



**KEWASPADAAN TERHADAP INFEKSI *CYTOMEGALOVIRUS*
SERTA KEGUNAAN DETEKSI SECARA LABORATORIK**

PIDATO PENGUKUHAN

Diucapkan pada Upacara Penerimaan
Jabatan Guru Besar Patologi Klinik
Fakultas Kedokteran
Universitas Diponegoro

Semarang, 28 Juli 2007

Oleh:

M.A. Lisyani Budipradigdo Suromo

**KEWASPADAAN TERHADAP INFEKSI
CYTOMEGALOVIRUS
SERTA KEGUNAAN DETEKSI SECARA LABORATORIK**

M.A. Lisyani Budipradigdo Suromo

PIDATO PENGUKUHAN

Diucapkan pada Upacara Penerimaan
Jabatan Guru Besar Patologi Klinik
Fakultas Kedokteran
Universitas Diponegoro

Semarang, 28 Juli 2007

Cetakan pertama, Juli 2007
Diterbitkan oleh Badan Penerbit Universitas Diponegoro
Semarang

ISBN:

Pendidikan bukan hanya merupakan urusan memperbanyak isi memori otak atau mencari tahu sesuatu yang tidak diketahui sebelumnya, namun lebih dari itu, adalah upaya menghubungkan semua yang sudah diketahui dengan hal-hal yang masih menjadi misteri.

Anatole France, pemenang Nobel sastra Perancis, 1817-1895

Oleh karena itu,

Mengembangkan ilmu, menggalakkan penelitian dan mengabdikan kepada masyarakat merupakan kesatuan yang tidak terpisahkan .

Setiap pemberian yang baik dan setiap anugerah yang sempurna, datangnya dari atas, diturunkan dari Bapa segala terang,. Pada-Nya tidak ada perubahan atau kegelapan karena pertukaran.

JAK. 1: 17

Oleh karena itu,

Janganlah kamu memperdaya dirimu sendiri. Jika ada seorang di antara kamu menganggap dirinya bijaksana di dunia ini, hendaklah ia menjadi bodoh guna menjadi bijaksana.

I KOR. 3: 18

Yang saya hormati,

Rektor / Ketua Senat Universitas Diponegoro

Sekretaris Senat Universitas Diponegoro

Para Anggota Dewan Penyantun Universitas Diponegoro

Para Anggota Senat / Dewan Guru Besar Universitas Diponegoro

Para Guru Besar Tamu

Para Pejabat Sipil dan Militer

Para Anggota Muspida Daerah Tingkat I Propinsi Jawa Tengah

Kopertis Wilayah VI

Para Pimpinan Perguruan Tinggi Negeri dan Swasta

Para Pimpinan Perguruan Tinggi Negeri dan Swasta

Para Pembantu Rektor Universitas Diponegoro

Para Dekan, Pembantu Dekan Universitas Diponegoro

Para Ketua dan Sekretaris Lembaga Universitas Diponegoro

Direktur Utama, para Direktur dan seluruh Staf RSUP Dr.Kariadi

Para Ketua Jurusan, Ketua Bagian, Ketua Program Studi, para Dosen,
di lingkungan Universitas Diponegoro,

Seluruh Sivitas Akademika Universitas Diponegoro

Para Mahasiswa yang saya cintai, para tamu undangan dan segenap
hadirin yang saya muliakan,

Salam sejahtera bagi kita semua,

Perkenankanlah saya terlebih dahulu dengan kerendahan hati memanjatkan Puji Syukur ke hadirat Allah Yang Maha Pengasih yang telah melimpahkan Rahmat, Kasih Karunia-Nya Yang Mahamulia, sehingga saya dapat berdiri di sini di hadapan Rapat

Senat Terbuka Universitas Diponegoro dan segenap tamu undangan serta hadirin yang saya hormati untuk menyampaikan pidato pengukuhan sebagai Guru Besar dalam bidang Patologi Klinik. Patologi Klinik merupakan ilmu di bidang laboratorium kedokteran, yang menjembatani ilmu dasar biologik dan fisik dengan prinsip kedokteran, yang didukung oleh peralatan modern, reagensia yang baik, metoda pemeriksaan mutakhir, dan teknologi informasi.

Hadirin yang sangat saya hormati,

Pada kesempatan yang berbahagia ini saya akan menyampaikan suatu pandangan tentang perlunya mengenal seluk beluk infeksi *Cytomegalovirus (CMV)* yang selama ini masih kurang diwaspadai, dan disadari akibatnya, serta diketahui cara mendeteksinya di bidang laboratorium baik dengan metoda yang sederhana maupun canggih dan mutakhir.

Hadirin yang terhormat,

PENDAHULUAN

Infeksi Cytomegalovirus (*CMV*) biasanya dikelompokkan dalam infeksi TORCH yang merupakan singkatan dari Toxoplasma, Rubella, Cytomegalovirus, Herpes simplex virus atau ada juga yang menambahkan *others* untuk huruf O-nya. Seperti pada infeksi TORCH, infeksi CMV dipopulerkan sebagai penyakit yang berdampak negatif terhadap janin atau fetus yang dikandung oleh wanita hamil yang terinfeksi. Pada infeksi CMV, infeksi maternal atau ibu hamil kebanyakan bersifat *silent*, asimtomatik tanpa disertai keluhan klinik atau gejala, atau hanya menimbulkan gejala yang minim bagi ibu, namun dapat memberi akibat yang berat bagi fetus yang dikandung, dapat pula menyebabkan infeksi kongenital, perinatal bagi bayi yang dilahirkan. Keadaan seperti ini memang perlu diketahui dan dideteksi agar dapat diberikan pengelolaan yang tepat,

sebab infeksi prenatal dapat berakibat fatal, sedangkan infeksi kongenital atau perinatal yang pada awalnya berjalan tanpa gejala dapat menjadi manifes di kemudian hari.

Infeksi CMV tidak selalu bergabung dalam infeksi TORCH, melainkan dapat berdiri sendiri, karena selain pada ibu hamil dan fetus, dapat menyerang setiap individu. Prevalensi infeksi sangat tinggi, dan walaupun umumnya bersifat *silent*, infeksi CMV ternyata dapat memicu banyak macam penyakit lain, antara lain keganasan, penyakit autoimun, bermacam inflamasi seperti radang ginjal-saluran kemih, hati, saluran cerna, paru, mata, dan infertilitas.

Diagnosis infeksi CMV tidak dapat ditegakkan hanya berdasarkan latar belakang klinik saja, terlebih bila tidak dijumpai keluhan atau hanya menimbulkan keluhan yang mirip dengan infeksi virus pada umumnya. Deteksi secara laboratorik diperlukan untuk menunjang diagnosis. Berbagai metoda pemeriksaan laboratorium telah dikembangkan dengan menggunakan bahan pemeriksaan serum darah, urin, cairan tubuh lain. Sejauh ini, pemeriksaan laboratorium untuk mendeteksi infeksi CMV banyak dilakukan oleh pasangan pranikah, prahamil, atau wanita hamil yang mempunyai riwayat kelainan kehamilan termasuk keguguran atau ingin punya anak, serta bayi baru lahir cacat. Namun, dengan memahami seluk beluk infeksi CMV, akan dapat dipahami bahwa deteksi laboratorik juga diperlukan oleh setiap individu yang dicurigai terinfeksi CMV, baik hamil maupun tidak hamil, wanita maupun pria, dewasa, anak, maupun bayi baru lahir.

Pengetahuan tentang CMV, respons imun terhadap CMV, perlu didalami, agar dapat diketahui bagaimana tubuh berusaha memberikan perlindungan, bagaimana kegagalan usaha perlindungan terjadi, sehingga mengakibatkan timbulnya berbagai penyakit atau manifestasi klinik infeksi CMV. Interpretasi hasil

pemeriksaan laboratorium perlu dipelajari, agar dapat diketahui adanya infeksi asimtomatik, status infeksi, kemungkinan penyebaran infeksi baik di dalam tubuh sendiri ataupun di luar tubuh. Semua hal tersebut diperlukan dalam upaya memberikan wawasan untuk membantu penatalaksanaan infeksi CMV, melakukan pengobatan seawal mungkin, mencegah dampak negatif, baik pada individu dengan kompetensi imun yang baik maupun *immunocompromised* atau yang lemah, serta mencegah penyebaran atau penularan penyakit.

Hadirin yang terhormat,

EPIDEMIOLOGI

Infeksi CMV tersebar luas di seluruh dunia, dan terjadi endemik tanpa tergantung musim. Iklim tidak mempengaruhi prevalensi. Pada populasi dengan keadaan sosial ekonomi yang baik, kurang lebih 60 - 70% orang dewasa, menunjukkan hasil pemeriksaan laboratorium positif terhadap infeksi CMV. Keadaan ini meningkat kurang lebih 1% setiap tahun.¹ Pada keadaan sosial ekonomi yang jelek, atau di negara berkembang, lebih dari atau sama dengan 80 - 90% masyarakat terinfeksi oleh CMV.^{1,2,3} Lisyani dalam observasi selama setahun di tahun 2004, mendapatkan dari 395 penderita tanpa keluhan yang memeriksakan diri untuk antibodi anti-CMV, 344 menunjukkan hasil pemeriksaan IgG (imunoglobulin G) seropositif, 7 dari 344 penderita tersebut juga disertai IgM positif, dan 3 penderita hanya menunjukkan hasil IgM positif. Total seluruhnya 347 orang atau 87,8 % menunjukkan seropositif.⁴ Hasil observasi ini menyokong pendapat bahwa sangat banyak masyarakat kita yang terinfeksi oleh CMV, dan sebagian besar sudah berjalan kronik dengan hanya IgG seropositif, tanpa menyadari bahwa hal tersebut telah terjadi.

CMV merupakan penyebab infeksi kongenital dan perinatal yang paling umum di seluruh dunia. Prevalensi infeksi CMV kongenital bervariasi luas di

antara populasi yang berbeda, ada yang melaporkan sebesar 0,2 –3%⁵, ada pula sebesar 0,7 sampai 4,1%.⁶ Peneliti lain mendapatkan angka infeksi 1%-2% dari seluruh kehamilan. Ogilvie melaporkan bahwa penularan seperti ini terjadi kira-kira pada 1 dari 3 kasus wanita hamil.⁷ Infeksi fetus *in utero* yang terjadi ketika ibu mengalami reaktivasi, reinfeksi, biasanya bersifat asimtomatik saat lahir dan kurang menimbulkan *sequelae* (gejala sisa) dibandingkan dengan infeksi primer. Hal ini disebabkan karena antibodi IgG anti-CMV maternal dapat melewati plasenta dan bersifat protektif. Keadaan asimtomatik saat lahir dijumpai pada 5 –17%, ada pula yang melaporkan 90% dari infeksi CMV kongenital.⁵ Infeksi kongenital simtomatik dapat terjadi bila ibu terinfeksi dengan *strain* CMV lain.⁸ Numazaki melaporkan sekitar 7% kasus dengan gejala *cytomegalic inclusion disease* (CID) dijumpai pada saat lahir, sedangkan Lipitz melaporkan sebesar 10 – 15%, dan dapat menimbulkan risiko kehilangan pendengaran *sensorineural* yang progresif (*progressive sensorineural hearing loss* atau *SNHL*), atau lain-lain defek perkembangan neurologik (retardasi mental) di kemudian hari.^{5,9} Progresivitas komplikasi neurologik ini berhubungan dengan infeksi CMV yang persisten, replikasi virus atau respons tubuh anak .

Transmisi / Penularan

Tidak ada vektor yang menjadi perantara transmisi atau penularan. Transmisi dari satu individu ke individu lain dapat terjadi melalui berbagai cara.

Transmisi intrauterus terjadi karena virus yang beredar dalam sirkulasi (viremia) ibu menular ke janin. Kejadian transmisi seperti ini dijumpai pada kurang lebih 0,5 – 1% dari kasus yang mengalami reinfeksi atau rekuren.⁶ Viremia pada ibu hamil dapat menyebar melalui aliran darah (*per hematogen*), menembus plasenta, menuju ke fetus baik pada infeksi primer eksogen maupun pada reaktivasi, infeksi rekuren endogen,^{2,10} yang mungkin akan menimbulkan risiko

tinggi untuk kerusakan jaringan prenatal yang serius.¹¹ Risiko pada infeksi primer lebih tinggi daripada reaktivasi atau ibu terinfeksi sebelum konsepsi. Infeksi transplasenta juga dapat terjadi, karena sel terinfeksi membawa virus dengan muatan tinggi. Transmisi tersebut dapat terjadi setiap saat sepanjang kehamilan, namun infeksi yang terjadi sampai 16 minggu pertama, akan menimbulkan penyakit yang lebih berat.

Transmisi perinatal terjadi karena sekresi melalui saluran genital atau air susu ibu. Kira-kira 2% – 28% wanita hamil dengan CMV seropositif, melepaskan CMV ke sekret serviks uteri dan vagina saat melahirkan, sehingga menyebabkan kurang lebih 50% kejadian infeksi perinatal. Transmisi melalui air susu ibu dapat terjadi, karena 9% - 88% wanita seropositif yang mengalami reaktivasi biasanya melepaskan CMV ke ASI. Kurang lebih 50% - 60% bayi yang menyusu terinfeksi asimtomatik, bila selama kehidupan fetus telah cukup memperoleh imunitas IgG spesifik dari ibu melalui plasenta.⁸ Kondisi yang jelek mungkin dijumpai pada neonatus yang lahir prematur atau dengan berat badan lahir rendah.

Transmisi postnatal dapat terjadi melalui saliva, mainan anak-anak misalnya karena terkontaminasi dari vomitus. Transmisi juga dapat terjadi melalui **kontak langsung** atau **tidak langsung**, **kontak seksual**, **transfusi darah**, **transplantasi organ**.

Penyebaran endogen di dalam diri individu dapat terjadi dari sel ke sel melalui desmosom yaitu celah di antara 2 membran atau dinding sel yang berdekatan. Di samping itu, apabila terdapat pelepasan virus dari sel terinfeksi, maka virus akan beredar dalam sirkulasi (*viremia*), dan terjadi penyebaran *per hematogen* ke sel lain yang berjauhan, atau dari satu organ ke organ lainnya.

Hadirin yang saya hormati,

**HCMV (human
Cytomegalovirus)**

CMV ada yang menyerang hewan, ada pula yang menyerang manusia. HCMV (selanjutnya disebut CMV saja) merupakan *human herpesvirus 5*, anggota famili dari 8 virus herpes manusia, subgrup beta-herpesvirus. *Cytomegalo* berarti sel yang besar. Sel yang terinfeksi akan membesar lebih dari atau sama dengan 2x sel yang tidak terinfeksi. Cytomegalovirus merupakan parasit yang hidup di dalam sel atau intrasel yang sepenuhnya tergantung pada sel inang untuk memperbanyak diri (replikasi). Virus tidak memiliki organel metabolik seperti yang dijumpai pada prokariot misalnya bakteri atau eukariot misalnya sel manusia. Replikasi virus tergantung dari kemampuan untuk menginfeksi sel inang yang *permissive*, yaitu yang merupakan sel yang tidak dapat melawan atau merintangi invasi dan replikasi virus. Virus tidak memproduksi baik eksotoksin maupun endotoksin.¹²

Struktur CMV

CMV terdiri dari bagian *envelope* (mengandung lipid), *tegument*, *capsid* dan memiliki genom DNA (*deoxyribonucleic acid*) untai ganda berukuran besar yang mampu mengkode lebih dari 227 macam protein dengan 35 macam protein struktural dan lain-lain protein nonstruktural yang tidak jelas fungsinya.^{2,13} Genom DNA dibagi menjadi 2 bagian unik yang dikenal dengan istilah *unique short (U_s)* dan *unique long (U_l)*. CMV terdiri dari bermacam *strain* yang dapat dibedakan dengan cara melakukan pencernaan tertentu terhadap genom ini. Protein CMV disebut dengan singkatan p untuk protein, gp atau g untuk glikoprotein, pp untuk *phosphoprotein*. Protein-protein tersebut dapat dijumpai pada bagian-bagian CMV seperti *envelope* sekurang-kurangnya ada 5 macam, *tegument* juga 5 macam yang paling imunogenik serta paling banyak diproduksi, *capsid* ada 5 macam pula yang bersifat imunogenik. Glikoprotein paling imunogenik pada *envelope* ialah glikoprotein B

(gB). Semua antibodi yang terbentuk bersifat netralisasi terhadap semua protein imunogen ini, kecuali terhadap glikoprotein 48 dari *envelope* yang terbentuk awal.²

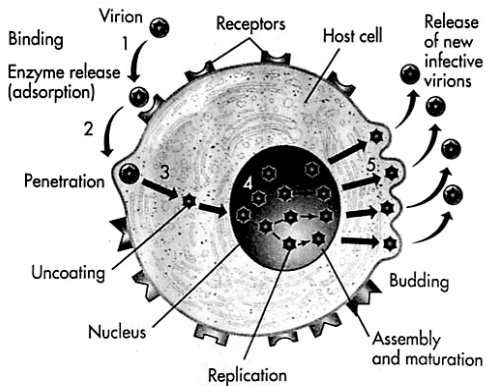


Figure 9-6 Stages of viral infection of a host cell.

