 2004

**OLEH :
HARSOYO NOTOATMOJO**

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Yang saya hormati

Menteri Pendidikan Nasional Republik Indonesia,
Rektor / Ketua Senat Universitas Diponegoro.
Sekretaris Senat Universitas Diponegoro
Para Anggota Dewan penyantun Universitas
Diponegoro,
Para Anggota Senat dan Dewan Guru Besar Universitas
Diponegoro,
Para Pembantu Rektor Universitas Diponegoro,
Para Dekan dan Pembantu Dekan di lingkungan
Universitas Diponegoro,
Para Guru Besar di luar lingkungan Universitas
Diponegoro
Para Dosen di lingkungan Universitas Diponegoro,
Para Karyawan Administrasi di lingkungan Universitas
Diponegoro,
Para Alumni Universitas Diponegoro,
Para Mahasiswa Universitas Diponegoro,
Para Tamu Undangan sekalian,
Para handai taulan dan Ibu Bapak sekalian.

Dalam kesempatan yang sangat berbahagia ini, izinkanlah saya terlebih dahulu memanjatkan puji syukur yang sebesar-besarnya ke hadirat Allah SWT, atas limpahan rahmat, taufik dan hidayah-Nya, sehingga pada saat ini saya diberi kesempatan untuk mengucapkan pidato pengukuhan sebagai Guru Besar dalam Ilmu Kesehatan Anak di hadapan Rapat Senat Terbuka Universitas Diponegoro dan di hadapan para hadirin sekalian yang dimuliakan Allah SWT.

Para hadirin yang saya hormati,

Ilmu Kesehatan Anak yang meliputi berbagai macam subbagian, mempunyai permasalahan yang kompleks. Subbagian Imunologi yang saya tekuni juga mempunyai banyak masalah yang harus dipecahkan. Salah satu masalah yang penting ialah pencegahan terhadap infeksi, khususnya infeksi hepatitis virus. Dari infeksi hepatitis virus ini yang terpenting pada masa ini adalah infeksi hepatitis virus B dan C.

Perkembangan pengetahuan mengenai hepatitis telah berjalan dengan cepat sejak tiga dasawarsa terakhir. Penyakit hepatitis telah dikenal sejak sebelum Masehi, namun setelah awal tahun tiga puluhan hanya dikenal dua macam hepatitis virus ialah hepatitis infeksiosa (hepatitis A) dan infeksi hepatitis serum (hepatitis B). Pada saat ini di samping infeksi virus cytomegalo, herpes simplex dan virus lain, dikenal tujuh macam virus yang dapat menyebabkan penyakit hepatitis virus ialah virus hepatitis A, B, C, D, E, F, dan G.

Seseorang akan dapat terkena penyakit ini, apabila imunitas tubuhnya menurun. Imunitas tubuh dipengaruhi oleh keseimbangan antara sistem imun tubuh dan virulensi virus. Bila imunitas tubuh menurun, maka akan terjadi gangguan keseimbangan tersebut, sehingga anak akan menjadi sakit.

Imunitas tubuh dipelajari oleh suatu ilmu yang disebut Imunologi. Imunologi adalah suatu ilmu yang mempelajari sistem imun dalam tubuh yang berhubungan dengan sel imun, respons imun, imunopatogenesis, terapi dan pencegahan terhadap infeksi bakteri, virus, parasit dan jamur. Pada mulanya Imunologi merupakan cabang ilmu Mikrobiologi yang mempelajari respons tubuh, terutama respons imun terhadap penyakit infeksi. Kemudian dengan bertambahnya ilmu pengetahuan dan teknologi, maka

Imunologi berdiri sendiri menjadi satu cabang ilmu kedokteran.

Infeksi masih merupakan masalah di negara yang sedang berkembang, termasuk di Indonesia masih perlu mendapat perhatian yang besar, terutama hepatitis yang menyerang pada anak. Berkaitan dengan masalah tersebut, perkenankanlah saya menyajikan pidato pengukuhan saya dengan judul: PERAN IMUNITAS DALAM PENCEGAHAN PENYAKIT HEPATITIS VIRUS PADA ANAK.

Pada kesempatan ini saya akan menyampaikan mengenai imun respons secara umum, infeksi hepatitis virus, peran imunitas pada infeksi hepatitis virus, termasuk pencegahannya.

Hadirin yang saya hormati,

Pendahuluan

Hepatitis virus B merupakan salah satu penyakit menular yang terpenting di dunia, termasuk di negara yang sedang berkembang dan padat penduduknya, karena angka sakit dan angka kematiannya yang masih tinggi. Setiap tahun antara 10 sampai 30 juta orang-orang di dunia terkena hepatitis virus B; dan kebanyakan adalah anak-anak dan remaja. Menurut WHO diperkirakan sepertiga penduduk dunia atau sekitar 2 miliar terpapar infeksi VHB lewat darah atau cairan tubuh; dan 5% dari penduduk dunia atau kira-kira 350 juta orang pengidap hepatitis B. Hampir 78% berdiam di Asia, dan 24-40% diantaranya akan menjadi menjadi hepatitis virus B kronik. Di Indonesia 20% penduduk atau sekitar 40 juta orang menderita hepatitis virus B, berarti secara epidemiologis Indonesia tergolong kelompok negara dengan risiko endemisitas tinggi^{1,2,3}.

Penduduk dunia yang terinfeksi hepatitis virus C diperkirakan 100-170 juta, 80-90% akan menjadi hepatitis C kronik dan 15-20% berlanjut menjadi sirosis dan karsinoma hepatoseiular. Di negara Barat dianggap suatu penyakit yang serius, oleh karena 1-2% dari penyakit ini berkembang ke arah hepatitis virus C kronik. Di Indonesia menurut survey nasional, terdapat 2,5-3,4% hepatitis virus C yang berarti 5-7,5 juta penduduk menderita hepatitis virus C kronik³.

Sampai saat ini belum ada obat yang memadai untuk mengobati hepatitis kronik virus B dan C, oleh karena itu perlu penatalaksanaan baru hepatitis kronik virus B dan C. Pencegahan dengan imunisasi adalah cara mendasar untuk mencegah tubuh terkena infeksi hepatitis virus. Imunisasi bertujuan membuat imunitas terhadap suatu penyakit, dengan melibatkan sistem imun di tubuh³.

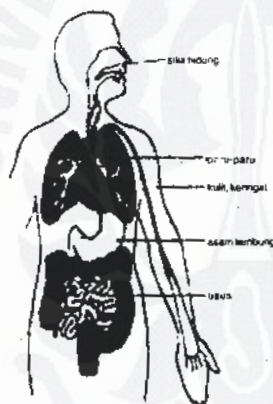
Seperti diketahui, sistem imun adalah seperti pisau yang bermata dua yang sama tajamnya, sisi yang satu berguna sebagai kekebalan tubuh untuk mencegah penyakit infeksi dari luar, sedangkan sisi yang lain meski tajam tetapi justru akan merusakkan tubuh sendiri yang disebut hipersensitivitas atau sering disebut alergi.

Hadirin yang saya hormati,

Sistem imun sangat jelas berhubungan dengan mekanisme pertahanan tubuh yang terdapat pada semua jenis vertebrata tingkat tinggi. Hal ini berarti sistem imun mempunyai sifat sangat cepat tanggap dan bersifat sangat spesifik dalam upaya pencegahan terhadap infeksi mikroorganisme yang menyerang tubuh. Proses respons imun adalah suatu proses interaksi antara tuan rumah atau pejamu dengan mikroba

**Imunitas
tubuh**

patogen berupa respons imun spesifik dan nonspesifik. Respons imun spesifik terdapat dalam darah maupun sel yang akan membentuk imunitas humoral dan imunitas seluler, sedangkan respons imun yang nonspesifik adalah pertahanan tubuh berupa suatu organ yang sudah ada dalam tubuh kita sejak lahir yang telah diciptakan Tuhan Yang Maha Kasih, seperti kulit yang mempunyai asam laktat dan asam lemak dalam keringat, rambut silia saluran napas yang dibantu dengan batuk dan bersin, mukosa usus yang menghambat masuknya mikroba ke dalam epitel usus, cairan asam lambung yang mempunyai Ph asam dan dapat membunuh bakteri, dsb^{4,5}. (Gambar 1.)



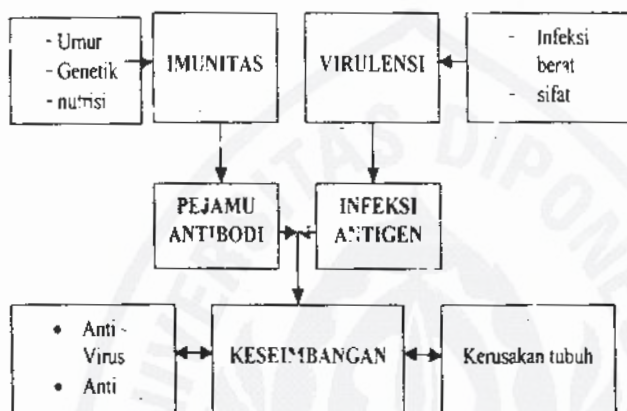
Gambar 1. Pertahanan pertama terhadap infeksi

Pada dasarnya sistem imun dibentuk untuk menghadapi infeksi yang menyerang tubuh. Semua yang diciptakan Tuhan akan disempurnakan ciptaannya dan juga sudah disediakan untuk pemeliharannya, seperti sabda Allah SWT dalam surat Al A'laa ayat 2: **“Alladzii kholaqo fasawwaa”** yang artinya **“Allah yang menciptakan dan menyempurnakan ciptaannya”** ⁶. Sistem imun tubuh

diciptakan oleh Allah SWT untuk mempertahankan tubuh dari serangan infeksi bakteri, virus dan lainnya, dan sesuai dengan bertambahnya umur maka akan disempurnakan pula sistem imun tubuh tersebut selaras dengan tumbuh kembang anak. Pertahanan nonspesifik ini merupakan ciptaan Allah SWT yang berguna untuk pertama kali mencegah masuknya kuman atau virus ke dalam tubuh. Kuman atau virus tersebut masuk tubuh lewat kulit dan mukosa usus atau pernafasan. Tuhan telah menciptakan dan akan menjaganya, oleh karena itu sangat berguna bagi kita yang dapat menghayati arti makna dan hakekat wudhu sebelum sholat, bagi orang yang menjalankan perintah Allah SWT. Organ apakah yang dicuci itu sebelum kita melakukan sholat? Ternyata adalah organ kulit, selaput mukosa hidung, mulut dan organ tubuh kita lainnya yang berhubungan dengan dunia luar, artinya fungsi imunitas nonspesifik disuruh Tuhan untuk dibersihkan, sehingga selalu siap menjaga tubuh dari serangan kuman penyakit. Mekanisme untuk mempertahankan tubuh terhadap infeksi dari luar, selain dengan imunitas nonspesifik, ternyata juga melibatkan banyak faktor, terutama faktor imunitas spesifik.