Gambar 1: Alur masuk virus ke dalam sel inang.
Dikutip dari Rote.¹²

Alur masuk sel

CMV memasuki sel dengan cara terikat pada reseptor yang ada di permukaan sel inang, kemudian menembus membran sel, masuk ke dalam vakuole di sitoplasma, lalu selubung virus terlepas, dan *nucleocapsid* cepat menuju ke nukleus sel inang. Dalam waktu cepat setelah itu, ekspresi gen *immediate early* (IE) spesifik RNA (*ribonucleic acid*) atau transkrip gen alfa (α) dapat dijumpai tanpa ada sintesis protein virus *de novo* atau replikasi DNA virus. Ekspresi protein ini adalah esensial untuk ekspresi gen virus berikutnya yaitu gen *early* atau gen β yang menunjukkan transkripsi kedua dari RNA. CMV tidak menghentikan sintesis protein inang, bahkan pada awalnya meningkatkan sintesis protein inang. Hal

ini menunjukkan bahwa replikasi dan perakitan CMV, tergantung dari beberapa enzim inang.²

INFEKSI CMV

Riwayat infeksi CMV sangat kompleks, setelah infeksi primer, virus diekskresi melalui beberapa tempat, ekskresi menetap beberapa minggu, bulan, bahkan tahun sebelum virus hidup laten. *Episode* infeksi ulang sering terjadi, karena reaktivasi dari keadaan laten dan terjadi pelepasan virus lagi sampai bertahun-tahun. Infeksi ulang juga dapat terjadi eksogen dengan *strain* lain dari CMV.²

Infeksi CMV dapat terjadi setiap saat dan menetap sepanjang hidup. "Sekali terinfeksi, tetap terinfeksi", virus hidup *dormant* dalam sel inang tanpa menimbulkan keluhan atau hanya keluhan ringan seperti *common cold*. Namun, infeksi yang bersifat ringan ini bukan berarti diam dalam sepanjang kehidupan individu. Reaktivasi dapat terjadi berbulan-bulan atau bertahun-tahun setelah infeksi primer, dan sering terjadi reinfeksi endogen, karena ada replikasi virus. Replikasi virus merupakan faktor risiko penting untuk penyakit dengan manifestasi klinik infeksi CMV. Penyakit yang timbul melibatkan peran dari banyak molekul baik yang dimiliki oleh CMV sendiri maupun molekul tubuh inang yang terpacu aktivasi atau pembentukannya akibat infeksi CMV.

Lokasi hidup virus pada infeksi CMV yang berjalan laten, sukar diketahui. CMV dapat hidup di dalam bermacam sel seperti sel epitel, endotel, fibroblas, leukosit polimorfonukleus, makrofag yang berasal dari monosit, sel dendritik, limfosit T ($CD4^+$, $CD8^+$), limfosit B, sel progenitor granulosit-monosit dan lain-lain.^{1,14,15,16,17} Dengan demikian berarti CMV menyebabkan infeksi sistemik dan menyerang banyak macam organ antara lain kelenjar ludah, tenggorokan, paru, saluran cerna, hati, kantong empedu, limpa, pankreas, ginjal, adrenal, otak atau sistem syaraf pusat. Virus dapat ditemukan dalam saliva , air mata, darah,

urin, semen, sekret vagina, air susu ibu, cairan amnion dan lain-lain cairan tubuh. Ekskresi yang paling umum ialah melalui saliva, dan urin dan berlangsung lama, sehingga bahaya penularan dan penyebaran infeksi mudah terjadi. Ekskresi CMV pada infeksi kongenital sama seperti pada ibu, juga berlangsung lama.

Reaktivasi, replikasi dan reinfeksi umum terjadi secara intermiten, meskipun tanpa menimbulkan keluhan atau kerusakan jaringan. Dengan demikian dapat dikatakan, bahwa infeksi CMV lebih umum terjadi daripada penyakit karena CMV. Demikian pula pada wanita hamil, viremia dan viruria intermiten asimtomatik umum terjadi tanpa kerusakan organ.¹⁸ Replikasi DNA virus dan pembentukan kapsid terjadi di dalam nukleus sel inang. Sel-sel terinfeksi CMV dapat berfusi satu dengan yang lain, membentuk satu sel sel besar dengan nukleus yang banyak. *Endothelial giant cells* (multinucleated cells) dapat dijumpai dalam sirkulasi selama infeksi CMV menyebar. Sel berinti ganda yang membesar ini sangat berarti untuk menunjukkan replikasi virus, yaitu apabila mengandung inklusi intranukleus berukuran besar seperti ”mata burung hantu (owl eye)”.^{1,2,7,19,20}

Respons imun seseorang memegang peran penting untuk meniadakan atau eliminasi virus yang telah menyebabkan infeksi. Pada kondisi kompetensi imun yang baik (imunokompeten), infeksi CMV akut jarang menimbulkan komplikasi, namun penyakit dapat menjadi berat bila individu berada dalam keadaan *immature (belum matang)*, *immunosuppressed (respons imun tertekan)* atau *immunocompromised (respons imun lemah)*,^{1,14,19} termasuk ibu hamil dan neonatus,²¹ penderita HIV (*human immunodeficiency virus*), penderita yang mendapatkan transplantasi organ atau pengobatan immunosupresan dan yang menderita penyakit keganasan. Pada kondisi tersebut, sistem imun yang tertekan atau lemah, tidak atau kurang atau belum mampu membangun respons baik seluler maupun

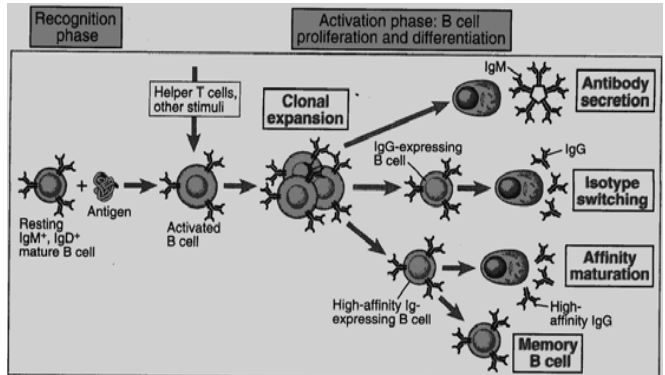
humoral yang efektif, sehingga dapat mengakibatkan nekrosis atau kematian jaringan yang berat, bahkan fatal. Respons seperti ini timbul lebih cepat pada infeksi sekunder atau infeksi ulang.

Hadirin yang saya hormati,

RESPONS IMUN terhadap infeksi CMV

Respons imun terhadap infeksi CMV sama seperti terhadap virus pada umumnya, bersifat kompleks yang meliputi baik faktor atau komponen yang berperan dalam respons imun seluler maupun humoral. Kontrol yang cepat, segera pada infeksi akut dilakukan oleh sistem imun yang **diperantarai sel** yaitu sel NK (*natural killer*), sel T CD8⁺ dan dengan bantuan sel T CD4⁺. Sel NK, anggota limfosit nonT-nonB yang beredar dalam sirkulasi darah dan jaringan, merupakan komponen nonspesifik dari sistem imun bawaan, akan mengenal sel inang yang terinfeksi virus, kemudian menghancurkan sel tersebut dengan cara lisis proteolitik. Pada awal infeksi akut, dalam respons imun spesifik, antigen virus diproses oleh makrofag *antigen presenting cells* (APC), dipresentasikan ke sel limfosit T CD4⁺ (*T helper*) yang memproduksi sitokin dan memicu proliferasi klon tunggal sel T sitotoksik atau sitolitik (CD8⁺) yang tersensitasi. Sel T CD8⁺ yang teraktivasi kemudian secara spesifik akan menghancurkan sel inang yang mengekspresikan antigen virus yang berikatan dengan *major histocompatibility complex* (MHC) atau *human leucocyte antigen* (HLA) kelas I di permukaan sel. MHC atau HLA kelas I dijumpai pada hampir semua sel berinti. Respons imun ini ditargetkan terhadap bermacam antigen seperti protein IE1, IE2, gB dan pp 65.¹⁶ Sel T-CD4⁺ spesifik juga memegang peran penting di dalam mengontrol infeksi virus dengan cara melepaskan *interferon γ* (IFN-γ) yang kemudian mengaktifkan makrofag sebagai fagosit. Imunitas yang diperantarai sel ini memegang peran utama untuk

menekan aktivitas virus yang menetap secara laten.^{11,22,23}



Gambar 2 : Respons imun humoral.
Dikutip dari Abbas.²²

Respons imun **humoral** terbentuk karena fragmen antigen yang berikatan dengan molekul MHC kelas II dipresentasikan oleh APC kepada limfosit T-CD4⁺. Produksi sitokin terpacu untuk mengaktifkan sel B, kemudian sel B berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi sel plasma yang menghasilkan antibodi atau imunoglobulin. IgM muncul pertama kali, setelah itu dengan mutasi somatik yang terjadi pada limfosit B yang terstimulasi antigen, maka akan terjadi *isotype switching* dan terbentuk *isotype immunoglobulin* yang lain seperti IgG, IgA., IgE, IgD. Antibodi yang terbentuk pada awalnya memiliki kekuatan mengikat antigen yang masih lemah, selanjutnya terjadi *affinity maturation* terhadap sebagian dari sel B, sehingga menghasilkan antibodi yang mampu mengikat antigen dengan kuat. Kekuatan ikatan antibodi terhadap antigen ini disebut *high-affinity* dan *high avidity*.^{22,23} Antibodi IgG adalah yang paling utama melakukan netralisasi dan eliminasi terhadap CMV yang beredar dalam sirkulasi. IgG tersebut adalah antibody anti-gB (anti-

glikoprotein B) yang merupakan antibodi terhadap antigen paling imunogenik dari *envelope* CMV.^{2,17}

Suatu infeksi dinyatakan baru terjadi, bila serum antibodi IgM spesifik positif pada fase akut penyakit atau terdapat peningkatan serum antibodi IgG spesifik sampai lebih dari atau sama dengan 4 x antara periode akut dengan masa konvalesen. IgM dijumpai dalam minggu pertama infeksi primer, dan menjadi tidak terdeteksi setelah 1-3 bulan. IgG spesifik muncul 1 sampai 2 minggu setelah infeksi primer, mencapai puncak 4 – 8 minggu, kemudian menurun, namun tetap terdeteksi dalam kadar rendah sepanjang hidup.

Respons imun sekunder pada infeksi ulang, reaktivasi atau reinfeksi, memberi profil respons yang berbeda, karena peran dari sel memori. IgM muncul kembali dengan titer yang lebih rendah dari infeksi primer, sebaliknya IgG spesifik sudah dapat terdeteksi pada awal serangan penyakit dengan kadar yang naik cepat, mencapai puncak yang lebih tinggi serta mempunyai kekuatan mengikat antigen yang lebih baik dibandingkan infeksi primer.

Respons imun pada fetus dan anak

Respons imun diperantarai sel terbentuk 1 minggu sebelum respons humoral, mencapai puncak sama dengan respons humoral.²⁴ Respons imun seluler mulai dapat terdeteksi dengan baik pada umur fetus 22 minggu. Aktivasi dan diferensiasi sel T CD4⁺ dapat terjadi, meskipun kemampuan untuk menghasilkan IFN- γ masih lemah. Hasil suatu studi menyatakan bahwa peran sel T CD4⁺ spesifik dengan frekuensi yang tinggi pada neonatus memungkinkan terjadi stimulasi terhadap imunitas seluler, sehingga infeksi CMV kongenital bersifat asimtomatik.⁵

Respons imun humoral dimulai pada 9 – 11 minggu kehamilan, namun kadar antibodi dalam sirkulasi tetap rendah sampai pertengahan kehamilan, kecuali terdapat virus dalam titer tinggi dan ada perkembangan reseptor antigen di permukaan sel. Pada

keadaan ini, kadar antibodi meningkat dengan predominan IgM. Pada infeksi kongenital, IgG maternal dapat menembus plasenta masuk ke sirkulasi fetus, sedangkan IgM atau IgA yang terdeteksi pada darah tali pusat neonatus, menunjukkan bahwa antibodi tersebut diproduksi oleh fetus atau bayi sendiri yang terinfeksi secara vertikal dari ibu. Pada reaktivasi, antibodi anti-CMV terbentuk adekuat, sebaliknya terjadi defek imunitas yang diperantarai sel dengan penurunan jumlah sel NK dan T CD8.⁺

MEKANISME PENGHINDAR- AN DARI SISTEM IMUN

Respons imun tubuh terpacu dalam upaya meniadakan virus yang memasuki tubuh, namun CMV memiliki beberapa mekanisme untuk menghindari, sehingga sel terinfeksi CMV tidak dikenali oleh komponen sistem imun, dan infeksi CMV dapat berjalan laten.

Salah satu mekanisme penghindaran dari sistem imun ialah dengan melakukan ***down regulation molekul MHC kelas I & II***, sehingga sel terinfeksi tidak dapat dikenali oleh limfosit T CD8⁺ maupun T CD4⁺. Paling sedikit terdapat 4 protein yang dikode oleh *unit short (US) region 2 - 11* dari CMV ikut berperan dalam perakitan, pematangan, dan transpor molekul MHC kelas I, menyebabkan *down-regulation* ekspresi molekul MHC kelas I di permukaan sel. Produk gen *immediate early (IE)* yaitu gpUS3 menyebabkan retensi molekul MHC kelas I di dalam retikulum endoplasmik, gpUS6 menghambat translokasi TAP (*transporter associated with protein processing*) setelah berikatan dengan peptida, sedangkan gpUS2 dan gpUS11 menyebabkan relokasi rantai berat MHC kelas I yang telah dirakit untuk kembali ke dalam sitoplasma di mana kemudian cepat didegradasi.^{13,23,25,26} Akibat dari blokade ini, terjadi pengurangan ekspresi jumlah MHC kelas I yang bermakna pada sel yang terinfeksi CMV, gangguan presentasi antigen dan sel terinfeksi menjadi resisten

terhadap lisis oleh sel T CD8⁺. Mekanisme penghindaran lain dilakukan melalui matriks protein CMV pp 65 yang juga mempunyai sifat menghambat presentasi protein atau peptida IE1 dari CMV kepada sel T C8⁺ yang spesifik untuknya. Di samping itu, **down regulation ekspresi MHC kelas II** juga dilakukan oleh gpUS2, sehingga mengurangi kapasitas stimulasi sel T CD4⁺.¹³

Peran molekul *chaperone* sel inang seperti *heat shock protein (HSP)* dalam membentuk kompleks dengan TAP yang mempunyai hubungan dengan ekspresi molekul MHC kelas I, dapat dihambat oleh beberapa virus.²³ HSP merupakan protein intrasel yang normal biasa dijumpai pada sitoplasma sel, dibentuk setiap saat ketika sel dalam segala kehidupannya mengalami stres, termasuk stres karena infeksi virus. HSP berperan di garis depan pertahanan sel, melindungi sel dari stres dan memberi kesempatan sel untuk menyelamatkan diri.²⁷ HSP merupakan molekul *chaperones* untuk molekul protein lain, berfungsi mengikat dan menstabilkan protein lain pada stadium *intermediate* dari pelipatan, perakitan, translokasi melalui membran dan degradasi protein yang menyimpang dari kondisi normal.²⁸ Fungsi HSP sebagai *chaperones*, memastikan bahwa protein suatu sel berada dalam bentuk, tempat dan waktu yang tepat. HSP berfungsi dalam berbagai aktivitas biologik, mengikat antigen protein atau peptida virus dan membawanya ke grup molekul lain antara lain MHC. Molekul lain tersebut mengambil peptida abnormal atau antigen dari bagian dalam sel yang sakit, dan memindahkan dari dalam sel ke sebelah luar yaitu di permukaan sel. Dengan demikian HSP berperan pada presentasi fragmen protein atau peptida pada permukaan sel, sebagai “bendera merah” yang mengingatkan atau membantu sistem imun untuk mengenal sel yang sakit.²⁹ **Hambatan terhadap HSP**

menyebabkan sel terinfeksi tidak dapat dikenali oleh sistem imun.

Mekanisme penghindaran lain lagi ialah CMV **mengkode reseptor yang mirip dengan molekul sel inang** dan dengan cara *molecular mimicry* dapat menghindari dari respons imun.¹⁵ CMV juga mengkode suatu sitokin yaitu **interleukin-10 (IL-10)** homolog dengan inang yang memiliki kemampuan immunosupresif, sehingga memberi peluang virus untuk hidup.¹² CMV juga dapat **mengikat betamikroglobulin inang**, sehingga terproteksi dari aktivitas netralisasi antibodi meskipun kadar antibodi sangat tinggi.^{2,15}

Di samping itu, CMV dapat tetap hidup *dormant* dalam sel inang, karena sel terinfeksi **terhindar dari kematian terprogram** yang disebut **apoptosis**. Protein CMV IE1 dan IE2 menghambat apoptosis dengan cara memodulasi ekspresi protein sel inang seperti subunit *nuclear factor- kappa B (NF-κB)*. *Nuclear factor-κB* merupakan faktor transkripsi yang berperan sebagai regulator penting untuk ekspresi gen dalam berbagai proses, termasuk pertumbuhan, kematian sel serta respons imun dan inflamasi.^{30,31} Produk dari gen CMV *unit long 37 (UL37)* serta *viral mitochondria-localized inhibitor of apoptosis (vMIA)* menghambat apoptosis melalui *downstream of caspase-8 activation* yaitu suatu enzim yang berperan dalam apoptosis.¹³

Hadirin yang saya muliakan,

MANIFESTASI KLINIK : Inflamasi CMV secara umum

Infeksi CMV dapat pula menimbulkan manifestasi klinik antara lain sebagai berikut :

Infeksi CMV meningkatkan proses inflamasi. Sel terinfeksi CMV dapat mengekskresi *tumor necrosis factor-α (TNF-α)* yang merupakan salah satu sitokin proinflamasi.¹⁵ Hal ini terjadi karena protein IE mempengaruhi fungsi sel, mengaktifkan sel yang mengandung genom CMV, serta memacu peningkatan produksi TNF- α,^{32,33} sehingga sel terinfeksi CMV laten

dapat memacu respons inflamasi.³² Gen IE dapat diekspresikan antara lain oleh monosit. Selain itu, HSP meningkatkan peran protein virus yang bergabung dengannya untuk membangun respons imun dan inflamasi. HSP meningkatkan efek dari protein IE, melindungi dari degradasi, memperpanjang waktu keberadaan di dalam sel, memberi fasilitas untuk transpor protein IE ke sel lain, atau berperan sebagai *chaperone* untuk meningkatkan transpor protein IE ke dalam nukleus.³²

Reaktivasi CMV dari fase laten terjadi dalam kondisi yang berhubungan dengan peningkatan sekresi TNF- α . Peningkatan TNF- α menyebabkan akumulasi NF- κ B dan aktivasi DNA dari CMV untuk bereplikasi.^{34,35} Di dalam sitoplasma, NF- κ B berikatan dengan I- κ B yang merupakan famili protein inhibitor. Pemaparan sel dengan berbagai stimulus termasuk sitokin TNF- α menyebabkan aktivasi IKK kompleks (I- κ B kinase kompleks). HSP90 yang merupakan komponen dari *high molecular weight IKK* kompleks memegang peran sebagai regulator positif jalur NF- κ B dengan mengaktifkan IKK kompleks.³⁰ Sebaliknya, HSP 27 merupakan regulator negatif untuk aktivitas NF- κ B yang diperantarai aktivitas TNF- α dengan mengikat IKK kompleks.^{30,36} Tergantung ekspresi HSP mana yang dominan, TNF- α dapat meningkat atau menurun, replikasi virus dapat terpacu atau tidak.

Inflamasi pada CMV dapat memperberat penyakit lain seperti infeksi HIV, dapat pula diperberat oleh molekul mikroba lain seperti endotoksin bakteri atau *lipopolisaccharida* (LPS). Mekanisme di mana infeksi CMV dapat meningkatkan replikasi HIV-1 ialah karena stimulasi oleh TNF- α . Kofaktor yang meningkatkan efek produk gen IE terhadap TNF- α , serta transkripsi HIV-1 adalah HSP. Protein IE akan memacu peningkatan produksi sitokin proinflamasi lain yaitu interleukin-1 (IL-1), IL-6 di samping TNF- α , bila sel terstimulasi oleh LPS sebagai kofaktor.¹⁴

Infeksi ginjal-saluran kemih

CMV dikenal pula sebagai salah satu penyebab infeksi pada ginjal dan saluran kemih^{37,38,39} Penemuan sel terinfeksi CMV dalam sedimen urin mempunyai korelasi dengan lokasi infeksi di parenkhim ginjal. Sel terinfeksi ini dapat diidentifikasi dalam glomerulus, kapsul Bowmann serta dijumpai lebih banyak pada sel epitel tubulus. Sel terinfeksi CMV yang mengandung inklusi intranukleus mempunyai arti diagnostik penting, karena menunjukkan replikasi virus.⁷ CMV mempunyai efek sitopatik yang akan menyebabkan degenerasi sel, atau menginduksi perubahan sel yang khas ditandai dengan sel epiteloid, nukleus yang membesar, *chromatinic membrane* atau *marginated chromatin*, inklusi intranukleus basofilik yang dikelilingi oleh zona yang besar dan jernih atau *halo*. Satu atau dua inklusi satelit berukuran kecil dapat dijumpai dalam nukleus dan sitoplasma.^{2,37}

Inklusi intranukleus pada sel epitel tubulus ginjal yaitu tubulus distalis, kolektivus dijumpai pada 23,4 % dari 77 subyek yang terinfeksi CMV. Inklusi intranukleus sel epitel tubulus merupakan faktor risiko untuk menyebabkan leukosituria, penemuan silinder leukosit dan peningkatan jumlah sel epitel tubulus atau penemuan fragmen sel epitel tubulus dalam sedimen urin dengan rasio prevalensi = 2,857, dan interval kepercayaan terletak antara 2,435 dan 3,279. Leukosiuria, silinder leukosit, pelepasan sel epitel tubulus yang berlebih, merupakan petanda inflamasi tubulus ginjal. Hasil penelitian ini menyokong pendapat bahwa CMV meningkatkan inflamasi.⁴⁰

Radang hati

Radang hati atau Hepatitis CMV dapat terjadi disertai dengan atau tanpa ikterus. Sel hepar yang terinfeksi CMV dan sel epitel saluran empedu juga seringkali mengandung inklusi intranukleus seperti yang dijumpai pada sel epitel tubulus ginjal.

Hepatitis CMV kongenital akibat infeksi yang terjadi intrauterus dapat timbul berat, sering disertai asites berulang. Infeksi perinatal juga seringkali menunjukkan sirosis progresif, sedangkan pada anak yang lebih tua, infeksi seringkali berjalan asimtomatik, walaupun dapat berjalan simtomatik dengan febris yang berlangsung lama, faringitis eksudatif, limfadenopati dan hepatosplenomegali.⁴¹

Infeksi pada saluran gastrointestinal

Penyakit CMV pada saluran gastrointestinal merupakan suatu proses erosif dan ulseratif yang dapat terjadi pada setiap lokasi di saluran gastrointestinal mulai dari mulut sampai dengan rektum. Faktor pencetus tidak diketahui. Patogenesis lesi intestinum merupakan proses kompleks, meliputi infeksi CMV pada mukosa disertai dengan inflamasi dan nekrosis jaringan serta keterlibatan endotel vaskuler yang menyebabkan kerusakan mukosa iskemik dan oklusi vaskuler. Dengan demikian berarti infeksi CMV melibatkan sel epitel kolumnar, endotel, miosit, fibroblas, dan menyebabkan destruksi jaringan dan ulserasi. *Colitis* CMV yang mirip dengan *colitis ulserosa* juga dapat dijumpai. Supresi imun lokal atau faktor autoimun memegang peran dalam patogenesis penyakit CMV gastrointestinal. Gejala dan tanda tergantung dari bagian mana dari saluran gastrointestinal yang terlibat serta keparahan lesi mukosa. Bukti-bukti kuat menunjukkan bahwa infeksi CMV di saluran gastrointestinal dapat dijumpai tanpa keikutsertaan patogen lain seperti *Helicobacter pylori*, *Candida*. Dilaporkan pula bahwa penyakit CMV gastrointestinal dapat dijumpai pada penderita tanpa keadaan imunodefisiensi, dan pada penderita lanjut usia lebih dari 60 tahun tanpa penyakit lain yang menyertai.¹⁸ Di samping itu keterlibatan infeksi CMV perlu dipikirkan apabila dijumpai suatu masa jinak di nasofaring individu imunokompeten.⁴²

Radang mata dan tuli

Masih banyak lagi infeksi organ yang disebabkan karena CMV, antara lain menyerang mata, yaitu retinitis atau chorioretinitis yang dapat menyebabkan juling (strabismus), katarak, gangguan visus, dapat pula sampai timbul kebutaan. CMV juga dapat menyerang telinga, umumnya disebabkan karena infeksi kongenital dengan gejala klinik nyata sampai terjadi ketulian (sensorineural deafness) yang timbul di kemudian hari.

Keganasan

Tumor ganas atau kanker adalah suatu penyakit multikompleks yang saat timbulnya tidak dapat diperkirakan sebelumnya. Kanker merupakan hasil akhir dari beberapa tahap mutasi genetik molekuler, yaitu kekacauan pengaturan pada satu gen atau lebih yang bertanggung jawab terhadap pertumbuhan dan diferensiasi sel normal. Kebanyakan tumor merupakan suatu neoplasma, yaitu pertumbuhan sel ganas di dalam tubuh normal yang relatif autonom secara berlebihan dan tidak terkendali jumlahnya, sehingga ukuran jaringan tumor menjadi makin besar. Keadaan ini berlangsung terus sejak ada rangsangan yang membangkitkannya. Perubahan suatu sel menjadi ganas tidak cukup disebabkan oleh onkogen tunggal saja, melainkan melibatkan beberapa faktor bersama antara lain seperti faktor keturunan, lingkungan, virus, melalui tahap demi tahap. Tumor tumbuh makin lama makin bertambah luas akibat kerusakan berulang kali.⁴³ CMV merupakan anggota grup virus Herpes, semua anggota grup virus Herpes merupakan *agent* onkogenik.

Peran kausatif CMV terhadap perkembangan keganasan masih tetap dipelajari, bermacam protein CMV dan DNA telah terdeteksi dengan frekuensi tinggi dijumpai pada jaringan tumor. Diketahui pula bahwa CMV lebih suka menginfeksi sel tumor, karena sel tumor memberi lingkungan kepada virus sedemikian sehingga berpeluang mengembangkan potensi onkogeniknya. Infeksi CMV meningkatkan pengaturan

bermacam faktor pertumbuhan (*growth factors*) dan sitokin yang meningkatkan kelangsungan hidup sel, proliferasi dan angiogenesis. CMV meningkatkan sifat keganasan sel tumor dan memegang peran dalam progresivitas tumor. CMV mengkode 4 macam reseptor protein G yaitu US27, US28, UK 33, UL 78 yang homolog dengan reseptor *chemokine* pada manusia, yang akan mengosongkan *chemokine* dari sekeliling sel terinfeksi virus.^{12,44} Pengurangan sediaan lokal *chemokine* berefek negatif terhadap *recruitment* limfosit dan aktivasi sel T CD8⁺.¹³ Kelas reseptor ini memegang peran fundamental dalam mengontrol dan mengatur sistem imun, beberapa di antaranya menunjukkan peran yang menonjol untuk kanker dan lebih spesifik lagi untuk metastasis. Reseptor *chemokine* yang dikode oleh CMV, mengikat *chemokine* dengan spektrum luas, mengaktifkan berbagai jalur yang berhubungan dengan proliferasi. US 28 adalah yang paling utama mengaktifkan jalur sinyal yang mempunyai hubungan dengan proliferasi dan migrasi sel tumor.⁴⁴

Pada **keganasan hematologik** yang mendapat transplantasi sumsum tulang, infeksi CMV menyebabkan **pneumonia** atau **pneumonitis** pada lebih dari 50 % resipien,⁴⁵ juga menimbulkan komplikasi atau reaksi penolakan transplantasi sumsum tulang dengan cara *graft-versus-host-disease* (GVHD).^{17,45}

Autoimunitas

Infeksi CMV mempunyai hubungan dengan autoimunitas yaitu dengan pembentukan *antiphospholipid antibody* (APA). Fosfolipid merupakan suatu tipe dari lemak, terdiri dari fosfat dan lipid yang dijumpai pada semua membran sel. Sel memiliki membran dan mengandung organel, nukleus, yang juga bermembran. Fosfolipid dijumpai pada permukaan membran sel sebelah luar dan permukaan organel intrasel. Selama proses infeksi termasuk yang disebabkan oleh virus (a.I, CMV, HIV), kerusakan sel

atau membran sel robek, dapat menyebabkan fosfolipid terlepas dan memicu pembentukan APA. Antibodi antifosfolipid dapat berikatan dengan muatan negatif dari fosfolipid atau muatan yang terbentuk oleh interaksi muatan negatif dari fosfolipid dengan lipid atau protein lain sebagai kofaktor. Kardiolipin, *phosphatidylglycerol*, *phosphatidylinositol*, *phosphatidylserine*, *phosphatidic acid* termasuk fosfolipid yang bermuatan negatif. Di antara anion fosfolipid ini, fosfatidil serin ialah yang paling antigenik.⁴⁶ Kerusakan sel dapat menyebabkan ekspresi fosfatidilserin dari fosfolipid yang tak terkendali, sehingga meningkatkan pembentukan APA. Antibodi ini memegang peran pada proses pembekuan baik di tingkat sel (trombosit) maupun molekul (protein atau faktor pembekuan). APA dapat menimbulkan sindroma antibodi antifosfolipid yang antara lain mencakup trombosis vaskuler.

Selain APA, infeksi CMV dapat menginduksi pembentukan antibodi anti-HSP60 yang menyebabkan kerusakan sel endotel.⁴⁷ Teori lain memprediksi tentang molekul membran virus yang bersifat *epitope mimicry* terlibat dalam perkembangan autoimun.^{48,49,50}

Aterosklerosis

Infeksi CMV meningkatkan proses inflamasi dan terlibat dalam patogenesis autoimunitas. Inflamasi kronik serta autoimunitas berperan dalam patogenesis aterosklerosis. Dengan demikian berarti terdapat hubungan antara infeksi CMV dengan aterosklerosis.