Salah satu fungsi sistem imun adalah mencari keseimbangan antara respons imun berupa imunitas atau antibodi dengan antigen seperti virus, bakteri dan sebagainya. Bila ada infeksi yang menyerang tubuh, maka tubuh akan mencari keseimbangan antara pejamu dan agen (virus, bakteri dsb). Bila pejamu mempunyai kadar imunitas antivirus atau antibakteri yang tinggi terhadap infeksi virus/bakteri tersebut, maka tidak akan terjadi kerusakan tubuh atau penyakit. Sebaliknya, bila belum ada imunitas pada tubuh anak tersebut maka akan terjadi penyakit dan terjadi kerusakan organ tubuh. Kejadian imunitas sendiri

Kejadian imunitas sendiri dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain umur, genetik, nutrisi dsb; sedangkan infeksi sendiri dipengaruhi oleh virulensi virus, berat ringannya infeksi, sifat virus dsb⁷. (Gambar 2).



Gambar 2. Skema keseimbangan antara pejamu dan infeksi

Seperti diketahui dalam proses respons imun, terdapat tiga fase penting yang dimulai dari fase pengenalan antigen, kemudian fase aktivasi dan akhirnya fase efektor. Pada fase pengenalan bila terjadi infeksi virus, maka virus tersebut akan dikenal lewat permukaan luar dinding virus. Tubuh akan mengenalnya dan imunitas humoral mengeluarkan anti permukaan luar dinding virus. Kemudian fase aktivasi dimulai dari aktivasi sel fagosit yang mengeluarkan sitokin ialah *Interleukin 1*(IL-1) dan *Tumor Necrotizing Factor* (TNF- α) yang berperan pada awal inflamasi. Pada demam berdarah dengue terjadi pengeluaran sitokin berupa IL-1, TNF- α , IL-6 dan IL-8. Pada fase efektor yang terjadi adalah proses inflamasi di daerah tersebut. Bila antigen infeksi tersebut tidak dapat dihilangkan, maka aktivitas sistem imun akan berlangsung terus dan pemberian

tanda dan informasi dikirimkan ke seluruh sistem pertahanan tubuh untuk bersama-sama menghancurkan virus tersebut. Dalam keadaan ini respons imun spesifik humoral yang diperankan oleh sel B, maupun imunitas seluler yang diperankan oleh sel T limfosit, diaktifkan untuk ikut menghancurkan virus. Imunitas spesifik tersebut belum tentu dapat menghilangkan bakteri atau virus tersebut, oleh karena itu perlu kerja sama dengan seluruh sistem pertahanan tubuh, termasuk komplemen dan komponen pertahanan tubuh lainnya. Imunitas humoral tersebut dapat bekerja menetralkan, meningkatkan fagositosis, mengaktifkan komplemen dan kemudian menghancurkan. Reaksi yang hebat ini merupakan suatu reaksi inflamasi yang tidak terbatas lagi sehingga akan menimbulkan kerusakan sel dan jaringan^{8,9,10,11}. Suatu penelitian pada demam berdarah dengue lanjut, melaporkan terjadi disfungsi endotel dan dikeluarkan molekul adhesi berupa *soluble Vascular Cell Adhesion Molecule-1* (sVCAM-1), *soluble Intercellular Adhesion Molecule-1* (sICAM-1), *E-Selectin*, *von Willebrand Factor* (vWF), *Thrombomodulin* (Tm) dan *Plasminogen Activator-1* (PAI-1). Hal ini menyebabkan endotel kehilangan fungsi nontrombogenik melalui ekspresi *Tissue Factor* (TF), PAI-1, dan vWF, sehingga terjadi trombosis, perdarahan, atau keduanya¹².

Bila terjadi pertama kali infeksi maka pertahanan tubuh spesifik dari imunitas humoral yang pertama kali dibentuk, adalah imunoglobulin jenis imunoglobulin M (IgM) yang berfungsi untuk menetralkan antigen tersebut. Bila terjadi infeksi kedua kalinya, maka tubuh membentuk imunoglobulin G (IgG) yang berfungsi meningkatkan fagositosis dan aktivasi komplemen.

Pada prinsipnya pertahanan tubuh nonspesifik dari

imunitas seluler diperankan oleh makrofag yang bersifat fagositosis, dan sel NK atau sel pembunuh yang akan membunuh bakteri atau virus yang ekstra dan intra sel. Kekebalan seluler yang spesifik diperankan oleh limfosit T. Limfosit T ini tidak dapat mengenal kuman (antigen) tersebut secara langsung, tetapi akan mengenal melalui molekul *Major Histocompatibility Complex* (MHC), molekul *Cluster of Differentiation* (CD), dan *T Cell Receptor* (TCR). Molekul MHC ada dua kelas ialah kelas I lebih berperan pada virus dan kelas II yang berperan pada infeksi bakteri. Respons imun seluler dimulai dari aktivitas sel *T Helper* (sel Th) dan makrofag yang bekerja sama dengan baik. Pada masa kini reaksi respons imun seluler akan menghasilkan bahan mediator antara lain sitokin atau interleukin (IL) yang bertujuan untuk mempertahankan tubuh dari infeksi.^{5,8,11}

Kerja sama antara imunitas humoral dan imunitas seluler adalah salah satu sifat respons imun untuk mencari keseimbangan antara kekebalan dalam darah dan kekebalan dalam sel. Bila ada infeksi yang masuk ke dalam tubuh akan terjadi reaksi yang diperankan oleh kekebalan tubuh yang alami terlebih dahulu, kemudian baru disusul kekebalan yang spesifik. Bila keadaan ini tak dapat diatasi, maka infeksi tersebut akan meluas dan menyerang sel dari organ tertentu. Pada keadaan ini kekebalan seluler mulai bekerja yang dimulai dari yang nonspesifik sampai dengan spesifik.

Pada masa kini secara morfologis dan fungsional populasi sel Th dibagi menjadi dua bagian ialah sel Th1 dan sel Th2. Sel Th1 yang lebih berperan pada imunitas seluler, infeksi pada sel, proses inflamasi, rejeksi transplantasi dsb, dengan mengeluarkan sitokin dan interferon; dan sel Th2 yang berperan pada alergi, infeksi parasit, produksi IgE, rekrutmen eosinofil dsb akan mengeluarkan sitokin lain⁸.

Hadirin yang saya hormati,

Infeksi hepatitis akut pertama kali dikenai pada tahun 1885; hepatitis virus B diketahui pada tahun 1960 dan hepatitis virus A pada tahun 1973. Setelah itu semua bentuk infeksi hepatitis virus disebut hepatitis NANB atau hepatitis non-A dan non B sampai tahun 1989 ialah pada waktu hepatitis C ditemukan. Sembilan puluh persen hepatitis NANB adalah hepatitis C. Seperti diketahui sampai tahun 1996 terdapat 7 macam penyakit hepatitis virus ialah hepatitis virus A, B, C, D, E, F dan G^{13,14}.

Pada hepatitis virus A kerusakan sel hati terjadi pada waktu viremia dalam masa yang sangat pendek. Antigen virus hepatitis A ditemukan satu minggu setelah ikterus timbul^{15,16,17}. Penyakit ini banyak terdapat pada anak, bersifat akut dan tidak berbahaya karena dapat sembuh sendiri. Di RS Dr. Kariadi penderita yang dirawat di bagian Ilmu Kesehatan Anak dengan hepatitis A selama 3 tahun-antara tahun 2001 s/d 2003 adalah antara 0,05-0,15%; hal ini menunjukkan bahwa penderita hepatitis virus A hanya sedikit yang dirawat¹⁸. Pencegahan dilakukan dengan imunisasi di samping higiene sanitasi perorangan. Suatu penelitian melaporkan bahwa satu bulan setelah suntikan pertama vaksin hepatitis A, telah terjadi sero konversi sebesar 95,7% dengan titer antibodi sebesar 304 mIU/ml. Satu bulan setelah dosis kedua serokonversi menjadi 99,8%. Satu bulan setelah dua dosis vaksinasi, maka respons imun akan meningkat menjadi lebih tinggi yaitu menjadi 1454 mIU/ml¹⁹. Titer kemudian akan menurun setiap bulan, sehingga yang paling baik untuk imunisasi ulangan adalah 6-12 bulan setelah suntikan kedua.

Hepatitis virus Delta (D) adalah hepatitis yang

Infeksi Hepatitis Virus

virusnya (VHD) hanya dapat hidup bila di dalam tubuh manusia ada virus hepatitis B. Artinya virus D hidupnya tergantung dari virus hepatitis B (VHB) agar dapat hidup dan berkembang biak. Cara penularan seksual merupakan salah satu cara penularan yang sangat penting. Daerah yang sangat cukup tinggi prevalensinya ialah daerah Mediterania, Semenanjung Balkan dan daerah Uni Sovyet, sekitar 85% terdapat di daerah Rumania dan Rusia²⁰; sedangkan laporan di Indonesia hanya sekitar 1,1% - 2,7%²¹. Infeksi VHD ini sebagai superinfeksi infeksi VHB atau simultan bersama infeksi VHB. Hubungan antara infeksi VHB dengan VHD sedemikian rupa, sehingga bila kita mencegah infeksi VHB, maka secara tak langsung akan mencegah infeksi VHD. Hal ini berarti bila ada kekebalan terhadap VHB, maka tidak akan terjadi infeksi VHD.

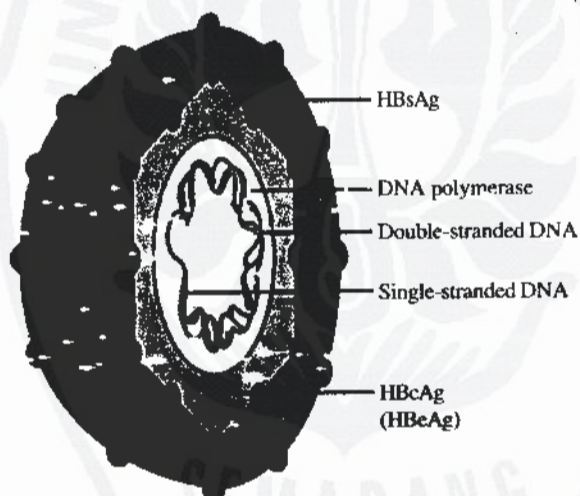
Hepatitis virus E adalah hepatitis karena virus E (VHE) yang penularannya lewat saluran makanan dan air²⁰. Infeksi ini biasanya dapat sembuh sendiri atau *self-limiting* dan tanpa gejala sisa atau kronik. Infeksi VHE merupakan infeksi yang dapat menyebabkan epidemi.