Infeksi CMV dapat menginduksi pembentukan antibodi-anti HSP60 yang banyak dijumpai pada penderita aterosklerosis dengan kadar yang berkorelasi dengan derajat keparahan penyakit. Di samping itu, selama infeksi CMV, kadar antibodi anti-CMV dapat meningkat dan bereaksi silang dengan HSP60 inang.⁴⁷ HSP60 pada sel endotel yang apabila membentuk kompleks dengan antibodi terhadapnya, akan mengaktifkan komplemen. Aktivasi komplemen

berperan penting baik pada fase awal maupun fase lanjut dari aterosclerosis. Permeabilitas vaskuler akan meningkat dan akumulasi fraksi lipid kaya kolesterol yang disebut *lesion complement activator*, dapat memperbesar aktivasi komplemen dalam dinding arteri. Selanjutnya terjadi *recruitment* monosit pada lesi awal, pembentukan sel busa, dan aktivasi sel otot polos yang mengekskresikan reseptor terhadap *chemoattractant* kuat, yaitu fragmen komplemen C5a.⁵¹

Hadirin yang terhormat,

PEMERIKSAAN LABORATORIUM

Pemeriksaan laboratorium diperlukan untuk menunjang diagnosis infeksi CMV. Bahan pemeriksaan atau spesimen yang dipakai ialah serum darah, urin, cairan tubuh lain. Pemeriksaan laboratorium yang dapat dilakukan antara lain ialah isolasi virus dari cairan tubuh (saliva, urin, cairan tubuh lain), kadar antibodi, peningkatan enzim hepar dan petanda laboratorik lain dari organ yang terinfeksi.^{20,52} Interpretasi terhadap hasil pemeriksaan tersebut diperlukan agar dengan tepat dapat diterapkan sesuai dugaan klinik. Hasil pemeriksaan CMV positif menunjukkan adanya infeksi, bukan penyakit.

Metoda pemeriksaan dan interpretasi hasil

Dikenal beberapa metoda pemeriksaan laboratorium untuk mendeteksi infeksi CMV, antara lain sebagai berikut :

Tes serologic metoda *enzyme linked immunosorbent assay (ELISA)*, atau *enzyme linked immunofluorescent assay (ELFA)*, merupakan cara yang paling sering dilakukan yaitu untuk menetapkan IgM, IgG, IgG *avidity* spesifik anti-CMV dalam sirkulasi. Antibodi yang dideteksi dengan metoda serologik *in vitro* adalah antibodi terhadap protein nonstruktural dari CMV dan bukan merupakan antibodi terhadap protein struktural yang bersifat protektif *in vivo*.^{2,17} Hal ini berarti penetapan antibodi

anti-CMV *in vitro* hanya dapat dipakai untuk tujuan menunjang diagnosis dan tidak bersifat protektif *in vivo*, karena struktur antigen dari antibodi ini tidak dijumpai baik pada permukaan sel terinfeksi CMV ataupun CMV sendiri yang bersifat infeksius.² Antibodi anti-protein nonstruktural ini dijumpai menetap bertahun-tahun bahkan sepanjang hidup.¹⁷

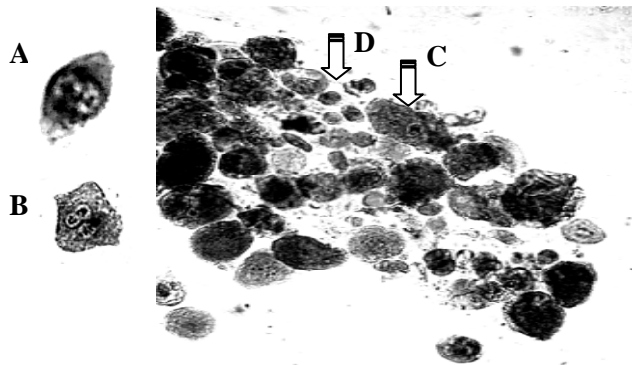
Pemeriksaan serologik untuk menetapkan **antibodi** atau **imunoglobulin (Ig)** merupakan pemeriksaan yang umum dikerjakan. Penetapan antibodi anti-CMV IgM spesifik dalam serum, meskipun tidak sempurna benar, merupakan metoda laboratorik yang dapat diterima untuk menilai infeksi akut, primer dan infeksi kongenital.¹¹ Pada keadaan dengan **IgM** negatif atau nonreaktif, bukan berarti penderita sembuh, karena tetap dapat timbul reaktivasi, replikasi, reinfeksi. Demikian pula hasil IgM positif tidak hanya terbatas pada infeksi primer akut, karena dapat juga dijumpai hasil positif pada reaktivasi atau reinfeksi.⁶ Perlu dilakukan pemantauan serial terhadap tes serologik dengan interval waktu 2 – 3 minggu untuk melihat serokonversi atau ada tidaknya peningkatan titer atau kadar antibodi. Tes **IgG** dipakai untuk mendeteksi infeksi yang telah terjadi sebelumnya atau di masa lalu. Apabila hanya ada satu pemeriksaan IgG yang menunjukkan positif atau titer IgG mencapai fase tinggi mendatar (plateau) disertai dengan IgM yang positif, maka tidak mungkin membedakan infeksi primer dengan reaktivasi-reinfeksi atau dengan kemungkinan suatu stimulasi poliklonal. Infeksi baru dapat dibedakan dari infeksi lama dengan menetapkan **IgG avidity**. IgG yang diproduksi dalam 3- 5 bulan setelah infeksi primer memiliki aviditas rendah, sedangkan yang diproduksi lebih dari 3-5 bulan atau bertahun-tahun memiliki aviditas yang tinggi.⁵³ Pemeriksaan IgG *avidity* selain dapat dipakai untuk mengetahui apakah infeksi sudah lama atau baru terjadi, primer atau sekunder, dapat pula dipakai untuk mempertimbangkan

kemungkinan perlu pemberian terapi atau tidak. Penetapan IgG *avidity* dilakukan bersamaan waktu dengan penetapan IgG, karena interpretasi hasil IgG *avidity* tidak dapat dilakukan dengan baik bila kadar IgG di bawah 6 aU/ml atau di atas 400 aU/ml. Tes harus diulang dan dilakukan pengenceran bila kadar IgG di atas 400 aU/ml.

Kultur virus merupakan *gold standard* untuk infeksi CMV, namun metoda ini memerlukan waktu 7 – 10 hari. Spesimen harus diambil selama stadium akut, yaitu ketika terjadi pelepasan virus tertinggi. Pemulihan terjadi sporadik dan hasil tidak dapat dipercaya bila diambil selama stadium penyembuhan.¹¹ Isolasi dilakukan dari saliva atau urin, kadang-kadang dari darah perifer. Kultur virus tidak dapat membantu untuk membedakan infeksi primer dengan infeksi lama, karena virus sering dijumpai pada reaktivasi asimtomatik.

Infeksi dalam jaringan dapat dideteksi, namun lebih mudah terlihat pada sel. Antigenemia dapat diketahui dengan mendeteksi antigen CMV pp65, yaitu fosfoprotein tegumen virus yang merupakan salah satu antigen CMV paling imunogenik dalam leukosit segmen neutrofil darah tepi.^{2,8,11} Pemeriksaan leukosit darah tepi merupakan tes yang valid dan sensitif untuk menilai kesembuhan CMV, namun memerlukan waktu lebih lama dari metoda serologik. Metoda pengecatan imunofluoresen dengan menggunakan antibodi monoklonal untuk mendeteksi *early antigen* memiliki sensitivitas 84 %.⁴¹ Identifikasi **inklusi CMV intranukleus sel epitel tubulus ginjal pada sediaan sedimen urin** adalah spesifik, bukan sensitif, untuk menunjukkan replikasi virus.^{11,20} Cara ini mudah dan sederhana, hanya menggunakan sediaan mikroskopik sedimen urin rutin dengan pengecatan Sternheimer-Malbin. Keterampilan, pengalaman dan kesabaran pemeriksa dibutuhkan untuk melakukan pemeriksaan ini. Konfirmasi pemeriksaan rutin dapat dilanjutkan

dengan melakukan pengecatan Papanicolaou, namun perlu diperhatikan bahwa prosedur pemeriksaan dengan pengecatan Papanicolaou memerlukan pencucian sedimen beberapa kali, sehingga sangat mungkin sel-sel ikut terbuang.^{20,40}



Gambar3: Pemeriksaanmikroskopik sedimen urin pengecatan Sternheimer-Malbin: Sel epitel tubulus dengan inklusi intranukleus (A, B, C), gerombolan leukosit (D). Dikutip dari Lisyani BS.⁴⁰

Metoda lain untuk menunjang diagnosis infeksi CMV ialah ***polymerase chain reaction (PCR)***, untuk mendeteksi DNA dari CMV.^{11,18} Bahan pemeriksaan yang dipakai ialah urin, darah atau jaringan. Deteksi CMV dengan hibridisasi DNA atau amplifikasi PCR diperlukan untuk memperkuat hasil serologik.¹¹ Metoda PCR mempunyai sensitivitas 89,2 % dan spesifisitas 95,8%.⁶ Peneliti lain melaporkan bahwa spesifisitas metoda PCR adalah 100% untuk menunjang hepatitis CMV.⁴¹ Hasil PCR kualitatif positif menunjukkan replikasi virus dalam sel, namun tidak dapat dipakai untuk menjelaskan risiko perkembangan penyakit dan transmisi ke fetus. Aitken et al melaporkan bahwa dengan mengukur kuantitas partikel virus per milliliter dapat menjelaskan perbedaan antara infeksi primer

dengan reaktivasi-reinfeksi. Muatan virus (*viral load*) pada infeksi primer lebih tinggi daripada reinfeksi.⁶

Deteksi pada ibu hamil

Ibu dengan seronegatif 6 bulan sebelum konsepsi, berpeluang untuk terinfeksi primer saat hamil. Tes IgG perlu dilakukan sekurang-kurangnya 2 x yaitu pada 2 bulan dan 4 bulan kehamilan. Bila hasil negatif, maka tindakan lanjut dapat ditunda, bila didapatkan serokonversi, maka diagnosis infeksi primer ibu dan prenatal bayi dapat ditegakkan.¹⁰ Reinfeksi sering terjadi ketika hamil, penetapan muatan virus dapat dipakai untuk mengetahui risiko transmisi vertikal.

Deteksi prenatal

Isolasi virus dari cairan amnion dipakai untuk mendeteksi infeksi *in utero*, kombinasi dengan tes darah fetus setelah 20 minggu kehamilan memberi hasil sensitivitas diagnostik 80-100%.⁹

Deteksi kongenital

Isolasi CMV dari darah tali pusat, urin, saliva, darah atau serum pada minggu pertama setelah lahir atau sebelum berumur 3 minggu, merupakan pemeriksaan penunjang untuk infeksi kongenital. Ekskresi CMV tersebut dapat dideteksi dengan metoda PCR., penemuan dalam darah menunjukkan prognosis yang jelek.⁵⁴

Hasil IgM positif pada darah tali pusat yang diambil *in utero* atau saat lahir juga mempunyai arti diagnostik untuk infeksi kongenital.

Kecurigaan terhadap infeksi CMV kongenital dapat dipikirkan, apabila ditemukan kelainan hematologik yang menunjukkan gambaran limfositosis reaktif, anemia hemolitik, trombositopeni.⁵⁵

Bapak, Ibu yang terhormat,

Deteksi untuk manifestasi klinik

Pemeriksaan laboratorium untuk manifestasi klinik dapat dilakukan berdasarkan indikasi, tergantung gejala yang dijumpai atau dicurigai. Pada inflamasi akut, hasil pemeriksaan darah rutin sederhana dan gambaran sediaan apus darah tepi menggunakan pengecatan

Giemsa atau kombinasi Wright- Giemsa menunjukkan gambaran leukositosis disertai neutrofilia dengan pergeseran ke kiri, sedangkan pada inflamasi kronik biasanya tidak disertai leukositosis, dan neutrofilia terjadi dengan pergeseran ke kanan. Pada infeksi CMV primer akut, dapat dijumpai banyak limfosit atipik atau yang memiliki sitoplasma berwarna biru terlihat pada pemeriksaan mikroskopik sediaan apus darah tepi seperti pada infeksi virus lainnya. Hasil pemeriksaan laju endap darah yang meningkat juga dijumpai pada inflamasi CMV. Dewasa ini dikenal pemeriksaan lain yaitu CRP (*C-reactive protein*), yang merupakan petanda sangat sensitif untuk infeksi, kerusakan jaringan, inflamasi akut maupun kronik.⁵⁵⁼⁵⁶ CRP tergolong protein fase akut yang diproduksi oleh sel hepar, dipicu ekspresi serta pelepasannya oleh sitokin terutama interleukin-6 (IL-6) dalam respons terhadap bermacam proses inflamasi, baik karena infeksi maupun bukan infeksi. Kadar CRP dalam darah akan meningkat sangat tinggi dalam 4 – 6 jam setelah kerusakan akut. Peningkatan kadar dapat mencapai setinggi lebih dari 500 mg/L, bahkan sampai 1000 mg/L tanpa dapat menunjukkan di mana lokasi inflamasi. Kadar akan menurun mencapai *baseline* setelah 7-12 hari. Pada inflamasi kronik atau inflamasi ringan, diperlukan cara untuk mendeteksi kadar serum CRP yang rendah yaitu pemeriksaan hs-CRP (*high sensitivity- CRP assay*).^{56,57} Pada infeksi ginjal-saluran kemih, di samping penemuan inklusi intranukleus dalam sel epitel tubulus, apabila dijumpai leukosituria, silinder leukosit dalam sedimen urin rutin tanpa hasil kultur yang menyokong infeksi bakteri, perlu dipikirkan kemungkinan inflamasi karena CMV.^{40,58, 59}

Pada hepatitis CMV, dapat dilakukan tes faal hati sama seperti infeksi hepatitis yang disebabkan penyakit lain yaitu enzim transaminase (ALT, AST), total bilirubin, bilirubin direk dan indirek, total protein,

albumin, globulin dengan bahan pemeriksaan serum darah, tergantung dari gejala klinik yang timbul. Pemikiran terhadap hepatitis lebih sering ditujukan untuk infeksi virus hepatitis B atau C, oleh karena itu, apabila terdapat peningkatan enzim transaminase yang tidak disertai hasil positif untuk hepatitis B dan C dan tidak disebabkan karena obat yang mempunyai efek hepatoksik, atau penyakit lain, perlu dipikirkan kemungkinan hepatitis CMV.

Keadaan erosif dan ulseratif pada saluran gastrointestinal mungkin menimbulkan perlukaan atau perdarahan ringan dan inflamasi. Penemuan sel darah merah dan sel darah putih dengan jumlah meningkat lebih dari nilai rujukan atau hasil tes darah samar positif pada pemeriksaan tinja tanpa disertai kecurigaan penyakit lain yang menjadi penyebab, dapat dipikirkan untuk infeksi CMV.

Pada keganasan, dikenal pemeriksaan petanda tumor di bidang laboratorium klinik dengan bahan serum darah yang dapat dipakai untuk melakukan pemantauan, bukan untuk deteksi dini. Petanda tumor ialah suatu substansi yang dapat diperiksa kadarnya secara kuantitatif dengan cara biokimiawi atau imunokimiawi dari bahan jaringan atau cairan tubuh untuk menentukan adanya tumor, bila mungkin juga untuk menentukan di mana lokasi tumor itu, serta menentukan tingkat keganasan yang dapat dinyatakan dengan peningkatan kadar substansi tersebut. Petanda tumor dapat diproduksi oleh sel-sel tumor yang disebut tumor *derived index substance*, dapat pula diproduksi oleh organ lain sebagai respons terhadap proses keganasan yang disebut *tumor associated index substance*. Sejauh ini, jarang ada petanda tumor tunggal yang spesifik organ, oleh karena itu perlu dilakukan panel atau kombinasi beberapa pemeriksaan petanda tumor antara lain seperti: CEA (*carcinoma embryonic antigen*) dan AFP (alfa fetoprotein) untuk keganasan hati; CEA, CA 19-9, CA 50 untuk keganasan *colon*;

CEA, SCC (*squamous cell carcinoma*), NSE (*neuron specific enolase*), Cyfra 21-1 untuk keganasan paru. Pemantauan pemeriksaan secara serial diperlukan, apabila dijumpai kenaikan kadar, maka dapat menjadi petunjuk yang berarti untuk menunjang diagnosis keganasan.⁴³

Pemeriksaan autoantibodi pada autoimunitas atau penyakit autoimun seperti APA (yang antara lain terdiri dari anticardiolipin ACA atau aCL) dapat dideteksi dengan metoda ELISA- *solid phase*. Metoda ini mempunyai sensitivitas analitik 95 % dan spesifisitas analitik 83 %. Dikenal bermacam kelas ACA yang dapat diukur yaitu IgG, IgM, IgA. IgG ACA ialah yang paling sering disertai dengan komplikasi. Penentuan subkelas IgG bermanfaat untuk mengetahui efek patogenitas ACA. Di antara ACA autoimun, IgG2 adalah dominan.⁶⁰ Metoda ELISA konvensional dapat dipakai untuk mendeteksi beberapa subset APA yaitu yang langsung bereaksi dengan kardioliipin saja disebut β_2 GPI-independent ACA, dan yang reaktif dengan β_2 GPI disebut β_2 GPI-dependent ACA.⁶¹

Metoda untuk mendeteksi kadar HSP atau anti-HSP serta ekspresi HSP, antara lain ialah ELISA, analisis imunoblot (Western blot), *immunofluorescent*, imunohistokimia. Sampai dengan saat ini, pemeriksaan HSP belum dikerjakan oleh laboratorium-laboratorium yang ada. Perkembangan pengetahuan tentang HSP dan penelitian-penelitian yang telah banyak dilakukan, membuka wawasan untuk memperhatikan pemeriksaan HSP, mengingat banyak perannya di dalam deteksi dini penyakit termasuk manifestasi infeksi CMV.⁶²

Pengobatan dan pencegahan

Obat-obat infeksi virus yaitu *acyclovir*, *gancyclovir*, dapat diberikan untuk infeksi CMV. Pemberian imunisasi dengan plasma hiperimun dan globulin dikemukakan telah memberi beberapa keberhasilan untuk mencegah infeksi primer dan dapat diberikan kepada penderita yang akan menjalani

cangkok organ. Namun demikian, program imunisasi terhadap infeksi CMV, belum lazim dijalankan di negeri kita.

Pada pemberian transfusi darah, resipien dengan CMV negatif idealnya harus mendapat darah dari donor dengan CMV negatif pula.² Deteksi laboratorik untuk infeksi CMV, idealnya dilakukan pada setiap donor maupun resipien yang akan mendapat transfusi darah atau cangkok organ. Apabila terdapat peningkatan kadar IgG anti- CMV pada pemeriksaan serial yang dilakukan 2x dengan selang waktu 2-3 minggu,⁶³ maka darah donor seharusnya tidak diberikan kepada resipien mengingat dalam kondisi tersebut infeksi atau reinfeksi masih berlangsung.

Seorang calon ibu, hendaknya menunda untuk hamil apabila secara laboratorik dinyatakan terinfeksi CMV primer akut. Bayi baru lahir dari ibu yang menderita infeksi CMV, perlu dideteksi IgM anti-CMV untuk mengetahui infeksi kongenital.

Higiene dan sanitasi lingkungan perlu diperhatikan untuk mencegah penularan atau penyebaran. Infeksi CMV tidak menimbulkan keluhan apabila individu berada dalam kondisi kompetensi imun yang baik, oleh karena itu pola hidup sehat dengan makan minum yang sehat dan bergizi, sangat diperlukan agar sistem imun dapat bekerja dengan baik untuk meniadakan atau membasmi CMV. Istirahat yang cukup juga sangat diperlukan, karena istirahat termasuk ”pengobatan terbaik” untuk infeksi virus pada umumnya.

PENUTUP

Prevalensi infeksi CMV di negara berkembang termasuk Indonesia, sangat tinggi. Kewaspadaan terhadap infeksi CMV yang belum memadai, biaya untuk mendeteksi secara laboratorik yang relatif masih tinggi, dan tatalaksana penanggulangan yang belum

terpikirkan, merupakan tantangan yang perlu menjadi perhatian kita bersama.

Hadirin yang terhormat,

Ucapan terima kasih

Saya menyadari sepenuhnya bahwa saya hanyalah manusia biasa, yang tidak mampu menyelesaikan tugas-tugas dengan baik dan mencapai jabatan akademik tertinggi ini tanpa uluran tangan dan restu dari berbagai pihak. Oleh karena itu, izinkanlah dengan segala kerendahan hati dan perasaan yang tulus saya menyampaikan ucapan terima kasih yang sedalam-dalamnya.

Kepada yang terhormat Bapak Menteri Pendidikan Nasional Republik Indonesia, saya menyampaikan ucapan terima kasih atas kepercayaan yang diberikan kepada saya untuk mengemban tugas sebagai Guru Besar di bidang Patologi Klinik FK Undip. Semoga Tuhan berkenan memberi bimbingan dan menyertai saya di dalam melaksanakan tugas mulia ini.

Kepada Rektor, Ketua Senat Prof. Dr. dr. Susilo Wibowo, MS., Sp And , segenap Pembantu Rektor, Dewan Guru Besar, Anggota Senat UNDIP, saya menyampaikan ucapan banyak terima kasih atas persetujuan dan pengusulan saya sebagai Guru Besar.

Kepada Prof. dr. Tirta Sugondo Sp PA (K), saya sampaikan penghargaan dan terima kasih saya yang dalam atas perhatian yang besar, dukungan semangat yang banyak diberikan untuk memperjuangkan eksistensi Patologi Klinik, dan restu untuk pengangkatan saya sebagai Guru Besar. Kepada Prof. dr. H. Soebowo Sp PA (K), baik selaku Sekretaris Senat, mantan Dekan FK Undip, maupun pribadi, saya sangat berterima kasih atas perhatian terhadap kemajuan PK, serta dukungan moril yang tulus, yang tidak pernah berhenti disampaikan, bantuan yang sangat bernilai, sehingga akhirnya saya mencapai

jabatan Guru Besar. Kepada Prof. DR dr Tjahyono, Sp PA (K), FIAC, saya sampaikan ucapan banyak terima kasih atas perhatian, ketulusan yang diberikan dengan tidak pernah mengenal bosan, memacu dan membantu saya untuk memperoleh jabatan akademik tertinggi.

Kepada mantan Dekan FK Undip Prof dr. Kabulrachman, SpKK (K), saya mengucapkan banyak terima kasih atas dukungan moril, peluang dan persetujuan yang diberikan di dalam mengawali pengusulan saya sebagai Guru Besar. Kepada Dekan, Ketua Senat FK Undip dr. Soejoto, PAK, Sp KK(K), segenap Pembantu Dekan dan Para Anggota Senat, Panitia Penilai Pengusulan Guru Besar FK Undip, saya sampaikan terima kasih atas perhatian dan persetujuan untuk pengusulan saya sebagai Guru Besar. Kepada mantan Dekan dr. Anggoro JB Sachro, Sp A (K), saya ucapkan terima kasih atas perhatian, dukungan terhadap pengembangan Patologi Klinik. Kepada segenap mantan Dekan dan para Dosen saya dari FK Undip, saya menyampaikan terima kasih yang dalam dan penghargaan setinggi-tingginya, karena tanpa kesempatan untuk pengembangan karier dan bekal ilmu kedokteran yang telah diberikan kepada saya, tidaklah mungkin saya dapat menduduki jabatan akademik tertinggi ini.

Kepada Prof Dr. dr. RRJ Sri Djokomoeljanto, Sp PD-KEMD, saya mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya atas segala perhatian yang dengan sangat tulus telah diberikan untuk pengembangan PK, juga atas rekomendasi yang diberikan untuk pengusulan saya sebagai Guru Besar. Kepada Prof Dr. dr. JB Suparyatmo, Sp PK(K) dari Bagian Patologi Klinik FK UNS dan Prof. dr. Rahayuningsih DS, Sp PK, DSc, FCAT dari Bagian Patologi Klinik FK UI, saya mengucapkan banyak terima kasih atas ketulusan memberi rekomendasi yang sangat berarti untuk pengangkatan saya sebagai Guru Besar.

Kepada Prof. Ir. Joetata Hardihardaja, yang dengan sangat tulus telah berkenan membantu proses pengangkatan saya sebagai Guru Besar, saya mengucapkan beribu terima kasih. Kepada Prof. dr. Herry Soepardjo, Sp THT (K) saya menyampaikan banyak terima kasih atas restu dan doanya untuk pengangkatan saya sebagai Guru Besar, yang disampaikan pada setiap kali bertemu. Ucapan terima kasih juga saya sampaikan kepada Prof. dr. Ariawan Soeyoenoes, Sp OG (K), Prof. dr. Soenarto, Sp PD-KHOM-KR atas restu dan dukungan moril yang diberikan. Kepada dr. Sri Hendratno, DAP&E, Sp ParK saya ucapkan terima kasih atas bantuan dan dukungan morilnya.

Kepada Prof. dr. Moeljono S. Trastotenojo, Sp A (K), sebagai mantan Rektor, saya menyampaikan terima kasih yang dalam atas persetujuan pendirian PPDS I PK-FK Undip pertama kali, sehingga saya dapat menyelesaikan studi spesialisasi saya. Ucapan terima kasih saya sampaikan pula kepada Prof. Dr.dr. AG. Soemantri, Sp A (K) dan dr. C Suharti, PhD, Sp PD-KHOM yang telah banyak memberi perhatian terhadap eksistensi PK. Kepada Prof. dr. Sapardi Brodjohudojo, MPH, Sp KK, Sp MK, saya mengucapkan terima kasih atas perhatian yang diberikan di awal perjuangan pengembangan PPDS I PK.

Kepada Dr.dr. Rustadi Sosrosuhardjo, DMM, MS, Sp PK (K) Mantan Ketua PDS-PatKlin dan Ketua Kolegium PK beserta segenap mantan Anggota Majelis Pembina dan Penilai Dokter Spesialis Patologi Klinik, saya ucapkan terima kasih atas kesempatan dan pengukuhan yang diberikan kepada saya di dalam mencapai gelar Konsultan. Kepada Sesepuh Patologi Klinik: Prof. Dr. dr. Marsetio Donosepoetro, Sp PK; Prof dr. Hardjoeno, Sp PK (K); Prof dr. Siti Boedina Kresno, Sp PK; saya sampaikan ucapan banyak terima kasih atas teladan yang dicontohkan, waktu yang

diluangkan dan perhatian yang diberikan di saat-saat saya menyampaikan presentasi-presentasi ilmiah.

Kepada Prof. Dr. dr. Imam Parsoedi Abdulrochim, Sp PD-KGH, sebagai Mantan Ketua Tim Ginjal FK Undip-RSUP Dr. Kariadi maupun sebagai pribadi, saya mengucapkan terima kasih yang dalam atas perhatian yang banyak diberikan untuk kemajuan PK, peluang serta dorongan semangat yang banyak diberikan bagi saya untuk memperluas wawasan ilmu. Kepada seluruh anggota Tim Ginjal FK Undip-RSUP Dr. Kariadi sejak tahun 1981 sampai dengan saat ini, saya ucapkan terima kasih atas kerja sama yang baik dan kebersamaan yang indah di dalam menambah dan mengembangkan wawasan ilmu.

Kepada Keluarga Besar Patologi Klinik FK Undip-RSUP Dr. Kariadi: Alm. dr. Soemarso, Sp PD, mantan Kepala Bagian yang telah berkenan menerima kehadiran saya pertama kali untuk bergabung di Bagian Patologi Klinik, saya sampaikan terima kasih. Alm.dr. M.Abubakar, Alm.dr. Mulya Utama; Alm. dr. Bambang Sutrisno, Sp PK (K); saya sampaikan banyak terima kasih atas kerja sama, dorongan semangat, persahabatan dan kepercayaan yang pernah diberikan bagi saya untuk memperjuangkan PK yang kita cintai. Semoga Arwah beliau semua diterima di sisi Allah, mendapat ampunan dan diterima amal ibadahnya. Amin. Kepada mantan Staf : dr. AP Pradana Sp PK (K); dr. Soerachmo, S.H; dr. Sabardiman Sp, PK (K); dr. Sri Latiyani Djamil, Sp PK (K); dr. Siti Apsari; dr. Indrawati, Sp PK ” terima kasih banyak atas kerja sama yang baik yang pernah kita bangun bersama”. Terima kasih juga diucapkan kepada dr. Affandy Ichsan, Sp PK (K). Kepada Rekan -Rekan: dr. MI Tjahyati DM, Sp PK; dr. Imam Budiwiyono, Sp PK; dr. Purwanto Adipireno, Sp PK; dr. Indranila KS, Sp PK; dr. Banundari Rachmawati Sp PK; dr. Nyoman Suci Widiastiti, M Kes, Sp PK; dr. Herniah Asti Wulanjani, Sp PK; dr. Ria Triwardhani, Sp PK, saya ucapkan

terima kasih yang sebesar-besarnya atas ketulusan hati memberikan persetujuan pengusulan saya sebagai Guru Besar. Saya sangat bangga atas kekompakan yang kita bangun untuk diperjuangkan bersama demi menampilkan eksistensi Patologi Klinik kita. Jabatan Guru Besar yang saya peroleh ini, bukanlah milik pribadi saya semata, melainkan milik Undip dan Fakultas Kedokteran pada umumnya, serta Patologi Klinik pada khususnya. Besar harapan saya, akan terus terlahir dan terlahir lagi Guru-Guru Besar PK kita. Terima kasih juga diucapkan kepada Pak Djoko Sarsono, Mas Budi Nugroho, S.Kom; Bu Titi, yang telah banyak membantu saya dalam menyelesaikan tugas sehari-hari. Tidak lupa pula saya menyampaikan terima kasih kepada segenap mantan Residen PK angkatan 1992 – 2007 yang telah menjadi Sp PK, yang saya cintai dan banggakan, yang telah menjadi bukti nyata eksistensi PK FK Undip, yang tersebar di banyak tempat di Indonesia. Viva, Patologi Klinik FK Undip! *Ever onward, no retreat*, maju terus pantang mundur! Semoga Tuhan berkenan menyertai kita semua. Amin.

Kepada Direktur Utama RSUP Dr. Kariadi, beserta seluruh Staf, saya mengucapkan terima kasih atas kepercayaan untuk bekerja sama di bidang laboratorium. Kepada seluruh Staf, Analis, Karyawan Instalasi Patologi Klinik RSUP Dr. Kariadi Semarang, saya sampaikan terima kasih atas kerja sama yang baik selama ini”.

Kepada Prof. dr. Edi Dharmana, Ph.D, Sp Par.K, saya sangat berterima kasih atas persahabatan yang begitu tulus, dukungan moril yang senantiasa diberikan dan kepercayaan untuk menjalin kerja sama di dalam pengembangan karier. Kepada Prof. Dr. dr. Hendro Wahyono, DMM, MSc Trop Med., Sp MK; dr. Bambang Isbandrio, Sp MK; dr. Winarto, Sp MK, Sp M (K), DR. dr. Tri Nur Kristina, DMM, M Kes dan segenap Staf Akademik Bagian Mikrobiologi serta Prof. dr. Sultana MH Faradz, PhD; saya sampaikan

ucapan terima kasih atas kerja sama yang baik dan keikhlasan ikut serta membangun PK. Ucapan terima kasih juga disampaikan kepada dr. Neni Susilaningsing, MSi; dr. Udadi Sadhana, MKes, Sp PA atas kerja sama untuk mengembangkan pendidikan SI dan dr. Kusmiyati DK, M Kes, atas kerja sama di pendidikan S2, serta dukungan morilnya.