Hepatitis virus F adalah hepatitis yang disebabkan virus F yang ditularkan lewat darah atau parenteral dan belum dilaporkan mengenai sifat kronisitasnya^{13,14}.

Hepatitis virus G adalah hepatitis yang disebabkan oleh virus (VHG) yang ditularkan lewat transfusi darah dan bersifat kronis²². Dilaporkan ada peningkatan VHG-RNA pada kelompok yang sering mendapat transfusi darah atau produk darah misalnya penderita thalassemia dan hemodialisis. Di Indonesia dilaporkan terdapat 34% HVG. Di Mesir dapat mencapai 50-60% dari orang-orang yang pernah mendapat transfusi darah²³. Dalam penelitian HVG tidak memperburuk perjalanan hepatitis virus C.

Dari tujuh macam hepatitis virus tersebut, hanya hepatitis virus B dan virus C yang berbahaya karena dapat menjadi kronik dan akhirnya menjadi karsinoma. Hepatitis virus B banyak terjadi pada anak, sedangkan hepatitis virus C lebih banyak pada orang dewasa. Penelitian mengenai hepatitis virus C pada anak di Semarang, ditemukan hanya 1%²⁴. Karena itu pada kesempatan ini hanya dibicarakan mengenai hepatitis virus B dan virus C. Hal ini sangat penting karena hepatitis virus B dan virus C dapat menjadi persisten, kronik dan akhirnya menjadi kanker hati.

Para hadirin yang kami hormati,



Hepatitis
Virus B

Gambar 3. Struktur virus hepatitis

Pemeriksaan dengan mikroskop elektron menunjukkan tiga macam bentuk virus hepatitis B ialah bulat berdiameter 22 nm, tubuler dan bulat ber dinding rangkap. Struktur virus hepatitis B terdiri dari selubung pembungkus luar yang disebut hepatitis B *surface antigen* (HBsAg) yang tidak infeksius dan nukleokapsid di dalamnya yang disebut hepatitis virus B *core antigen* (HBcAg) dan hepatitis e antigen (HBeAg), dan inti virus ialah *Deoxyribo Nucleic Acid* (DNA) yang menunjukkan masih aktif tumbuh dan berkembang²⁵ (Gambar 3).

Prevalensi hepatitis B menurut WHO tahun 1992 tertinggi di Asia adalah daerah China, Asia selatan, Afrika dan Amerika Selatan (7-20%). Daerah Mediterania ialah Eropa Timur, Rusia, Timur Tengah dan Amerika Tengah dan Afrika daerah Sahara merupakan daerah endemisitas sedang (2-7%). Endemisitas ringan adalah daerah Eropa Barat, Amerika Utara, Australia dengan infeksi anak dan bayi yang jarang²⁶ (Gambar 4). Di Indonesia beberapa penelitian melaporkan angka pengidap hepatitis virus B pada orang dewasa sekitar 3-17%². Di RS Dr. Kariadi Semarang pada tahun 1999 s/d 2003 terdapat beberapa kasus hepatitis B anak yang dirawat ialah antara 0,006 % sampai 0,037%. Artinya anak yang dirawat hanya sedikit, sebab gejala yang terjadi pada hepatitis B pada anak pada umumnya hanya ringan¹⁸.



Carrier rate (HBsAg positivity)

> 8 % = High
 2 %-8 % = Intermediate
 < 2 % = Low

Gambar 4. Prevalensi hepatitis virus B di dunia

Bila bayi baru lahir terkena infeksi VHB, sistem imun gagal untuk mengenalinya dan tidak dapat menghilangkannya, karena sistem imun yang belum tumbuh sempurna, sehingga 90% akan menjadi kronik. Penularan hepatitis B dapat terjadi secara horisontal dan vertikal. Secara horisontal terjadi dari teman-teman, ataupun pasangannya yang menderita hepatitis B²⁶; sedangkan secara vertikal, lewat ibunya, lebih berbahaya karena 95% dapat menjadi kronik²⁷.

Hadirin yang saya hormati,

Hepatitis Virus C

Hepatitis virus C adalah infeksi yang disebabkan oleh virus Hepatitis C (VHC) atau virus dengan inti RNA dari keluarga Flavi viridae, mempunyai 6 genotipe dan 50 sub tipe, dan tak ada hubungan dengan hepatitis virus A, B, D dan E; dan sebagai penyebab hepatitis non A non B (iNANB) pascatransfusi. Di Indonesia 60-65% mempunyai genotipe 1, dan pada hepatitis C penderita dewasa genotipe ini berhubungan dengan respons pengobatan dan lamanya pengobatan. Hepatitis C ini dapat menjadi kronis dan berkembang menjadi sirosis dan karsinoma hati³.

Menurut data WHO tahun 1999, 170 juta penduduk dunia terinfeksi hepatitis C atau sekitar 2,8%. Pada saat ini diperkirakan sudah mencapai 200 juta penduduk dunia menderita penyakit ini. Di USA diperkirakan 3,9 juta atau 1,8% penduduk terkena infeksi virus dan menurut CDC 2,7 juta terkena infeksi hepatitis C¹. Di Indonesia pada orang dewasa prevalensinya berkisar antara 3,1% sampai 4%²⁸. Di China berkisar 9,8% selama epidemi hepatitis NANB. Pada donor darah dari beberapa kota di Indonesia prevalensinya lebih kecil ialah 0,5 - 3,3%^{28,29,30,31}. Pada anak-anak kasus hepatitis C lebih sedikit dibandingkan orang dewasa. Diperkirakan 0,2% anak-anak di USA di bawah umur 12 tahun mempunyai anti-HCV dalam darahnya, dan 0,4% pada umur 12-19 tahun. Pada anak-anak di kota Semarang pada penelitian didapati hepatitis C hanya 1%²⁴. Di Bagian Ilmu Kesehatan Anak RS Dr Kariadi Semarang hanya ada satu kasus (0,006%) yang dirawat yaitu pada tahun 1998 umur 11 tahun. Keadaannya tak berat dengan gejala minimal dan pulang dengan fungsi hati yang menjadi normal¹⁸. Anti-HCV pada donor darah di beberapa tempat di Indonesia sekitar 3,1% - 4%²⁸. Menurut CDC di USA sumber infeksi untuk orang-orang dengan hepatitis virus C yang terbanyak adalah pemakaian obat injeksi (60%), lewat hubungan badan (15%), transfusi 10%, pekerja 4%, lainnya 1% dan tak

diketahui 10%¹. Dilaporkan bahwa 50% kasus yang terinfeksi VHC akan menjadi kronik dan 20% akan menjadi sirosis hati³². Ternyata dalam beberapa penelitian angka infeksi menjadi kronik dapat mencapai 70%, atau lebih tinggi lagi 80-90%³².

Hadirin yang saya hormati,

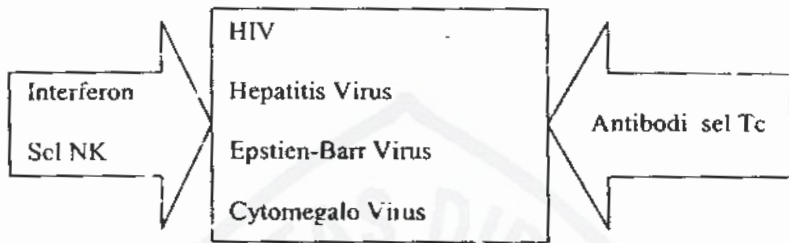
Sebelum membicarakan proses respons imun infeksi virus hepatitis ini, perkenankanlah saya menguraikan tentang virus yang menyerang manusia.

Virus adalah mikro organisme yang mengadakan replikasi dalam sel dan kadang-kadang memakai asam nukleat atau protein pejamu. Sifat virus yang sangat khusus adalah: (1) dapat menginfeksi jaringan tanpa menimbulkan respons inflamasi; (2) dapat berkembang biak dalam sel pejamu tanpa merusak; (3) mengganggu sel khusus tanpa merusak. Virus yang tidak menyebabkan kerusakan sel, disebut *non cytopathic virus*. Bila terjadi kerusakan sel, maka hal ini akibat reaksi antigen antibodi. Virus ini dapat menjadi persisten dan akhirnya menjadi kronik, sebagai contoh adalah virus hepatitis B; (4) virus merusak sel atau mengganggu perkembangan sel kemudian menghilang dari tubuh, dan virus seperti ini disebut *cytopathic virus*^{9,10,11}. Sebagai contoh infeksi virus HIV, infeksi hepatitis virus lain, dsb.

Secara jelas terlihat respons imun yang terjadi adalah timbulnya interferon dan sel *natural killer* (NK) dan antibodi yang spesifik terhadap virus tersebut (lihat gambar5).

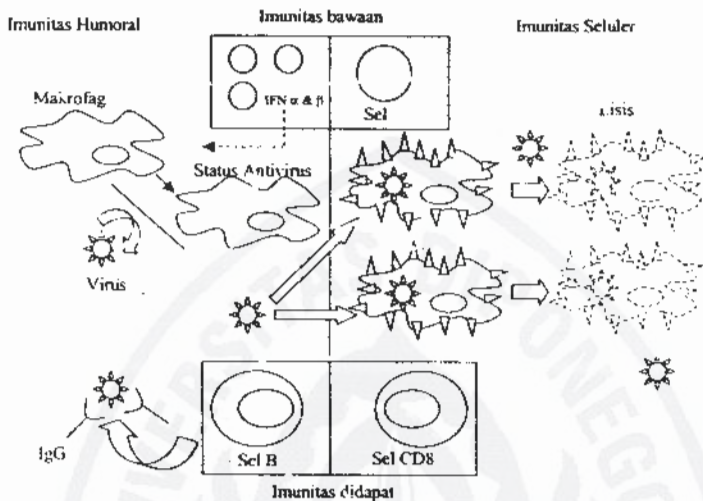
Respons imun terhadap infeksi virus hepatitis

Respons imun nonspesifik dari infeksi virus



Gambar 5. Respon imun terhadap infeksi virus

Dua mekanisme utama respon nonspesifik terhadap virus, yaitu (1) infeksi virus secara langsung yang akan merangsang produksi IFN oleh sel-sel terinfeksi; IFN berfungsi menghambat replikasi virus; (2) sel NK mampu membunuh virus yang berada dalam sel, walaupun virus menghambat presentasi antigen dan ekspresi MHC kelas I. IFN tipe I akan meningkatkan kemampuan sel NK untuk membunuh virus yang berada dalam sel. Sebagai tambahan aktivasi komplemen dan fagositosis akan menghilangkan virus yang datang dari ekstra seluler dan sirkulasi.



Gambar 5. Imunitas terhadap infeksi virus

Pada Gambar 6 terlihat bahwa mekanisme respons spesifik ada dua jenis ialah respons imunitas humoral dan imunitas seluler. Respons spesifik ini mempunyai peran penting ialah (1) menetralkan antigen virus, dengan berbagai cara antara lain menghambat perlekatan virus pada reseptor yang terdapat pada permukaan sel, sehingga virus tidak dapat menembus membran sel, juga dengan cara mengaktifkan komplemen yang menyebabkan agregasi virus sehingga mudah difagositosis; dan (2) melawan virus sitopatik yang dilepaskan dari sel yang lisis. Respon imunitas seluler juga merupakan respons imunitas yang penting terutama pada infeksi virus yang nonsitopatik. Respons ini melibatkan sel T sitotoksik yang bersifat protektif, sel NK, ADCC dan interaksi dengan MHC kelas I sehingga menyebabkan kerusakan sel jaringan. Dalam respons infeksi virus pada

Respons imun yang spesifik terhadap infeksi virus

jaringan akan timbul IFN (IFN-a dan IFN-b) yang akan membantu terjadinya respons imun yang bawaan dan akuisita. Peran antivirus dari IFN cukup besar terutama IFN-a dan IFN-b. Kerja IFN sebagai antivirus adalah (1) meningkatkan ekspresi MHC kelas I, (2) aktivasi sel NK dan makrofag, (3) menghambat replikasi virus, dan (4) menghambat penetrasi ke dalam sel atau *budding* virus dari sel yang terinfeksi^{9,10,11}.

Beberapa virus dapat menginfeksi sel-sel sistem imun sehingga mengganggu fungsinya dan mengakibatkan imunodepresi, misal virus polio, influenza dan HIV atau penyakit AIDS³³. Sebagian besar virus membatasi diri (*self limiting*) pada sebagian lain sehingga menyebabkan gejala klinik atau subklinik. Penyembuhan infeksi virus pada umumnya diikuti imunitas jangka panjang. Demikian juga demam dengue dan demam berdarah dengue, merupakan infeksi virus akut yang disebabkan oleh empat jenis virus dengue. Imunitas yang terjadi cukup lama, apabila terkena infeksi virus dengan serotipe yang sama, tetapi bila dengan serotipe yang berbeda, maka imunitas yang terjadi menjadi berbeda pula. Gangguan pada organ hati pada demam berdarah dengue telah dibuktikan dengan ditemukannya virus dengue RNA dalam jaringan sel hati dan organ limfoid. Virus dengue ternyata menyerang sel kupffer dan hepatosit, sehingga terjadi gangguan di hati.

Jadi benarlah apa yang dikatakan Allah dalam surat **At-Tiin ayat 4**: **"Laqod kho!aqnal insana fii ahsani taqwiim"** yang artinya "Sesungguhnya kami (Allah) telah menciptakan manusia dalam bentuk yang sebaik-baiknya".⁶ Hal ini menunjukkan bahwa ciptaan Allah tidak hanya bentuk luarnya yang baik, tetapi juga yang ada dalam tubuh sendiri misalnya sistem imun. Dari sudut pertahanan tubuh Allah

tidak hanya bentuk luarnya yang baik, tetapi juga yang ada dalam tubuh sendiri misalnya sistem imun. Dari sudut pertahanan tubuh Allah telah menciptakan kekebalan atau imunitas yang sangat sempurna dalam menjaga ciptaan-Nya terhadap serangan infeksi dari luar.

Mekanisme kejadian hepatitis B adalah reaksi imunologik antara imunitas humoral dan seluler dengan antigen virus. Reaksi imunologik humoral berupa timbulnya antibodi hepatitis B yang disebut Anti-HBs. Reaksi imunitas seluler berupa aktivasi sel T sitotoksik yang dengan bantuan MHC kelas I dapat menghancurkan HBcAg dan HBsAg dalam sel hati.

Bila terjadi infeksi virus hepatitis B maka reaksi sel hati akan menghasilkan interferon yang berfungsi antireplikasi, antivirus dan anti-DNA virus. Interferon juga dapat mengaktifkan beberapa enzim antara lain 2-5A *Oligoadenil synthetase* yang berperan menghambat sintesis protein virus sehingga dapat mencegah infeksi virus hepatitis B. Di samping itu dalam darah, virion berikatan dengan *polymerized Human Serum Albumin* (pSHA). Kemudian akan menuju ke sel hepatosit dan terikat dengan receptor pSHA di dinding sel hati, dan akhirnya terjadi endositososis. Sel hati yang mengalami infeksi hepatitis B ternyata juga memproduksi protein ialah *Liver Spesifik Protein* (LSP) yang bersifat antigenik².

Replikasi genom virus di dalam sel hati menyebabkan timbulnya protein virus yang bebas, sehingga tubuh akan membentuk antibodi humoral dan seluler. Demikian juga receptor pSHA akan merangsang pembentukan antireceptor-pSHA yang dapat menahan

**Mekanisme
respons
imun
hepatitis B**

masuknya virus ke dalam dinding sel hati³⁴. Dalam proses penghancuran virus tersebut terjadi kompetisi antara sel T sitotoksik dengan faktor penghambat ialah *Rossette Inhibiting Factor* (RIF) yang diproduksi oleh limfosit dan faktor yang dikeluarkan oleh sel hati sendiri ialah *Liver Derived Inhibitory Protein* (LIP). Hasil akhir ditentukan oleh resultante dari kedua komponen yang berkompetisi.

Pada bayi-bayi fungsi imunitas belum berkembang dengan baik, maka sel T Sitotoksik belum terbentuk dengan baik sehingga tidak dapat menghancurkan virus dalam sel hati, sehingga sel hati tidak rusak. Bila terjadi berkepanjangan, maka akan terjadi pengidap sehat³⁵. Hal ini yang menyebabkan sekitar 90% bayi-bayi yang dilahirkan oleh ibu HBsAg positif dengan HBeAg positif akan mengalami infeksi dan 95% akan menjadi persisten dan berkembang menjadi kronik². Pada anak-anak sekolah dasar di Semarang pengidap HBsAg adalah 3% dan yang menjadi persisten sekitar 50%²⁵. Penelitian mengenai faktor-faktor penyebab persistensi pada anak telah dilakukan, dan hasil penelitian menunjukkan bahwa ibu anak tersebut yang menderita hepatitis B memegang peranan sangat penting. Faktor lainnya adalah banyaknya virus dalam darah anak atau titer HBsAg yang tinggi, HBeAg yang positif dan keadaan fungsi hati sendiri. Peranan imunitas seluler anak tersebut juga penting untuk terjadinya persistensi^{2,27,36,37,38}. Pada orang dewasa terjadi sebaliknya, hanya sekitar 5-10% yang dapat berkembang menjadi kronik^{2,39}.

Sangat menarik untuk diperhatikan bahwa infeksi virus hepatitis B, terutama HBxAg dapat mempengaruhi mitochondria. HbxAg adalah protein yang disandi oleh gen

X DNA virus hepatitis B. Beberapa penelitian tentang perubahan mitochondria akibat HbxAg telah dilaporkan: HbxAg telah menjadi fokus penelitian, karena keterlibatannya dalam inaktivasi p53 yang merupakan faktor *transactivator*, dan berperan dalam neoplasma. Protein HBx merupakan induktor apoptosis dengan cara mengubah permeabilitas membran mitochondria, yang berakibat keiuarnya berbagai protein dan *cytochrome c* yang diikuti oleh apoptosis. Hal penting untuk diketahui bahwa protein HBx merupakan *permissive factor* terhadap kematian sel hati pada infeksi hepatitis B, tanpa melewati proses inflamasi dan nekrosis sel. Namun perlu diteliti lebih lanjut bahwa sebagian pengidap sehat hepatitis B yang tidak menunjukkan radang dapat mengalami keganasan hati, tanpa melewati tahap hepatitis kronis aktif dan sirosis⁴⁰.

Hepatitis virus C merupakan penyebab penyakit hati akut atau kronik yang amat penting di Indonesia. Dalam bentuk akut insidennya relatif lebih besar daripada hepatitis B, sedangkan bentuk kroniknya hampir sama dengan hepatitis B, hanya gejalanya lebih ringan. Mayoritas penderita hepatitis virus C berkembang menjadi kronik dan secara aktif bereplikasi pada 90% penderita, sehingga penyakit ini dikategorikan sebagai "*silent killer*".³ Bila virus hepatitis C masuk dalam tubuh, maka respons imun yang terjadi hampir sama dengan hepatitis B, artinya terjadi antibodi terhadap kapsul virus tersebut yang terdiri dari protein CP9 dan CP10. Anti HCV-RNA yang tinggi dianggap mengidap infeksi HCV bukan infeksi yang transien. Pada prinsipnya penularan hepatitis C hampir sama dengan hepatitis B ialah melalui parenteral misalnya

**Respons
imun
hepatitis C**

transfusi, hemodialisis, lewat hubungan seksual dan kadang-kadang lewat ibu ke bayi. Penularan dari ibu ke anak berbeda dari pada penularan lewat transfusi, namun keadaan ini belum dapat diterangkan dengan jelas³¹.

Menurunnya respons limfosit T dan kecenderungan virus untuk bermutasi, tampaknya menyebabkan tingginya angka infeksi kronis. Hepatitis C cenderung bereplikasi dengan sel hati, tapi tidak sitopatik secara langsung, sehingga menyebabkan infeksi yang persisten selama infeksi kronis. RNA-HCV mencapai titer yang tinggi, biasanya 10^5 – 10^7 IU/ml. Namun faktor pejamu juga memegang peranan penting, misalnya usia yang lebih tua, jenis kelamin dan keadaan imunokopromis³.

Hadirin yang saya hormati,

**Pencegahan
terhadap
infeksi
hepatitis
virus**

Sampai saat ini belum ada obat yang memadai untuk mengobati hepatitis kronis virus B dan C, khususnya pada orang dewasa, sedangkan pada anak-anak gejalanya tidak khas dan prevalensinya berkisar antara 3-17%. Meskipun demikian, pada anak-anak hepatitis B sekitar 50% dapat menjadi persisten, tetapi karena gejalanya bermacam-macam, maka pemberian pengobatan masih belum dapat dilakukan. Dalam beberapa penelitian, pengobatan dengan interferon ataupun kombinasi dengan obat lain masih belum memuaskan, sehingga pencegahan primer berupa imunisasi sejak dini perlu dilakukan⁴². Pencegahan sekunder berupa pencegahan terhadap kejadian hepatitis B menjadi persisten dan kronis perlu ditingkatkan. Penelitian menunjukkan bahwa banyak faktor yang mempengaruhi terjadinya hepatitis virus B persisten²⁵. Perjalanan hepatitis virus B kronik menjadi sirosis hati memerlukan waktu sampai 20

tahun, sedangkan untuk menjadi kanker hati atau karsinoma hepatoselular diperlukan lebih lama lagi sampai 30 tahun, namun demikian pernah dilaporkan penderita anak umur 11 tahun sudah terkena kanker hati. Pencegahan tertier terhadap kejadian lanjut dari hepatitis kronis menjadi karsinoma hepatoselular perlu strategi baru penatalaksanaan terapi hepatitis kronik virus B dan C, serta perlu penelitian lebih lanjut³.