Ucapan terima kasih disampaikan kepada Prof. dr. Abdul Salam M. Sofro, Ph.D dari Universitas Yarsi, Prof. Dr.dr. Ign. Riwanto, SpB, SpB-KBD, Prof. dr. Siti Fatimah Muis, MSc, SpGK atas bantuan dan pengarahan terhadap publikasi karya ilmiah saya. Kepada Prof. dr. MI Widiastuti Samekto, PAK, Sp S (K), MKes. saya ucapkan banyak terima kasih atas waktu yang disediakan untuk konsultasi karya ilmiah, dan perhatian yang disampaikan dengan ramah dan bersahabat. Terima kasih juga diucapkan kepada Mbak Margareta atas bantuannya, Bapak Sriyanto, S.H dan Ibu Hartini, atas bantuan di dalam penyusunan angka kredit. Terima kasih yang sama diucapkan kepada segenap Staf Administrasi Undip yang telah berkenan membantu kelancaran proses pengusulan Guru Besar bagi saya.

Kepada dr. M Sulchan, MSc, Sp GK; Prof. Dr. dr. Hertanto Wahyu Subagio, MS, SpGK dan seluruh Staf Akademik Prodi Ilmu Gizi FK Undip, saya mengucapkan banyak terima kasih atas kepercayaan yang diberikan kepada saya untuk bergabung bersama, sehingga memungkinkan karier saya di bidang pendidikan menjadi lebih berkembang.

Kepada Para Sejawat dari PEROSI, IRA, PHTDI, PTHI, Cabang Semarang, yang telah memberi peluang bagi saya untuk mengembangkan ilmu, saya juga mengucapkan terima kasih. Kepada Rekan-Rekan seangkatan, *anak mbarep* FK Undip di tahun 1962, terutama yang berada di lingkungan FK Undip, saya ucapkan terima kasih atas bantuan dan dukungan morilnya.

Terima kasih saya ucapkan kepada seluruh anggota *Peer Group Reviewer*: Prof dr. Sigit Moeryono, PAK; Prof dr.H. Soebowo, Sp PA (K), Prof Dr.dr. AG Soemantri H, Sp A (K); Prof.Dr. Soedarsono, MS; Prof. Lachmudin Sya'rani; Prof. Dr. Ir. YS. Darmanto, Msc; Prof. Drs. Sordjarwo, yang telah berkenan meluangkan waktu untuk memberi masukan dan arahan naskah pidato saya, sehingga dapat diterbitkan dan dipresentasikan hari ini.

Kepada Para Guru saya dari Sekolah Dasar sampai dengan Sekolah Menengah Atas yang sebagian besar telah Almarhum dan yang masih sempat mewakili, yaitu guru kelas 0 : Ibu Erkiat, guru SD: Ibu Okky dan Ibu Ani (yang juga kakak kandungku), guru SMP: Bapak Sugondo, serta guru SMA: Ibu Enit, Bapak Soenjoto, Bapak Dion Sudarman, saya menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya atas segala jerih payah yang disampaikan dengan penuh kesabaran, menanamkan ilmu dasar yang sangat bernilai dan budi pekerti di luar rumah pertama kali. Tanpa semuanya itu, tidaklah mungkin saya mampu mencapai kesuksesan seperti sekarang. Semoga Ibu- Bapak dapat ikut merasakan kebahagiaan yang saya peroleh sebagai tambahan catatan keberhasilan Pahlawan Tanpa Tanda Jasa. Kepada Dra.CE Holtz-Lopulisa, sahabat dan guru bahasa Inggris pribadi tempat saya berkonsultasi, “terima kasih atas keikhlasan menyediakan waktu”.

Kepada almarhum dan almarhumah orang tua saya tercinta, ucapan terima kasih saja rasanya belum cukup untuk membalas segala pengorbanan, jerih payah, kasih sayang yang telah dilimpahkan untuk membesarkan, mendidik, menanamkan arti kehidupan bagi saya. ”Ananda selalu bangga menjadi putera dari Ayahanda Y. Handono Budipradigdo (yang oleh murid-muridnya dikenal dengan panggilan Bapak Tjoa Teng Hap atau Pak Tjoa Pipa), yang telah mempertanggung jawabkan tugas semasa hidup sebagai seorang guru bahasa Indonesia di SMA-BI Negeri Semarang, dengan

berpedoman pada buku: *Lagak Ragam BAHASA INDONESIA*, hasil karya tulis bersama Bapak M. Hutahuruk, SH, Bapak Sarjono dan Bapak Rusli. Teladan yang dicontohkan, pesan yang selalu ditanamkan, agar tidak terlalu cepat menarik kesimpulan bahwa seorang murid tidak mampu menangkap apa yang diajarkan, sebelum Sang Guru memberikan yang terbaik bagi Sang Murid, akan senantiasa ananda perhatikan. Ibunda Yosephine Ekawati, ananda akan selalu mengingat nasehat untuk menghadapi segala tantangan hidup ini dengan senantiasa menampilkan senyum manis”. Kiranya Tuhan berkenan memberikan tempat yang paling indah dan bahagia di sisi-Nya. Amin.

Para Kakak dan Adikku: Ibu Ani-Bapak Harry Karmadi, Bapak & Ibu: Handoko (Alm.), Tjipta, Nugroho, Hendra dan Ibu Indriana-Bapak Sahindra B, beserta seluruh keluarga besar Budipradigdo, saya mengucapkan banyak terima kasih atas doa restu, perhatian dan bantuan yang dengan ringan tangan senantiasa diberikan ketika saya membutuhkannya di dalam menempuh karier dan menjalankan tugas.

Kepada Ayah-Ibu mertuaku, Almarhum Bapak Setiawan dan Almarhumah Ibu Sinta, terima kasih atas cinta kasih yang telah diberikan, walaupun hanya dalam waktu yang singkat, namun cukup memberikan kesan yang dalam bagi ananda. Kakak-Kakak iparku : Ibu Eka-Alm. Bp Gito Wibowo, beserta adik-adik, dan seluruh keluarga besar Setiawan, terima kasih yang tulus atas segala perhatian, keakraban, persaudaraan yang diberikan dengan penuh pengertian.

Suamiku tercinta : dr. Suromo Setiawan, dan anak-anakku tersayang: Lia dan Ina, terima kasih banyak atas ketulusan memberikan pengorbanan, pendampingan, penyertaan, di dalam setiap karier yang saya tempuh dan tugas yang harus saya selesaikan dengan penuh pengertian. Suka dan duka telah kita lalui bersama,

marilah kita panjatkan bersama pula, “Puji Tuhan atas rahmat yang dilimpahkan kepada kita sekeluarga”.

Kepada segenap Panitia Pengukuhan Guru Besar yang dengan jerih payah telah mempersiapkan upacara ini dengan baik, sehingga berjalan lancar, saya sampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya. Kepada ketiga Rekan: Prof. dr. Magdalena Sidhartani, MSc, SpA (K), Prof. Dr. dr. Hendro Wahyono, DMM, MSc Trop Med., Sp MK; Prof. Dr. dr Hertanto Wahyu Subagio, MSc, Sp GK; yang pada hari ini melaksanakan pengukuhan bersama, saya ucapkan terima kasih atas kekompakan yang dapat kita catat sebagai kenangan manis dalam hidup kita.

Kepada Keluarga Besar Laboratorium Klinik Prodia, Bapak-Ibu : Drs. Andi Widjaya, PhD ; Drs. Gunawan PS, Apt; Drs. Nugroho, Apt; Hamdono; Ichsan Hidajat, SH (Dewan Komisaris); Dra. Endang Hoyaranda (Dirut); Justini Hidajat (mantan Kepala Cabang Semarang); Dra.Wijayanti (Ketua Wilayah Jateng); Endang Hariyani (Kepala Cabang Semarang), “Terima kasih yang sebesar-besarnya karena telah berkenan menerima saya sebagai Penanggung Jawab Laboratorium Klinik Prodia Semarang dan memberikan peluang serta fasilitas bagi saya untuk melakukan penelitian-penelitian”. Kepada seluruh Analis dan Karyawan Prodia Semarang, saya ucapkan terima kasih atas kerja sama serta bantuan dalam pekerjaan sehari-hari dan penelitian-penelitian yang saya lakukan.

Kepada semua pihak yang masih amat sangat banyak lagi, yang tidak dapat saya sebutkan satu per satu, yang telah memberi dukungan moril, perhatian, bantuan berupa apa pun dan sekecil apa pun, dari lubuk hati saya yang paling dalam, saya menyampaikan penghargaan dan ucapan banyak terima kasih. Semoga Tuhan berkenan membalas budi baik Bapak- Ibu, Sejawat dan Saudara-Saudari sekalian. Amin.

Akhirnya, kepada seluruh hadirin yang saya muliakan, yang telah meluangkan waktu dengan sabar

mengikuti upacara pengukuhan ini sampai selesai, saya menyampaikan banyak terima kasih. Mohon maaf apabila terdapat kata-kata yang kurang berkenan di hati serta kesalahan –kesalahan yang mungkin saya perbuat. Semoga damai Tuhan beserta kita semua. Amin.

Hadirin yang saya muliakan,

Pesan bagi Mahasiswa

Perkenankanlah pada kesempatan yang berbahagia ini saya juga menyampaikan sepatah dua patah kata kepada para mahasiswa Undip yang saya cintai dan saya banggakan : S1 Fakultas Kedokteran, S1 Program Studi Ilmu Gizi, S2 & MS-PPDS Ilmu Biomedik, MS-PPDS I Patologi Klinik. Anda semua adalah Bagian yang besar dari hidup saya, karena keberadaan di tengah-tengah Anda, mencintai Anda, maka saya kini dapat berdiri di sini menyampaikan pidato pengukuhan ini. Masa depan Anda terbentang lebar, hendaknya senantiasa berusaha mengikuti perkembangan ilmu. Ilmu Kedokteran merupakan ilmu yang dinamis, berkembang tanpa henti. Janganlah mudah putus asa dan mudah puas dengan apa yang sudah dipelajari dan diajarkan saja. Ilmu yang Anda-Anda tekuni sangat mulia, akan menjadi pedoman untuk melayani masyarakat dan dapat di persembahkan demi kesehatan Bangsa. Janganlah bosan, kejarlah terus keinginan untuk mengetahui mengapa suatu proses, mekanisme penyakit dapat terjadi dan hasil pemeriksaan laboratorium menjadi seperti itu. Ilmu Patologi Klinik adalah ilmu yang tidak dapat terlepas bahkan sangat erat hubungannya dengan patofisiologi. Teruslah mencari jawab “Di mana letak penyebabnya? Why and why?”, dengan demikian maka akan tercapai pengertian memuaskan yang tidak mudah terlupakan. Saya kutipkan kata-kata Dr. Smiley Blanton yang menyatakan bahwa **perasaan ingin tahu merupakan sekolah yang sesungguhnya dari pendidikan.**

Harapan untuk

Anda semua merupakan cahaya terang yang

dosen muda

menjadi harapan bagi kemajuan dunia pendidikan di negara kita, nafas – nafas muda yang masih mampu menghembuskan ide-ide cemerlang. Kesempatan yang sangat baik ini hendaknya digunakan untuk menelurkan ilmu-ilmu baru yang dapat dicapai melalui pendalaman ilmu dan penelitian yang sejalan dengan perkembangan teknologi. Hendaknya hal tersebut dikembangkan agar bermanfaat bagi masyarakat. Marilah, laksanakan semuanya dengan menjalin kerja sama yang baik dengan berbagai pihak, demi kejayaan Undip pada umumnya, dan Fakultas Kedokteran pada khususnya baik di lingkungan Nasional maupun Internasional.

Hadirin yang saya muliakan,

Harapan pribadi

Izinkanlah saya mengakhiri pidato saya dengan menyampaikan harapan pribadi saya:

Di kala aku tersadar dan menatap ke depan
kulihat jalan luas terbentang
dipenuhi tugas-tugas menantang

Tuhan, aku bukanlah siapa-siapa
yang mampu menempuh jarak seribu
dengan ayunan langkah kaki milikku

Tuhan, Maha Guru Besar Yang Tak Terhingga
izinkan aku berlutut
dengan kedua belah tangan menengadah
agar aku siap menerima rencana-Mu
yang mampu aku persembahkan
bagi Undip dan Indonesia Pertiwi-ku

Puji syukur Tuhan, terima kasih
damai di hati dengan penyertaanMu. Amin

DAFTAR PUSTAKA

1. Griffiths PD, Emery VC. Cytomegalovirus. In: Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG eds. *Clinical Virology*. Washington: ASM Press; 2002:433-55
2. Stagno S. Cytomegalovirus. In: Hoeprich PD, Colin M, Ronald AR eds. *Infectious Diseases*. 5 th ed. Philadelphia: JB Lippincott; 1994:312-53
3. Emery VC, Cope AV, Bowen EF, Gor D, Griffiths PD. The dynamic of human cytomegalovirus replication in vivo. *J.Epx.Med*. 1999;190(2):177-82
4. Lisyani BS. Aspek imunologik dan laboratorik infeksi Cytomegalovirus dan Rubella pada ibu serta neonatus. *Simposium Penatalaksanaan Infeksi Virus Maternal & Neonatal*. Semarang: PERINASIA Cabang Jawa Tengah; 2006
5. Numazaki K, Fujikawa T. Chronological changes of incidence and prognosis of children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection in Sapporo, Japan. *BMC Infectious Diseases* 2004; 4: 22. Available from: URL: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/4/22>
6. Lipitz S, Yagel S, Shalev E, Achiron R, Mashiach S, Schiff E. Prenatal diagnosis of fetal primary cytomegalovirus infection. *Obstetric and Gynecology* 1997;89(5):763-7
7. Ogilvie MM. Herpesviruses. In: Greenwood D, Slack RBC, Peutherer JF eds. *Medical Microbiology, a guide to microbial infections: pathogenesis, immunity, laboratory diagnosis and control*. 16 th ed. Edinburgh: Elsevier; 2002:399-420
8. Stehel EK, Sánchez PJ. Cytomegalovirus infection in the fetus and neonate. *NeoReviews* 2005;4(1):38-45
9. Parmigiani SV, Barini RB, Costa SCB, Amorol EA, da Silva JCG, Silva JLCP. Accuracy of the serological ELISA test compared with the polymerase chain reaction for the diagnosis of cytomegalovirus infection in pregnancy. *Sao Paulo Med J* 2003;121(3):97-101
10. Landini MP, Lazarotto T. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection: light and shade. *Herpes* 1999;6(2):45-9
11. Costello M, Yungbluth M. Viral infection. In : Henry JB ed. *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. 19th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998:1083-114
12. Rote NS, Huether SE. Infection. In: McCance KL, Huether SE eds. *Pathophysiology. The biologic basis for disease in adults and children*. 7th ed. St.Louis: Elsevier Mosby; 2006:293-309

13. Tabi Z, Moufitsi , Borysiewicz. Human Cytomegalovirus pp65 and immediate early I antigen-specific HLA ClassI-restricted cytotoxic T cell responses induced by cross-presentation of viral antigen. *The Journal of Immunology* 2001; 66: 5695-703
14. Isomura H, Stinski MF The human cytomegalovirus major immediate early enhancer determines the efficiency of immediate-early gene transcription and viral replication in permissive cells at low multiplicity of infection. *Journal of Virology* 2003;77(6):3002-14
15. Boldogh I, Albrecht T, Porter DD. Persistent viral infections. In: Baron S ed. *Medical Microbiology*. 4 th ed. Texas: The University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996:585-96
16. Roy ER, Baron M, Figle W, Clement D. Infection of APC by human cytomegalovirus controlled through recognition of endogenous nuclear immediate early protein 1 by specific CD4⁺ T lymphocytes. *The Journal of Immunology* 2002;169:1293-1301
17. Crowe S. Virus infections of the immune system. In: Stites DP, Terr AI, Parslow TG eds. *Medical Immunology*. 9th ed. New Jersey: Appleton & Lange; 1997: 760-1
18. Goodgame RW. Gastrointestinal Cytomegalovirus disease.1993. Available from: URL: <http://www.annals.org/cgi/content/full/119/9/924>
19. Taylor GH. Cytomegalovirus. *American Family Physician* 2003;67(3):519-23
20. Lisyani BS. Intracellular Inclusions in the urinary epithelial cells in cases with detectable serum IgG anti-CMV and HSV. The 8th International Congress of the Asian Society of Clinical Pathology and laboratory Medicine (ASCPaLM) in joint meeting with The 1st Off-Shore Scientific Meeting of the College of Pathologists, Academy of Medicine Malaysia (Cpath-AMM) and The 5th National Congress of the PDS PatKlin. Medan, Indonesia: 2004
21. Schleiss MR, Bourne N, Bernstein DI. Preconception vaccination with a glycoprotein B (gB) DNA vaccine protects against cytomegalovirus (CMV) transmission in the guinea pig model of congenital CMV infection. *The Journal of Infectious Diseases* 2003;188: 1868-74
22. Abbas AK, Lichtman AH. Antibodies and antigen. In : Abas AK, Lichtman AH eds. *Cellular and Molecular Immunology*. 5th ed. Philadelphia: Saunders-Elsevier Science; 2003:43-64
23. Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik. *Immunobiology. The immune system in health and disease*. New York: Churchill Livingstone; 2001:155-4,161,245-40,384
24. Cooper LZ, Preblud SR, Alford CA. Rubella. In : Hoeprich PD, Colin M, Ronald AR eds. *Infectious Diseases*.5th ed. Philadelphia: JB Lippincott; 1994:268-311
25. Falk CS, Mach M, Schendel DJ, Weiss EH, Hilgert I, Hahn G. NK cell activity during human Cytomegalovirus infection is dominated by US-11 mediated HLA Class I down-regulation. *The Journal of Immunology* 2002;169:3257–3266

26. Cebulla CM, Miller DM, Zhang Y, Rahill BM, Zimmerman P, Robinson JM, Sedmak DD. Human Cytomegalovirus disrupts constitutive MHC class II expression. *The Journal of Immunology* 2002;169:167-176.
27. Sun Y, MacRae TH. The small heat shock proteins and their role in human disease. *FEBS Journal* 2005;272: 2613-27
28. Landry. Protein interactions and molecular chaperones. *Biochemistry* 601. 1998. Available from:URL. <http://www.tulane.edu/~biochem/med/hsp.htm>
29. Sigal LH. Immunity to microorganisms. In: Sigal LH, RonY eds. *Immunology and inflammation. Basic Mechanisms and clinical consequences*. McGraw-Hill, New York; 1994:392
30. Park KJ, Gaynor RB, Kwak YT. Heat shock protein 27 association with the IκB kinase complex regulates tumor necrosis factor α-induced NF-κB activation. *The Journal of Biological Chemistry* 2003;278(37):35272-8
31. Ryan M, Levy MM. Clinical review: Fever in intensive care unit patients. *Critical care* 2003;7:221-5
32. Iwamoto GK, Ainsworth AM, Moseley PL. Hyperthermia enhances cytomegalovirus regulation of HIV-1 and TNF-α gene expression. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 1999;277(5):1051-6
33. Hunninghake GW, Monick MM, Geist LJ 1999. Cytomegalovirus infection regulation of inflammation. *Am J. Respir. Cell Mol. Biol* 21:150-122.
34. Hummel M, Zhang Z, Yan S et. al. Allogeneic transpalantation induces expression of Cytomegalovirus immediate-early genes in vivo : a model for reactivation from latency. *Journal of Virology* 2001; 75 (10): 4813-4822.
35. Springer KL, Weinberg A. Cytomegalovirus infection in the era of HAART: fewer reactivations and more immunity. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2004;54:582-586.
36. Pitter JF, Lee H, Pespeni M, Mahony AO, Roux J, Welch WJ. Stress-induced inhibition of the NF-κB signaling pathway results from the insolubilization of the IκB kinase complex following its dissociation from heat shock protein 90. *The journal of Immunology* 2005;174:384-94
37. Koss LG. Cytologic manifestations of benign disorders affecting cells of the lower urinary tract . In : LG Koss ed.: *Diagnostic cytology of the urinary tract*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996:45-70
38. Linne JJ, Ringsrud KM . *Clinical laboratory science: The basics and routine technique*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 1999: 492-533.
39. Ringsrud KM, Linne JJ . *Atlas of Urinary Sediment Constituents*. In : *Urinalysis and body fluids A ColorText and Atlas*. St Louis. Mosby. 1995 :109-116
40. Lisyani BS. The associations between tubular cell intranuclear inclusion and serum anti-cytomegalovirus IgG and urinary inflammatory elements. *Jurnal Kedokteran Yarsi* 2006;14(2):87-94

41. Gregorio GV, Mieli-Vergani G, Mowat AP. Neonatal and pediatric infection. In: Zuckerman AJ, Thomas HC eds. *Viral Hepatitis. Scientific Basis and Clinical Management*. 1th ed. New York: Churchill Livingstone; 1993:541-63
42. Chan BW, Woo JKS, Liew CT. Cytomegalovirus infection of the nasopharynx. *Journal of Clinical Pathology* 2002;55:970-72
43. Lisyani S. Pengertian umum petanda tumor. Dalam: Sutoto, Krisnanto H. *Proceeding Seminar Petanda Tumor dalam Pengelolaan Onkologi*. BP Undip Semarang, Tim Kanker Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro; 1997:9-19
44. Maussang D, Verzijl D, van Walsum M, Leurs R, Holl J, Pleskoff O. Human cytomegalovirus- encoded chemokine receptor US28 promotes tumorigenesis. *PNAS* 2006;103(35):13068-73
45. Gasparetto EL, Ono SE, Escuissato D, Marchiori E, Roldan L, Marques HL et al. Cytomegalovirus pneumonia after bone marrow transplantation: high resolution CT findings. *British Journal of Radiology* 2004;77:724-27
46. Anonymous. Antiphospholipid Antibody syndrome. 2006. Available from : URL. <http://www.olah.Deman.co.uk/apa2.htm>
47. Baron C, Corrocher R, Lunardi C, Puccheti P, Olivieri O, Girelli D et al. Interaction of antibodies against cytomegalovirus with heat-shock protein 60 in pathogenesis of atherosclerosis *Lancet*. 2003;362(9400):1971-7
48. Vora SK, Asherson RA, Erkan D. Catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Intensive Care Med* 2006; 21:144-59
49. Nowicki S, Locksmith G. Antiphospho-lipid antibody syndrome and pregnancy. *Emedicine Specialities > Medicine, Ob/Gyn, Psychiatry, and Surgery > Obstetric/ Gynecology*. 2005. Available from: URL. <http://www.emedicine.Com/med/topic3258.htm>
50. Asherson RA, Cervera R. Antiphospholipid antibodies and infections. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:388-93
51. Prohászka Z, Duba J, Lakos G, Kiss E, Varga L, Jánoskúti L et al. Antibodies against human heat-shock protein (hsp) 60 and mycobacterial hsp65 differ in their antigen specificity and complement-activating ability. *International Immunology* 1999;11(9):1363-70
52. Maine GT, Lazzarotto T, Chovan LE, Flanders R, Landini MP. The DNA-binding protein pUI57 of human Cytomegalovirus: Comparison of specific immunoglobulin M (IgM) reactivity with IgM reactivity to other major target antigens. *Clin. Diagn. Lab. Immunol* 1996;3(3):358-60
53. Prince HE, Leber AL. Validation of an in-house assay for cytomegalovirus immunoglobulin G (CMV IgG) avidity and relationship of avidity to CMV IgM levels. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* 2002;9(4):824-7
54. Griffiths PD, Walter S. Cytomegalovirus. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2005; 18:241-5
55. Minto Rahayu, **Lisyani S**, Imam B. Gambaran darah tepi leukemia limfositik kronik pada bayi laki-laki 1 bulan 15 hari yang terinfeksi toksoplasma dan virus

- sitomegalo kongenital. Kongres Nasional IX- PHTDI dan Temu Ilmiah Nasional Hematologi, Onkologi Medik dan Kedokteran Transfusi. Semarang; 2001
56. Lisyani BS. C-reactive protein, petanda inflamasi untuk menilai risiko penyakit kardiovaskuler. Tjahyati MI, Banundari RH, Vincencia L, Lestari IA eds. Kumpulan makalah Seminar Petanda Penyakit Kardiovaskuler sebagai “Point of Care test”. Semarang, HKKI; 2006:16-30
 57. Inhof A, Frölich M, Loewel H, Helbecque N, Woodward M, Amouyel P et al Distribution of C-reactive protein measured by high sensitivity assays in apparently healthy men and women from different population in Europe. *Chemical Chemistry* 2003; 49(4):669-72
 58. Lisyani BS. Pemeriksaan Laboratorium untuk Menilai Kelainan Ginjal. Simposium Gagal Ginjal. Tim Ginjal RSDK – FK UNDIP Semarang; 2005
 59. Lisyani BS. Interpretasi dan aplikasi klinik hasil urinalisis. Workshop Pra Pertemuan Ilmiah Tahunan Nasional V, Konperensi Kerja V Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia – Kongres Nasional X HKKI. Bagian PK FK UNDIP – RSUPDr. Kariadi Semarang; 2006
 60. Gharavi AE, Wilson WA. Antiphospholipid antibodies. In : WaLLAe DJ, Hahn BH eds. *Dubois’ Lupus Erythematosus*. 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997:471-91
 61. Emlen W. Antiphospholipid antibodies : New complexities and new assays. *Arthritis and Rheumatism* 1996; 39(9):1441-43
 62. Lisyani BS. The role of heat shock protein in cells and diseases. Lisyani BS, Purwanto AP, Nyoman SW eds. Kumpulan Naskah Pertemuan Ilmiah Tahunan Nasional V, Konperensi Kerja V PDS PatKlin - Kongres Nasional X HKKI. Bagian Patologi Klinik FK UNDIP – RS Dr. Kariadi Semarang; 2006:19-37
 63. Lisyani S. Aspek Immunologik dan Laboratorik Infeksi TORCH. Temu Ilmiah POGI Cabang Semarang; 1992.

KETERANGAN ISTILAH KEDOKTERAN

Afinitas	= kekuatan mengikat antara 1 molekul antibodi dengan 1 molekul antigen
Anemia	= keadaan kurang darah baik kuantitas maupun kualitas
Angiogenesis	= pertumbuhan pembuluh darah
Antigen	= molekul yang memacu dan dapat berikatan dengan antibodi
Aterosklerosis	= perlukaan atau kerusakan arteri berukuran sedang dengan deposit plak kekuningan pada intima yang terdiri dari material lipoid dan kolesterol
Asites	= kumpulan cairan dalam rongga peritoneum / perut
Autoantibodi	= antibodi terhadap antigen diri sendiri
Autoimun	= respons imun terhadap antigen diri sendiri
Aviditas	= kumpulan kekuatan mengikat antara lebih dari 1 molekul

47 antigen-antibodi

Asimtomatik	= tanpa gejala
Apoptosis	= kematian tak terprogram
Diagnosis	= menentukan jenis penyakit

Dormant	= "tertidur"
Endotoksin	= toksin dari dalam tubuh
Eksotoksin	= toksin dari luar tubuh
Epitop	= bagian struktural molekul antigen yang dapat berikatan dengan antibodi
Eukariot	= sel yang berinti
Febris	= demam
Gastrointestinal	= saluran cerna
Genom	= satu set lengkap gen
Gen	= unit biologik yang diturunkan
Hemolisis	= sel darah merah pecah melepaskan hemoglobin
Hepar	= hati
Hepatitis	= radang hati
Homolog	= organ / bangunan yang memiliki kesamaan struktur, posisi, asal
Humoral	= berkenaan dengan cairan / semi cair di dalam tubuh
Inclusion bodies	= benda / partikel yang dijumpai dalam sel
Inhibitor	= penghambat
Inflamasi	= radang
Interpretasi	= menilai / menafsirkan
Immunocompromised	= respons imun diperlemah
imunokompeten	= kapasitas mengembangkan respons imun
interleukin	= zat / mediator yang dilepaskan oleh leukosit / sel darah putih
Intermiten	= periode aktif dan tidak aktif secara berselang-seling
In vitro	= dalam gelas / tabung
In vivo	= dalam tubuh yang hidup
In utero	= dalam uterus / dalam kandungan
Iskemia	= kekurangan darah lokal yang bersifat sementara terutama karena kontraksi/pengerutan pembuluh darah
Kongenital	= sudah ada saat lahir dan biasanya terjadi sebelum lahir
Kofaktor	= faktor pendamping
Kontaminan	= cemaran
Kultur	= biakan
Lesi	= perlukaan
Leukositosis	= jumlah sel darah putih meningkat melebihi batas nilai rujukan
Limfositosis	= jumlah limfosit meningkat
Maternal	= berkenaan dengan ibu
Nekrosis	= kematian sel / grup sel jaringan hidup yang tak terprogram
Neonatus	= bayi baru lahir

Neoplasma	= suatu pertumbuhan baru dan abnormal seperti suatu tumor
Neutrofilia	= peningkatan jumlah segmen neutrofil
Nukleus	= inti sel
Oklusi	= keadaan tertutup
Onkogenik	= menyebabkan / cenderung menyebabkan pembentukan tumor
Organel	= organ kecil di dalam sel
Perinatal	= terjadi pada atau berkenaan dengan waktu lahir
Persisten	= menetap
Plasenta	= ari-ari
Pneumonia / pneumonitis	= radang paru
Prenatal , postnatal	= sebelum dan sesudah lahir
Prematur	= belum matang / belum cukup umur
Progenitor	= "leluhur"
Prokariot	= sel yang tidak memiliki selubung inti, sehingga bahan inti berhubungan langsung dengan sitoplasma
Proliferasi	= perbanyakkan atau reproduksi sel yang berbentuk sama
Reaktivasi	= aktif kembali
Reinfeksi	= infeksi ulang
Replikasi	= penggandaan diri
Sindroma	= kumpulan gejala yang terjadi bersamaan
Sitokin	= zat perantara / mediator yang dilepaskan oleh sel
Sekresi	= pengeluaran produk aktivitas dari suatu kelenjar
Serokonversi	= perubahan serologik
Serologik	= suatu metoda pemeriksaan laboraorium berdasarkan reaksi antigen-antibodi
Seropositif	= hasil pemeriksaan serologik positif
Serviks	= leher
Sirosis	= penyakit hati ditandai dengan kerusakan progresif sel hati disertai regenerasi substansi hati dan peningkatan jaringan ikat
Sistemik	= menyeluruh
Somatik	= berkenaan dengan rangka / susunan tubuh
Spesimen	= bahan pemeriksaan
Stadium	= tingkat atau periode pada suatu penyakit
Transplasenta	= melalui plasenta
Trombositopeni	= keadaan di mana jumlah sel beku darah / trombosit menurun
Ulseratif	= memborok
Vaskuler	= berkenaan dengan atau penuh dengan pembuluh darah
Vomitus	= tumpah-tumpah / muntah

RIWAYAT HIDUP



I. DATA PRIBADI

Nama : M.A. Lisyani Budipradigdo Suromo, Pof.,dr.,Sp PK (K)
N I P : 130 354 869 / A.070284
Tempat lahir : Semarang
Tanggal lahir : 18 mei 1944
Pangkat / Jabatan : Pembina Tk I (IV / b) / Guru Besar
Agama : Katholik
Alamat : Gombel Permai Raya no 4, Semarang -50261
Nama Suami : Suromo Setiawan, dr
Nama Anak : 1. Yustina Kamilia Suromo, S Psi
2. Aurelia Marina Suromo

II. PENDIDIKAN

1. SD Karangturi Semarang, lulus tahun 1956
2. SMP Karangturi Semarang, lulus tahun 1959
3. SMA Karangturi Semarang, lulus tahun 1962
4. Sarjana Kedokteran, FK Undip Semarang, lulus tahun 1967
5. Dokter Umum, FK Undip Semarang, lulus tahun 1969
6. Spesialis I, FK Undip Semarang, lulus tahun 1990
7. Spesialis Patologi Klinik Konsultan, PDS PatKlin - Kolegium Patologi Klinik Indonesia, tahun 1996
8. Spesialis II, FK Undip, tahun 2005

III. PENDIDIKAN / PELATIHAN / KURSUS TAMBAHAN :

Pengembangan bidang pendidikan :

1. *Up grading* sistem pendidikan dan metode mengajar belajar, 1977.
2. Kursus penataran bahasa Inggris Universitas Diponegoro, 1978.
3. Lokakarya *Teaching Strategy*, 1979.
4. Penataran metodologi penelitian Dosen FK Undip, 1981.