Benarlah apa yang disabdakan oleh Allah SWT dalam surat Al Qur'an 4:9, yang arti terjemahannya ialah sbb: "Dan hendaklah takut kepada Allah orang-orang yang seandainya meninggalkan dibelakang mereka anak-anak yang lemah....."

Agar supaya anak-anak yang kita lahirkan tidak lemah, terutama lemah dalam sistem kekebalan terhadap suatu penyakit maka perlu usaha untuk menaikkan kekebalan tubuh. Kekebalan tubuh dapat dinaikkan untuk melawan infeksi, dan kekebalan tersebut dapat bersifat humoral atau seluler. Pembentukan kekebalan yang terkenal dengan nama imunisasi, dapat dilakukan secara pasif ataupun aktif.

Imunisasi membuat kekebalan yang penting dalam mencegah infeksi suatu penyakit, khususnya penyakit hepatitis virus A, B dan C. Oleh karena itu imunisasi sudah sangat dianjurkan yang dilakukan sejak dini atau segera setelah bayi lahir. Imunisasi ini dilakukan sesuai dengan anjuran IDAI yang sama dengan penelitian-penelitian yang sudah dilakukan⁴¹; dengan cara ini akan mendapatkan antibodi yang optimal⁴². Dalam rangka meningkatkan efektivitas dan stenisasi imunisasi hepatitis B, maka sesuai dengan surat Menteri Kesehatan RI nomor 129A/IX/2003 pada tanggal 15 September 2003 kepada Ketua Pengurus Pusat Ikatan Dokter Anak Indonesia, seharusnya imunisasi hepatitis B dilakukan pada bayi umur 0-7 hari, dengan

menggunakan alat suntik sekali pakai yang berisi vaksin hepatitis B (“Uniject HB”) untuk satu dosis⁴³.

Perkembangan tehnik dan biomolekuler menimbulkan pembuatan vaksin rekayasa yang akan menambah khasanah imunisasi masa sekarang.

Sejarah menunjukkan bahwa pemakaian vaksin masa dulu dengan pemakaian plasma, dengan kemajuan zaman dan teknologi maka rekayasa genetik atau rekombinan mulai dipergunakan. Sebagai contoh imunisasi hepatitis B, periode tahun 1980 – 1990 masih dipakai vaksin dari plasma dan setelah itu dipakai vaksin rekombinan.

Dimasa mendatang pengembangan vaksin rekombinan akan berjalan lebih pesat dibandingkan dengan pemakaian plasma. Munculnya vaksin baru dari beberapa penyakit menunjukkan betapa hebat kemajuan imunologi dalam menunjang penyakit infeksi di masa mendatang.

Hadirin yang saya hormati.

Sirapulan

Dari uraian di atas dapat disimpulkan bahwa Tuhan Yang Maha Pengasih telah menciptakan manusia dalam sebaik-baik makhluk yang sudah disertai dengan penjagaannya berupa sistem kekebalan tubuh. Pada prinsipnya kekebalan tubuh terdiri dari bawaan dan didapat yang bersifat spesifik dan nonspesifik. Secara otomatis bila ada infeksi virus, tubuh telah menyiapkan perangkat lunak atau keras untuk menghadapi infeksi tersebut. Sakit atau tidak sakit, tergantung banyak faktor antara lain kekebalan tubuh sendiri, jumlah dan macam mikrobanya.

Hepatitis B dan C merupakan masalah kesehatan masyarakat dunia, sekitar 2 milyar penduduk dunia terinfeksi virus hepatitis, dengan angka kematian 1 sampai 2 juta orang

per tahun. Hepatitis C juga merupakan problem yang tidak kalah pentingnya, karena diperkirakan 100 juta atau hampir 400 juta penduduk dunia terinfeksi hepatitis C. Di Indonesia ada sekitar 50% jumlah penduduk terinfeksi hepatitis B. Prevalensi pada donor darah sekitar 2,5%-9,1%. Pada anak-anak sebelum imunisasi hepatitis B diberikan oleh Depkes, angka anak-anak yang terjangkit penyakit hepatitis B adalah sekitar 15 - 17%; setelah imunisasi hepatitis B menjadi jadwal rutin, maka anak-anak yang terkena infeksi ini mulai menurun ialah sekitar 7-10%^{2,3,31}. Pada penelitian saya di kota Semarang pada anak sekolah dasar terdapat 3,4% yang menderita hepatitis B; sebagian (56,2%) menjadi persisten. Faktor-faktor terjadinya persistensi ternyata cukup banyak, antara lain konsentrasi dari virus sendiri, di antara keluarga lebih dari satu yang menderita hepatitis B, dan yang lebih dominan adalah ibunya menderita hepatitis B^{25,37}. Pada anak sekolah dasar tersebut yang tanpa hepatitis B hanya 1% yang menderita hepatitis C²⁴.

Pencegahan sangat penting dilakukan, khususnya imunisasi terhadap hepatitis virus sebagai pencegahan primer. Imunisasi baru mencakup hepatitis A dan B. Sampai sekarang belum dapat dibuat imunisasi terhadap hepatitis C, sehingga masih terbuka lebar penelitian untuk membuat vaksin hepatitis C pada khususnya dan vaksin terhadap infeksi lain pada umumnya. Pencegahan sekunder untuk mencegah terjadinya persistensi dan kronik, serta pencegahan tertier dalam rangka mencegah terjadinya kanker hati sangat perlu dilakukan.

Untuk para mahasiswa strata 1, strata 2, strata 3 maupun spesialis 1, hanya tekadmu untuk belajar dengan

Harapan dan pesan untuk mahasiswa sungguh-sungguh agar berhasil dikemudian hari. Ingatlah hanya engkau sendiri yang akan mengubah keadaanmu agar dapat menjadi orang yang berguna dan di dunia tidak merugi, seperti sabda Allah SWT dalam surad Ar-Ra'd (13):11 ialah : **Sesungguhnya Allah tidak akan merubah keadaan suatu kaum,**

Sehingga mereka merubah keadaan yang ada pada diri mereka sendiri

Artinya jika engkau para mahasiswa tidak mengubah keadaannya sendiri dengan belajar yang sungguh-sungguh, maka keadaanmu tidak akan berubah menjadi orang yang sukses hidupnya. Oleh karena itu jangan ditunda-tunda lagi belajarlal terus dan berkreatifitaslah selalu, seperti pepatah ini. Ingatlah 5 perkara sebelum datangnya 5 perkara yang lain ialah:

1. **Sehat sebelum saki!**
2. **Muda sebelum tua**
3. **Kaya sebelum miskin**
4. **Waktu lapang sebelum sempit**
5. **Hidup sebelum mati**

Belajarlal dengan rajin selagi sehat, masih muda, ada kemampuan membayar kuliah, ada waktu yang cukup banyak dan masih diberi hidup sehat, bukan sebaliknya sehingga anda kehilangan kesempatan yang baik untuk menjadi orang yang berguna.

Ingatlah sabda rasulullah SAW yang mengatakan:” **carilah ilmu sampai di negeri cina atau carilah ilmu sampai diliang kubur**”.

Dalam belajar atau berdiskusi carilah orang yang pandai sesuai dengan keahliannya, seperti sebuah nasihat dari Lukman Al Hakim kepada anaknya:

**“ Wahai anakku,
Bermusyawaralah dengan orang-orang yang
berpeugalaman,
Karena ia memberimu dari pendapatnya
sesuatu yang diperolehnya dengan mahal,
Sedangkan engkau
mengambilnya secara Cuma-Cuma.”**

Oleh karena itu disamping belajar yang sungguh-sungguh perlu disertai doa dan sholat yang khusuk, karena keberhasilan semata-mata dari ALLAH SWT.

Hadirin yang saya hormati,

Pada akhir pidato ini pertama-tama saya panjatkan puji syukur dan terimakasih yang tak terhingga kepada Allah SWT, karena dengan rahmat-Nya dan kasih sayang-Nya telah mengangkat derajat kami di dunia ini sebagai Guru Besar di bagian Ilmu Kesehatan Anak, semoga juga Engkau angkat derajat kami di akhirat kelak di sisi-Mu, Amin. Serta salam dan salawat bagi Nabi Muhammad SAW nabi akhir zaman.

Dan izinkan kami mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu kami secara langsung atau tidak langsung, mendukung kami dalam membuat pidato kami, serta para hadirin semuanya yang pada hari ini memberikan doa restu kepada saya dalam membacakan pidato pengukuhan dihadapan sidang Senat Terbuka yang mulia ini.

**Ucapan
terimakasih**

Secara khusus, ucapan terima kasih saya sampaikan kepada yang terhormat Menteri Pendidikan Nasional Republik Indonesia yang berkenan mengangkat saya sebagai Guru Besar Tetap di Universitas Diponegoro.

Kepada Prof. Ir. H. Eko Budihardjo, M.Sc, Rektor Universitas Diponegoro, para Pembantu Rektor, Sekertaris Senat, Anggota Senat Universitas, Dewan Guru Besar Universitas Diponegoro, saya ucapkan terima kasih atas persetujuan usulan pengangkatan saya sebagai Guru Besar serta menerima saya di lingkungan Saudara.

Kepada Prof. R. Kabul Rachman SpKK, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Prof.Dr.dr. Tjahjono SpPA dan para Pembantu Dekan lainnya, Para Anggota Senat Fakultas dan Dewan Guru Besar Fakultas Kedokteran serta Panitia Penilai Pengangkatan Guru Besar di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, saya sampaikan terima kasih atas persetujuan awal dan kemudian meneruskan usulan pengangkatan saya sebagai Guru Besar. Juga kepada dr. Anggoro DB Sachro SpA(K), mantan Dekan, saya mengucapkan terimakasih atas usulan sebagai Guru Besar.

Kepada para Guru Besar anggota *Peer Group* yang telah memberikan asupan dan perbaikan pada pidato pengukuhan ini, saya mengucapkan terimakasih yang tak terhingga.

Kepada dr.H.Gatot Soeharto MMKes.,MARS, Direktur RSUP Dr.Kariadi Semarang beserta seluruh staf, saya sampaikan terima kasih atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk ikut bekerja di lingkungan RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Kepada yang terhormat Prof. Dr.dr. Nurhayati, Prof. Dr. dr. Soewigno Sumohardjo SpPD, SpGH, Prof. Dr. dr.

Tony Sadjimin MPh, MSc, PhD yang telah membimbing saya dalam studi doktoral, saya mengucapkan beribu-ribu terima kasih.

Kepada yang terhormat Almarnumah Prof dr. Corry Matondang SPA(K), Prof. Dr. dr. Lydia Kosnadi SpA(K), Prof. Dr. Djauhar Ismail SpA(K), PhD dan Prof. Dr. Soebowo SpPA yang memberikan rekomendasi dalam usulan pengangkatan Guru Besar, saya menghaturkan terimakasih. Kepada dr. Ny. Kamilah Boedi Raharjani SpA(K) Kepala Bagian Ilmu Kesehatan Anak beserta staf pengajar Ilmu Kesehatan Anak Prof. dr. Muljono S. Trastosenojo SpA(K), Prof. DR. dr. Ig. Sudigbia SpA(K), Prof. DR. dr. Ag. Soemantri Hardjojuwono, SpA(K) Ssi, Prof. DR. dr. Lydia Kosnadi SpA(K), dr. Anggoro D. B. Sachro SpA(K), dr. H. Budi Santosa SpA(K), dr. M. Sidhartani Zain SpA(K), dr. H. Sholeh Kosim SpA(K), dr. Rochmanadji SpA(K) MARS, Dr. dr. Tatty Ermin Setiati SpA(K), dr. I. Hartantyo SpA(K), dr. Moedrik Tamam SpA(K), dr. Herawati Yuslam SpA(K), dr. Hendriani Selina SpA(K), dr. Rudy Susanto SpA(K), dr. JC. Susanto SpA(K), dr. Eliy Deliana SpA(K), dr. Alifiani Hikmah P SpA, dr. MMDEAH. Hapsari SpA, dr. Mexitalia Setiawati SpA, dr. Heru Muryawan SpA, dr. Gatot Irawan SpA, dr. Anindita S SpA, dan para karyawan paramedis atau administrasi serta para dokter PPDS I yang sedang mengambil spesialis Anak, saya ucapkan terima kasih atas segala keihlasan hati dalam mendukung, membantu pengangkatan Guru Besar saya dan dalam suka dan duka.

Penghargaan setinggi-tingginya saya sampaikan kepada kepala sekolah dan guru-guru saya di Sekolah Rakyat Jombang Timur I Semarang, SMP Negeri II Semarang, SMA B2 Negeri Semarang yang telah mengantar saya secara bertahap menuju jenjang keilmuan dan kependidikan seperti

sekarang ini.

Kepada ayah almarhum R. Soewono Notoatmodjo dan ibu almarhumah Siti Aminah, saya menyatakan rasa cinta, hormat dan terima kasih saya atas segala asih, asih, dan asah serta doa yang tidak ada putus-putusnya sehingga saya dapat mencapai jenjang akademik ini. Perkenankan saya berdoa untuk bapak kami serta kakak-kakak saya yang sudah mendahului kami: "Allahummagh fir'ana dzunubana wali walidaiya warham humma kama robbayana shoghiro", Amin. Ampunilah dosa kami dan dosa bapak ibu kami dan kakak kami semua, semoga amal ibadah mereka semua diterima Allah SWT, Amin.

Kepada ayah mertua almarhum R. Karsan Wiriosuparto dan ibu mertua almarhumah Siti Soebinah, atas segala doa restunya saya sampaikan rasa hormat saya dan terima kasih saya, semoga Allah SWT meridhoinya, Amin.

Kepada kakak-kakak semua dan kakak-kakak ipar serta semua anggota keluarga saya dan saudara saya semua dan Ikatan Keluarga besar Sumodilogo (IKS cabang Semarang) yang tidak dapat saya sebut satu per satu, atas segala bantuan dan dorongannya, saya sampaikan terima kasih yang tak terhingga.

Kepada istri saya Hj. Sri Mulyati binti Karsan Wiriosuparto yang dengan penuh kasih sayang telah mengorbankan sebagian hidupnya, waktu dan perhatian dan doanya, untuk mendukung karier keilmuan dan jenjang akademik saya, tiada kata lain kecuali rasa sayang dan ucapan terima kasih serta doa semoga amal ibadahmu diridhoi Allah SWT, dan semoga tetap sehat wal afiat, Amin. Kepada kedua anakku dr. Puji Leksono (Ipung) dengan istri Widyastuti dan Ratna Permata Hapsari (Ita), rasa sayang pengorbanan kalian untuk mendukung pencapaian karier

ayah kalian sungguh membuat ayah bangga dan terharu. Terima kasih anak-anakku, semoga kalian diberkahi Allah SWT dan bahagia dunia akhirat, Amin.

Kepada panitia Pengukuhan Guru Besar yang telah mempersiapkan upacara ini dengan sangat baik sehingga berjalan lancar, saya sampaikan penghargaan yang setinggi-tingginya. Juga kepada paduan suara mahasiswa Universitas Diponegoro Semarang saya sampaikan ucapan terima kasih.

Akhirnya kepada semua hadirin dan hadirat yang saya hormati, yang tidak dapat saya sebut satu per satu, saya sampaikan rasa hormat dan terima kasih yang setulus-tulusnya, dengan iringan doa semoga Allah SWT meridhoi kehadiran Bapak Ibu semua dan mencatat amal Bapak Ibu di akhirat kelak, amin ya robbil alamin. Semoga Allah Tuhan Yang Maha Esa selalu melimpahkan rahmad dan petunjuk-Nya kepada kita semua, Amin.

Bila ada kata dan tindakan saya yang tiada berkenan di hati Bapak Ibu semua saya mohon maaf yang sebesar-besarnya, terimakasih atas perhatiannya.

Wassalamu'alaikum warakhmatullahi wabarokatuh.

Semarang, 17 April 2004

**Daftar
Pustaka**

1. www.heprep.org/AGA.2002
2. Suwignyo. Studi Epidemiologi Hepatitis B di Mataram. Disertasi. 1984
3. Amirudin R Strategi Penatalaksanaan hepatitis kronik virus B dan C. Forum Diagnosticum, 2003
4. Soothill JF, Hayward AR & Wood CBS. Paediatric Immunology.Blackwell Sc. Publ. 1983, p. 11-20
5. Stiehm ER. Immunologic Disorders in Infants and Children. Philadelphia : WB Saunders Co., 1996.
6.Al-Qur'an dan terjemahannya. Yay. Penterjemah / Pentafsir Al Qur'an. Jakarta, 1965.
7. Djauzi S Perkembangan obat imunomodulator. Simposium Imunos. Jakarta, 2003.
8. Akib APA. Mekanisme Imun reaksi inflamasi . Penatalaksanaan alergi dan infeksi pada bayi dan anak masa kini. Simp. Alergi imunologi dan infeksi, 2002.
9. Abbas AK, Lichtman AH, PoberJS. Immunity to microbes. Dalam: Cellular and molecular immunology. 4th ed. Philadelphia, WB Saunders CO, 2000; 343-62.
10. Baratawidjaja K. Imunologi Dasar; edisi ke 3. Jakarta : Penerbit FK UI, 1996.
11. Kresno SB. Imunologi: Diagnosis dan prosedur laboratorium. Balai penerbit Fak. Kedokt. Universitas Indonesia, 2001.
12. Setiati TE. Faktor hemostasis dan faktor kebocoran vaskuler sebagai faktor diskriminan untuk memprediksi syok pada demam berdarah dengue. Disertasi, Semarang, 2004.
13. Behrman, Kliegman, Jenson. Nelson Textbook of Pediatrics 17ed. Saunders. 2004 (p. 1324-1332).
14. Rudolph AM, Kamei RK, Overby KJ. Pediatrics. Mc-Graw-Hill.Co, USA, third ed. 2002 (p. 361-364).
15. Andre FE. Development of vaccine against hepatitis A. In: Viral hepatitis and liver disease. Hollinger FB, Lemon SM, Margois HS (eds). Williams and wilkins, Baltimore, 1991, p 85-88.

- HS (eds). Williams and Wilkins, Baltimore, 1991, p 85-88.
16. Koff RS . Clinical manifestations and diagnosis of hepatitis A virus infection, vaccine. 1992, 10:S 15-17.
 17. Krugman S, Gilles JP & Hammond J. Infectious hepatitis evidence for two distinctive clinical epidemiological types of infection. J.Am.Med.Assoc., 1967, 200, 365-373. Quoted F, Hollinger B. International Symp. On Active Immunization against hepatitis A. Vienna, 1992.
 18. ... Catatan Medik RS Dr. Kariadi, Semarang, 2004.
 19. Andre FE. Development of vaccine against hepatitis A in: Viral hepatitis and liver disease. Hollinger FB, Lemon SM, Margolis HS (eds). Williams and Wilkins. Baltimore, 1992:85-88.
 20. Suwignyo, Mulyanto, Sulastini dkk. Antibodi terhadap antigen Delta pada carrier HbsAg di daerah Mataram dan sekitarnya. Pertemuan PPHI III, 1985.
 21. Kurstak E. Hepatitis C virus, hepatitis E virus and disease. Springer verlag wien New York, 1993: 175-201.
 22. Linnen J, Wages J, Zhang-Keck ZY, et al. Molecular cloning and disease association of hepatitis G virus: A transfusion-transmissible agent. Science. 271: 505-508, 1996.
 23. de Lamballerie X, Chareil RN & Bussol B. Hepatitis GB virus C in patients on hemodialysis. N Engl. J.Med. 334:1549, 1996.
 24. Harsoyo.N. Hepatitis virus C pada anak tanpa hepatitis B surface antigen di Kodya Semarang. Maj. Berita Kedokt. Masy. XIV:1,1, 1998.
 25. Harsoyo N. Penyakit Infeksi Hepatitis B pada anak. Studi faktor-faktor persistensi di Kotamadya Semarang. Disertasi, 1997.
 26. Harsoyo N. Penularan horizontal pada kejadian hepatitis B persisten anak. Maj.Berita kedokt. Masy. XIII: 177-26, 1997.
 27. Harsoyo N. Penularan vertikal memegang peranan penting pada kejadian hepatitis B persisten anak. Notoatmojo H. MMI 34:1, 1999.

- HS (eds). Williams and Wilkins, Baltimore, 1991, p 85-88.
16. Koff RS . Clinical manifestations and diagnosis of hepatitis A virus infection, vaccine. 1992, 10:S 15-17.
 17. Krugman S, Gilles JF & Hammond J. Infectious hepatitis evidence for two distinctive clinical epidemiological types of infection. J.Am.Med.Assoc., 1967, 200, 365-373. Quoted F, Hollinger B. International Symp. On Active Immunization against hepatitis A. Vienna, 1992.
 18. ... Catatan Medik RS Dr. Kariadi, Semarang, 2004.
 19. Andre FE. Development of vaccine against hepatitis A in: Viral hepatitis and liver disease. Hollinger FB, Lemon SM, Margois Hs (eds). Williams and Wilkins. Baltimore, 1992:85-88.
 20. Suwignyo, Mulyanto, Sulastini dkk. Antibodi terhadap antigen Delta pada carrier HbsAg di daerah Mataram dan sekitarnya. Pertemuan PPHI III, 1985.
 21. Kurstak E. Hepatitis C virus, hepatitis E virus and disease. Springer verlag wien New York, 1993: 175-201.
 22. Linnen J, Wages J, Zhang-Keck ZY, et al. Molecular cloning and disease association of hepatitis G virus: A transfusion-transmissible agent. Science, 271: 505-508, 1996.
 23. de Lamballerie X, Charrel RN & Bussol B. Hepatitis GB virus C in patients on hemodialysis. N Engl. J.Med. 334:1549, 1996.
 24. Harsoyo.N. Hepatitis virus C pada anak tanpa hepatitis B surface antigen di Kodya Semarang. Maj. Berita Kedokt. Masy. XIV:1,1, 1998.
 25. Harsoyo N. Penyakit Infeksi Hepatitis B pada anak. Studi faktor-faktor persistensi di Kotamadya Semarang. Disertasi, 1997.
 26. Harsoyo N. Penularan horizontal pada kejadian hepatitis B persisten anak. Maj.Berita kedokt. Masy. XIII: 177-26, 1997.
 27. Harsoyo N. Penularan vertikal memegang peranan penting pada kejadian hepatitis B persisten anak. Notoatmojo H. MMI 34:1, 1999.

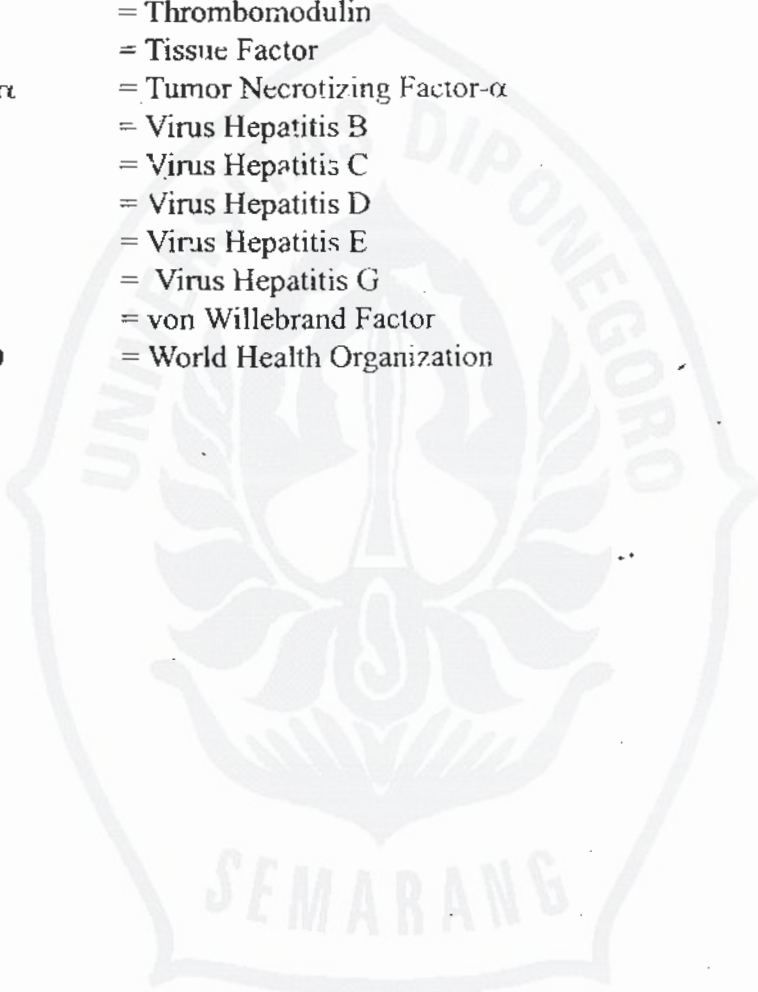
28. Melani W, Sulastini S& Rustam M. Prevalence of hepatitis C among blood donors in Jawa and Bali. Proceeding of the symp.on the present pediatric hepatology. Jakarta, p. 129, 1992.
29. Sulaiman HA, Akahane Y and Suzuki H. prevalence of anti HCV antibody in acute and chronic NonA-NonB liver disease in Jakarta. In abstract on the 7th Triennial congress Int.Symp. on viral hepatitis and liver dis Houston, Texas, 1990.
30. Wijaya S. Virus hepatitis B, C dan G.Grasindo, Jakarta, 1999
31. Sulaiman A. dan Julitasari. Virus hepatitis A sampai E di Indonesia. Yay. Penerb. Ikatan Dokter Indonesi, Jakarta, 1995.
32. Alter HJ, Bradley DW. Non-A non-B hepatitis unrelated to the hepatitis C virus (Non-ABC).Semin. liver Diseases,15: 110-120, 1995.
33. Watson RR. Nutrition and AIDS. CRS Press, Inc., 1994.
34. Mondelli M and Eddleston ALWF. Mechanisme of liver cell injury in acute and chronic hepatitis B. Seminar on liver disease, 1984, 4/1:48-57.
35. Jung MC and Pape GR.Immunology of hepatitis B infection. Lancet Infect. Dis. 2, 1:1-8, 2002
36. Harsoyo N.Faktor –faktor risiko kejadian hepatitis B persisten pada anak. Maj. Kedokt. Indonesia, Jakarta, 1999.
37. Notoatmojo H. Immunological aspect of persistence hepatitis B on children. Paediatrica Indonesiana 38:9-10, 1998.
38. Notoatmojo H. Peranan Imunitas seluler pada hepatitis B persisten. MMI 33:3, 1998.
39. Beasley RP, Lee GC, Roan CH et al. Prevention of perinatally transmittedHBV infection with HBIG and HBV vaccine. Lancet, 2: 1099-1102, 1983.
40. Muijono DH. Keterlibatan mitokondria pada penyakit hati. Mitochondrial Medicine.Eijman lecture series I, Jakarta, hal 113-133, 2003.
41. ...Depkes RI. Modul latihan petugas imunisasi. Jakarta, 2000.
42. Harsoyo N dan Bukit P. Beberapa model Imunisasi hepatitis B pada anak. MMI 33:4, 1998.
43.Perubahan kebijakan teknis imunisasi hepatitis B. Buletin IDAI No. 29, TH XXIII, hal 31, 2003.

SINGKATAN DAN PENGERTIAN

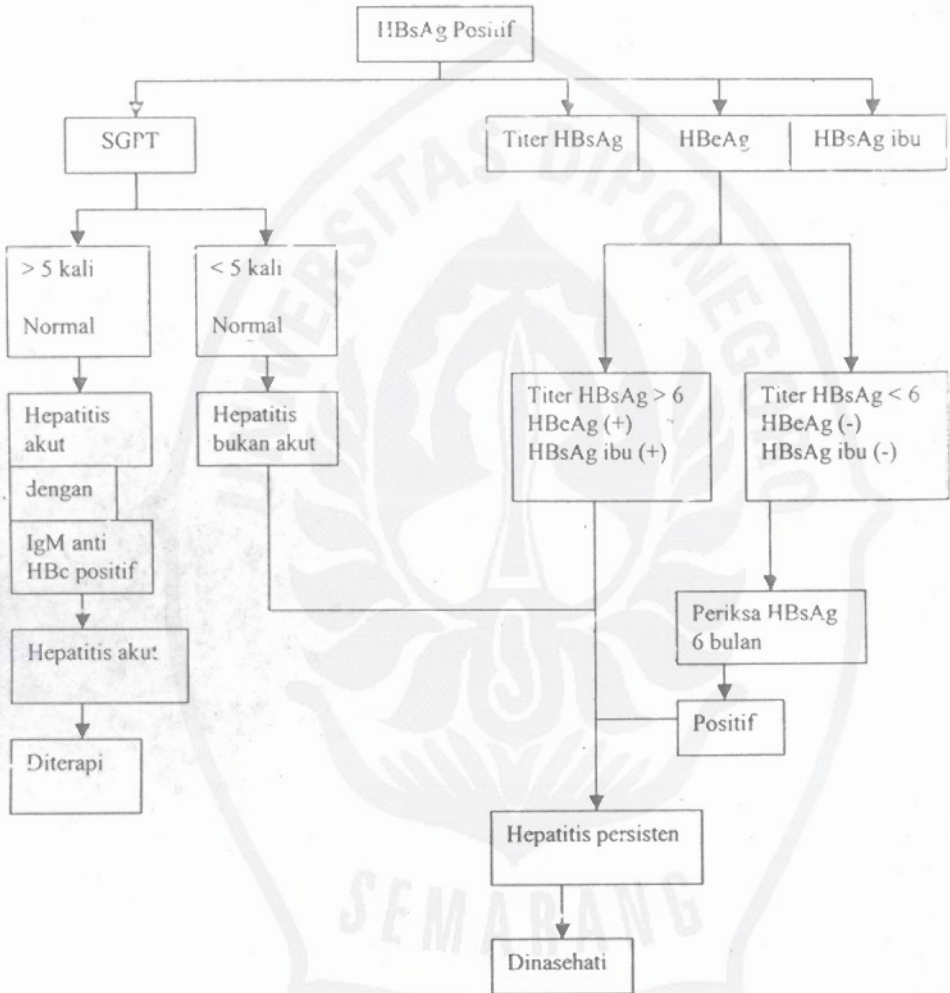
ADCC	= Antibody Dependent Cell mediated Cytotoxicity = Kekebalan yang tergantung sel T sitotoksik
AIDS	= Acquired Immune Deficiency Syndrome = Penyakit sindrom defisiensi imun didapat
Anti HBS	= Anti Hepatitis B Surface
Anti HCV	= Anti Hepatitis Core Virus
CD	= Cluster of Differentiation = kelompok limfosit T
CD helper	= Sel T helper = sel T4 = sel T penolong
CD cytotoxic	= sel T sitolitik = sel T8
CDC	= Centre of Disease Control
DNA	= Deoxyribo Nucleic Acid
HBcAg	= Hepatitis B Core Antigen
HBsAg	= Hepatitis B Surface Antigen
HBx	= Hepatitis B X
HBxAg	= Hepatitis B X Antigen
HCV-RNA	= Hepatitis C Virus-Ribo Nucleic Acid
HVG	= Hepatitis Virus G
HIV	= Human Immunodeficiency Virus
IDAI	= Ikatan Dokter Anak Indonesia

Imunoglobulin	= kekebalan dalam darah
	= semacam limfosit yang berfungsi membunuh mikroba
IL	= Interleukin atau sitokin
	= mediator yang dikeluarkan dari sel Th1 sel Th2 untuk membantu reaksi pada infeksi atau alergi ada bermacam-macam IL2, IL4, IL5, IL8, IL10, IL12, IL13 dsb
IFN	= Interferon
	= zat yang dikeluarkan sel yang terkena infeksi virus yang berfungsi untuk membunuh virus. Ada 3 macam ialah IFN α , IFN β , dan IFN γ .
IgG	= Imunoglobulin G
IgM	= Imunoglobulin M
LIP	= Liver Derived Inhibitory Protein
LSP	= Liver Specific Protein
MHC	= Major Histocompatibility Complex
PAI-1	= Plasminogen Activator-1
PPDS	= Program Pendidikan Dokter Spesialis
pSHA	= Polymerized Human Serum Albumin
RNA	= Ribo Nucleic Acid
RIF	= Rossete Inhibiting Factor
SARS	= Severe Acute Respiratory Syndrome
	= Penyakit paru yang akut dan berat
Sel B	= Limfosit B yang memproduksi kekebalan (imunoglobulin) dalam darah
Sel T	= Limfosit T yang memproduksi kekebalan dalam sel
Sel Th1	= Sel T helper 1 yang berhubungan dengan infeksi
Sel Th2	= Sel T helper 2 yang berhubungan dengan alergi
Sel NK	= sel Natural Killer
sICAM-1	= soluble Intercellular Adhesion Molecule-1
sVCAM-1	= soluble Vascular Cell Adhesion Molecule-1
TCR	= T Cell Receptor
	= reseptor sel T

sICAM-1	= soluble Intercellular Adhesion Molecule-1
sVCAM-1	= soluble Vascular Cell Adhesion Molecule-1
TCR	= T Cell Receptor
	= reseptor sel T
Tm	= Thrombomodulin
TF	= Tissue Factor
TNF- α	= Tumor Necrotizing Factor- α
VHB	= Virus Hepatitis B
VHC	= Virus Hepatitis C
VHD	= Virus Hepatitis D
VHE	= Virus Hepatitis E
VHG	= Virus Hepatitis G
vWF	= von Willebrand Factor
WHO	= World Health Organization



Bagan pemeriksaan yang dapat dilakukan bila mendapatkan



RIWAYAT HIDUP

1. **Data pribadi**

- 1.1. Nama lengkap : Harsoyo Notoatmojo
- 1.2. NIP : 130324147
- 1.3. Tanggal lahir : Semarang, 27 April 1943
- 1.4. Agama : Islam
- 1.5. Isteri : Hj. Sri Mulyati
- 1.6. Anak : 2 (dua) orang
 1. dr. Puji Leksono Putranto (Ipunk)
 2. Ratna Permata Hapsari (Ita)
- 1.7. Alamat rumah : Jl. Tegal Sari Raya 32 Semarang 50231
Tilp. 8319165
HP : 08122917520
- 1.8. Alamat kantor : Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK UNDIP/
SMF Kesehatan Anak RSUP Dr. Kariadi
Semarang
Jl. Dr. Sutomo 16 - 18 Semarang
Tilp. 414296
- 1.9. Pangkat / Golongan: Guru Besar / Gol. IV D
- 1.10. Jabatan pokok : Staf Penilai dan Pengajar Bagian Ilmu
Kesehatan Anak FK. UNDIP Semarang

2. **Riwayat Pendidikan Formal :**

- 2.1. Sekolah Rakyat Jomblang Timur I Semarang (lulus 1956)
- 2.2. S M P SMP Negeri 2 Semarang (lulus 1959)
- 2.3. S M A SMA B2 Negeri Semarang (lulus 1962)
- 2.4. Dokter umum FK UNDIP Semarang (lulus 1970)
- 2.5. Dokter Anak FK UNDIP Semarang (lulus 1975)

- 2.6. Dokter Ahli Penyakit Tropis Faculty of Tropical Medicine And Hygiene (DTM&H) Mahidoi University Bangkok (lulus i977)
- 2.7. Dokter Anak Konsultan Alergi imunologi FK UNDIP (lulus 1981)
- 2.8. Doktor FK Pasca Sarjana UGM Yogyakarta (lulus 1997)

3. Riwayat Pendidikan Non Formal/Kursus/Pelatihan

3.1. Metoda belajar mengajar	FK UNDIP	1980
3.2. Kursus imunologi	FK UNPAD	1981
3.3. Akta Mengajar V	FK UNDIP	1982
3.4. Rekonstruksi kuliah	FK UNDIP	1987
3.5. Metodologi penelitian	FK UNDIP	1984
3.5. Metodologi penelitian	FK UGM	1988
3.6. Persiapan Program Doktor	FK UGM	1988
3.7. Critical Appraisal of Clinical Evidence	FK UGM	1992
3.8. Analisis Data	FK UGM	1994
3.9. Immunochemical course	FK UGM	1995
3.10. Immunopatology of the infectious disease.	FK UGM	2000
3.11. Evidence based	FK UNDIP	2001

4. Riwayat Kepegawaian

4.1. Calon Pegawai negeri	(F2)	1967
4.2. Penata Muda	(III/A)	1971
4.3. Penata Muda tk I	(III/B)	1975
4.4. Penata	(III/C)	1979
4.5. Penata tk I	(III/D)	1983
4.6. Pembina	(IV/A)	1986
4.7. Pembina tk I	(IV/B)	1994
4.8. Pembina Utama Muda	(IV/C)	2000
4.9. Pembina Utama Madya	(IV/D)	2003

- 5. Pengalaman Pekerjaan :**
- | | |
|-------------------------------------|-------------------|
| 5.1. Asisten Patologi Klinik | 1967 s/d 1971 |
| 5.2. Residen Ilmu Kesehatan Anak | 1971 s/d 1975 |
| 5.3. Koordinator Pendidikan Mhs IKA | 1978 - 1985 |
| 5.4. Staf Dokter Anak | 1975 s/d sekarang |
| 5.5. Kepala Bagian IKA FK UNDIP | 1998 s/d 2001 |
- 6. Jabatan Fungsional**
- | | |
|--------------------------|------|
| 6.1. Asisten Ahli Madya | 1971 |
| 6.2. Asisten Ahli | 1975 |
| 6.3. Lektor Muda | 1979 |
| 6.4. Lektor Madya | 1983 |
| 6.5. Lektor | 1986 |
| 6.6. Lektor Kepala Madya | 1994 |
| 6.7. Lektor Kepala | 2000 |
| 6.8. Guru Besar Madya | 2003 |
- 7. Keanggotaan dan kepengurusan dalam Organisasi Profesi**
- | | |
|---|-----------------|
| 7.1. Anggota Ikatan Dokter Indonesia | 1970 - sekarang |
| 7.2. Anggota Ikatan Dokter Anak Indonesia | 1975 - sekarang |
| 7.3. Anggota Perhimpunan Alergi Imunologi Ind | 1981 - sekarang |
| 7.4. Anggota Perhimpunan Perinasia | 2000 - sekarang |
| 7.5. Anggota Peneliti Penyakit Hati Indonesia | 1997 - sekarang |
- 8. Daftar Karya Ilmiah**
- 8.1. Disertasi Doktor pada Universitas Gadjah Mada 1997. Judul disertasi:
Infeksi Virus Hepatitis B Pada Anak. Studi tentang faktor-faktor persistensi
- 8.2. Publikasi dalam majalah sebagai author dan Co-author
Karangan ilmiah yang pernah dibuat lebih dari 100. dan

dipresentasikan atau dimuat di majalah ilmiah. Beberapa yang penting ialah:

- 8.2.1. Fluimucil treatment on Bronchopneumonia in children.
Asian Pediatric Congress Seoul 1981
- 8.2.2. Gambaran komplemen pada penyakit ginjal anak
KONIKA V 1981
- 8.2.3. Immunological aspect of lung infection (Bronho-pneumonia)
International Pediatric - Manila 1983
- 8.2.4. Problem of ancylostomiasis in Indonesia
SEAMEO di Bangkok 1984
- 8.2.5. Immunological aspect of neonatal sepsis.
Asian Pediatric Kuala Lumpur 1985
- 8.2.6. Evaluasi pengobatan asma bronchiale dan imunoterapi di RS
Dr. Kariadi Semarang 1987
- 8.2.7. Alergi pada anak. Pertemuan Ilmiah IDI di Semarang 1987
- 8.2.8. Prevalensi HBsAg anak yang dirawat di RS Dr. Kariadi
Semarang 1987
- 8.2.9. Prevalensi HBsAg personel kesehatan di lingkungan
RS Dr. Kariadi Semarang 1988
- 8.2.10. Gambaran Tes kulit dengan multi test CMI pada anak dengan
HBsAg positif di Kodya Semarang 1989
- 8.2.11. Gambaran sel limfosit T4 dan T8 pada anak dengan HBsAg
positif di sekolah Dasar Semarang 1989
- 8.2.12. Prevalensi HBsAg anak pada 6 sekolah dasar di Kotamadya
Semarang 1990
- 8.2.13. Persistensi HBsAg pada anak Sekolah Dasar di Kodya
Semarang 1990
- 8.2.14. Infeksi Virus Hepatitis B pada anak
Studi tentang faktor-faktor risiko persistensi (Doktor) 1997
- 8.2.15. Penujuran horizontal perlu diwaspadai pada kejadian hepatitis
B persisten anak - Maj. Kedok. Masy. 1997
- 8.2.16. Immunological aspect of persistence hepatitis B
on children Pediatrica Indonesiana 1998

- 8.2.17. Peranan imunitas seluler pada hepatitis B persisten - MKD 1998
- 8.2.18. Peranan vitamin A terhadap imunitas seluler pada hepatitis B persisten - MKTI 1998
- 8.2.19. Hepatitis virus C pada anak tanpa hepatitis B surface antigen di Kodya Semarang-Ked.Kes.Masy. 1998
- 8.2.20. Peranan interferon terhadap inveksi virus 1998
- 8.2.21. Hubungan Hepatitis B eAntigen dengan Persistensi Hepatitis B Anak - MKTI 1998
- 8.2.22. Penularan vertikal memegang peranan penting pada kejadian hepatitis B persisten anak - MKD 1999
- 8.2.23. Faktor-faktor risiko kejadian hepatitis B persisten pada anak -MKI 1999
- 8.3. Publikasi sebagai co-author 28 majalah
- 8.4. Pembuatan buku 8 buku / ilmiah
- 9. Peran serta aktif dalam pertemuan tingkat nasional/ internasional**
- 9.1. Nasional
Sebagai peserta dan pembicara lebih dari 25 pertemuan tingkat nasional
- 9.2. Internasional
Sebagai peserta dan pembicara yang diadakan di dalam dan luar negeri 15 pertemuan
- 10. Tanda Penghargaan**
- 10.1. Satyalancana Karya Satya XX Tahun 1996
- 10.2. Satyalancana Karya Satya XXX Tahun 2001
- 11. Lain-lain**
- 11.1. Petugas Kesehatan Haji Indonesia 1984
- 11.2. Ketua Yayasan Haji Indonesia Semarang 1990 – 2003
- 11.3. Ketua Yayasan Al-Ijtihad Tegalsari Semarang 2002 -sekarang