5. Program akta mengajar lima format belajar jarak jauh, tahun program 1982-1983
6. Lokakarya Metodologi Penelitian Biomedis Reproduksi Manusia, FK Undip, 1984.
7. Lokakarya Evaluasi Pendidikan, 1984.
8. Penataran Rekonstruksi kuliah, 1988.
9. Penyegaran dan Penataran Tutor Kepaniteraan Umum (Panum) FK Undip, 1988, 1989
10. Lokakarya Sistem Pendidikan FK Undip, 1989.
11. Lokakarya Belajar Bertolak dari Masalah (BBDM) FK Undip, 1991
12. Pelatihan Penulisan Artikel Ilmiah, Lembaga Pusat Penelitian Kesehatan, Undip 1998
13. Pelatihan Tutor IV BBDM, FK Undip, 2004

- Pengembangan bidang profesi :

1. Kursus Penyegar dan Penambah Ilmu Kedokteran ke II. Semarang, 1972.
2. Lokakarya " Human Reproduction Family Planning & Population Dynamic " FK Undip, 1977.
3. Penataran Endokrinologi Reproduksi 26 - 29 Maret 1982.
4. An Educational Course Held in Conjunction with the XII International Congress of The Transplantation Society, Sydney -Australia, 1988
5. Workshop on Biochemistry, Undip, 1989
6. WHO Short Refresher Course on Immunology Applied to Infectious Diseases. FK Undip, 1992
7. Kursus Singkat Imunologi - SUDR Academic Working Group FK Undip, 1993.
8. Semiloka Genetika Medik FK Undip - Prince of Wales Hospital Sydney-Australia, Semarang, 1993
9. Preconference workshops in conjunction with 5th Asean conference in medical laboratory technology, Jakarta, 1993
10. Kursus singkat Imunobiologi dan Imunologi klinik II SUDR Academic Working Group FK Undip, 1994.
12. The Indonesian Course in Genetic Counseling Laboratory of Biotechnology, Medical Faculty Diponegoro University in collaboration with Departement of Human Genetics, University Medical Centre Nymegen, The Netherlands, 2003
13. Cardiology-Update. Atherosclerosis, from theory to clinical practice.

- Indonesian Heart Association Semarang-Branch, 2003
14. Recent Advances in the Diagnosis of Genetic, Infectious Diseases and Malignancy. Medical Faculty Diponegoro University in collaboration with Telogorejo Hospital, Semarang, 2003
 15. Course on Fragile-X Syndrome. Faculty of Medicine Diponegoro University in Collaboration with Erasmus Medical Center Rotterdam, departement of Human Genetics, University of Medical Centre Nymegen, The Netherlands, sponsored by Netherlands Academy of Arts and Sciences (SPIN), 2005
 16. Breakfast Lectures :
Immunology, Microbiology & Molecular Genetics. FK UNDIP – Departement of Human Genetics, Radboud University Medical Centre, The Netherlands, 2005 Virologi, from basic to Clinic. Medical Biotechnology Laboratory. FK Undip, 2006
 17. Kursus GAKY. Pusat GAKY-IDD Centre, Semarang, 2006
 18. Quality Seminar and Workshop in Laboratory Medicine IV. PDS PatKlin, Jakarta, 2006

IV. RIWAYAT KEPEGAWAIAN / JABATAN FUNSIONAL, t.m.t

1. Staf Pengajar Luar Biasa / calon PNS, 1 Oktober 1969
2. Calon pegawai / Asisten Ahli Madya (III/a), 1 Mei 1971
3. Penata Muda / Asisten Ahli Madya (III/a), 1 Agustus 1971
4. Penata Muda Tingkat. I / Asisten Ahli (III/b), 1 April 1975
5. Penata / Lektor Muda (III/c), 1 Oktober 1978
6. Penata Tingkat I / Lektor Madya (III/d), 1 Oktober 1982
7. Pembina / Lektor (IV/a), 1 Maret 1990
8. Pembina / Lektor Kepala (inpassing), (IV/a), 20 Maret 2001
9. Pembina Tingkat I / Lektor Kepala (IV/b), 1 Maret 2002
10. Pembina Tingkat I / Guru Besar (IV/b), 1 Desember 2006

VI. JABATAN STRUKTURAL

1. Ketua Program Studi PPDS-I Patologi Klinik : 1993 s/d 2004
2. Ketua Bagian Patologi Klinik : 2004 - sekarang
3. Ketua SMF Patologi Klinik RSUP Dr. Kariadi : 2005 - sekarang

VII. PENGALAMAN KEPENGURUSAN DALAM ORGANISASI :

ORGANISASI PROFESI:

1. IAPI (Ikatan Ahli Patologi Indonesia) Cabang Semarang, Bidang Pengembangan Profesi, 1987-1990
2. Ketua Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia (PDS Patklin)-Cabang Semarang 1991 s/d 1996 (2 periode)
3. Pengurus Pusat PDS Patklin Bidang Profesi, 1996 - 2001
4. PDS Pat Klin- Cabang Semarang : Bidang Ilmiah dan Pendidikan 2001 2007 (2 periode)
5. Kolegium Patologi Klinik Indonesia :
 - Sekretaris Komisi Kurikulum : 2001 s/d 2004
 - Anggota Komisi Pengembangan Sp II, Ketua Penyusun Kurikulum Program Pendidikan Spesialis II Patologi Klinik: 2004- 2007
6. Perhimpunan Hematologi dan Transfusi Darah Indonesia (PHTDI): sejak 2001
7. Perhimpunan Trombosis - Hemostasis Indonesia (PHTI)-Cabang Semarang, 2000-2004 (Seksi Ilmiah)
8. Perhimpunan Alergi dan Imunologi Indonesia (PERALMUNI) – Cabang Semarang, 2003-2006 (Seksi Ilmiah)
9. Ikatan Rheumatologi Indonesia (IRA)– Cabang Semarang, sejak 2002 (Seksi Ilmiah)
10. Perhimpunan Osteoporosis Indonesia- Cabang Semarang: sejak 2003 (Seksi Pengabdian)
11. Ikatan Laboratorium Kesehatan Indonesia (ILKI)- wilayah Jawa-Tengah periode 2004- 2008 (Bidang Pendidikan SDM dan Akreditasi)

ORGANISASI KEMASYARAKATAN

Perkumpulan Warga Tulang Sehat Indonesia (PERWATUSI), periode 2007-2010 (Ketua Seksi Pelayanan)

VIII. KEGIATAN DALAM TIM / KELOMPOK STUDI, antara lain :

1. Anggota / Pengurus Tim Ginjal RSUP Dr Kariadi / FK Undip Semarang, 1981–sekarang
2. Tim Transplantasi Ginjal FK Undip / RS.Dr.Kariadi - RS. Telogorejo Semarang, 1985-1996
3. Anggota Kelompok Studi Imunologi 1982 – 1984

4. Anggota Tim Penyusunan Studi Kelayakan Pendirian Program Studi / Jurusan baru Strata Sp I, di Undip, 1992
5. Anggota Tim Penanggulangan Bayi Kembar Siam RSDK, 1990 dan 1996
6. Anggota Pengelola Unit Hemodialisa R.S. Dr. Kariadi, 1992 s/d 1996
7. *Member of Academic Working Group* SUDR Universitas Diponegoro, bidang Immunologi tahun 1993 s/d 1994
8. Anggota Tim Bayi Tabung RSUP Dr.Kariadi - FK Undip- RS Telogorejo, 1999 –2002
9. Anggota Sub Audit Medik-Komite Medik RSUP Dr.Kariadi, sejak 2002

IX. KARYA ILMIAH dan publikasinya :

Lebih dari 100 (author dan co-author), antara lain di tahun 2001 – 2006:

1. Lisyani S. Penemuan sel-sel darah dari berbagai maturitas dan bentuk dalam sedimen urin. *M Med Indones* 2001; 36 (1): 9-13
2. Imam BW, Pradana AP, Purwanto AP, Lisyani S. Sel Downey I (limfosit monositoid) pada demam berdarah dengue stadium lanjut. Kongres Nasional IX- PHTDI dan Temu Ilmiah Nasional Hematologi, Onkologi Medik dan Kedokteran Transfusi. Semarang ; 2001
3. Minto Rahayu, Lisyani S, Imam B. Gambaran darah tepi leukemia limfositik kronik pada bayi laki-laki 1 bulan 15 hari yang terinfeksi toksoplasma dan virus sitomegalo kongenital. Kongres Nasional IX- PHTDI dan Temu Ilmiah Nasional Hematologi, Onkologi Medik dan Kedokteran Transfusi. Semarang; 2001
4. Lisyani S. Pemanfaatan Urinalisis dalam diagnosis kelainan ginjal. Dalam : Kumpulan Naskah Simposium Ginjal dan Hipertensi. Kongres Nasional IV PDS PatKlin. Bandung; 2001
5. Lisyani S. Pemeriksaan laboratorium berdasar metode imunologik. Dalam: Imam B, Purwanto AP, Eko JP eds. Kumpulan Naskah Semiloka Pemantapan mutu laboratorium Hematologik dan Imunologik 1st ed. RS. Panti Wilasa “Dr. Cipto” Semarang 2002; 52-63
6. Erli IC, Lisyani S, Tjahyati DM. Perbedaan jumlah agregat trombosit darah tepi Mahasiswa FK UNDIP Semester IV saat dan setelah ujian. PIT I- PDS PatKlin & Konferensi Kerja IX, HKKI. Surakarta; 2002
7. Estiani W, Imam B, Lisyani S. Perbedaan kadar Hb, jumlah leukosit dan trombosit sebelum dan sesudah radioterapi pada penderita Ca.cervix. PIT-I PDS PatKlin & Konferensi Kerja IX HKKI, Surakarta; 2002

8. Lisyani BS. Sampling yang baik dan benar. Acara studi banding petugas Laboratorium Puskesmas se Kota Semarang ; DKK-Semarang, 2003
9. Lisyani BS. Hepatitis B dan C. Pelatihan Konseling Pra dan Pasca Donor. PMI Jateng; 2003
10. Lisyani BS. Pemeriksaan Laboratorium untuk Pemantauan anti Trombosit. Simposium "Stroke : The Recent Advance on antiplatelet Therapy" PERDOSSI Semarang; 2004
11. Lisyani BS. Inclusion bodies in the urinary epithelial cells in cases with detectable anti-CMV and HSV. The 8th International Congress of the Asian Society of Clinical Pathology and Laboratory Medicine in joint meeting with The 1st Off-Shore Scientific Meeting of the College of Pathologists (CPath-AMM) and The 5th National Congress of the PDS PatKlin. Medan-Indonesia; 2004
12. Lisyani BS. Pemeriksaan Laboratorium untuk Menilai Kelainan Ginjal. Simposium Gagal Ginjal. Tim Ginjal RSDK– FK Undip Semarang; 2005
13. Lisyani BS. Reaksi Transfusi. Pelatihan Petugas teknis Bank Darah Rumah sakit Dasar Bagi Rumah Sakit dan Pelatihan Peningkatan Profesionalisme Tenaga Teknis Senior UTD-PMI Cabang dan Daerah Jateng. Semarang; 2005
14. Lisyani BS. Pemeriksaan TAT Untuk Pemantauan Terapi Anti Trombosit. Dalam : Purwanto AP, Vincencia L. Megawati T, Juwariyah eds. Kumpulan Naskah Simposium Penyakit Jantung Koroner: Aspek Laboratorium Up Date. BP Undip Semarang; 2005:21-38
15. Lisyani BS. Pemeriksaan laboratorium pada penggunaan CAPD. Dalam: Kumpulan Makalah Kursus CAPD. Tim Ginjal RSUP Dr. Kariadi / FK Undip-Fresenius Medical Care; 2005
16. Juwariyah, Imam B, Lisyani S. Perbandingan hasil Na, K, Cl serum antara spesimen yang dipusing dua kali setelah 15 menit dan satu kali setelah 30 menit. PIT IV PDS PatKlin.. Malang; 2005
17. Wahyu S, Lisyani BS, Banundari RH. The comparison of Na, K, Cl test's results between specimens transported by pneumatic tube Ac 50 and handling manually. IJCP 2006; 16 (1): 35-9
18. Lisyani BS. The associations between tubular cell intranuclear inclusion and serum anti- Cytomegalovirus IgG and urinary inflammatory elements. Jurnal Kedokteran YARSI 2006; 14 (2): 087-93
19. Lisyani BS. Aspek Imunologik an Laboratorik Infeksi Cytomegalovirus & Rubella Pada Ibu dan Neonatus. Simposium Penatalaksanaan Infeksi Virus Maternal & Neonatal. PERINASIA Cabang Jawa tengah.

Semarang; 2006

20. Lisyani BS. C-Reactive Protein, Petanda Inflamasi untuk Menilai Risiko Penyakit Kardiovaskuler. Dalam : Tjahyati DM, Banundari RH, Lily V, Ima eds. Kumpulan Naskah Seminar Petanda Penyakit Kardiovaskular Sebagai “Point of Care Test”. HKKI Cabang Semarang. BP Undip; 2006: 16-30
21. Lisyani BS. D-Dimer sebagai parameter tambahan untuk trombosis, fibrinolisis dan penyakit jantung. Dalam : Tjahyati DM, Banundari RH, Lily V, Ima AL eds. Kumpulan Naskah Seminar Petanda Penyakit Kardiovaskular Sebagai “Point of Care Test”. HKKI Cabang Semarang, BP Undip 2006: 31-42
22. Lisyani BS. Hasil tes agregasi trombosit pada subyek sehat kelompok usia 13 -39 tahun dibandingkan dengan 40 tahun ke atas. M Med Indones 2006; 41 (2): 69-77
23. Lisyani BS. Pemantauan Laboratorik Pada Osteoporosis. Hadi S, Suntoko B eds. Kumpulan Naskah Simposium Pengelolaan Osteoporosis Masa Kini. PEROSI Cabang Semarang – Otto Ph Ind; 2006
24. Lisyani BS. Aspek Immunologik dan Laboratorik Sindroma Antibodi Anti-fosfolipid. Dalam : Suharti C, Tobing ML eds. Kumpulan Naskah Simposium Thrombosis in special organs. BP Undip 1th ed. 2006: 21-36
25. Lisyani BS. Perbedaan respons antara pemakai clopidogrel dengan asam asetilsalisilat terhadap agregasi trombosit in vitro. M Med Indones 2006; 41 (3), 118-24
26. Wahyu S, Sultana MF, Lisyani BS. Diagnostic value of immunocytochemical test of lymphocytes at Peripheral blood smear to detect fragile X retardation syndrome. The Asian Conference On Mental Retardation. Yogyakarta; 2005
27. Lisyani BS. Interpretasi dan aplikasi klinik hasil urinalisis. Workshop Pra PIT V, Konperensi Kerja V Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia – Kongres Nasional X HKKI Bagian Patologi Klinik FK Undip – RSUP Dr. Kariadi Semarang; 2006
28. Lisyani BS. The role of heat shock protein in cells and diseases. Lisyani BS, Purwanto AP, Nyoman SW eds. Kumpulan Naskah Pertemuan Ilmiah Tahunan Nasional V, Konperensi Kerja V PDS PatKlin - KONAS X HKKI. Bagian PK FK Undip – RSUP Dr. Kariadi Semarang; 2006:19-37

Penelitian yang tidak / belum dipublikasi : (tahun 2001-2006)

Peneliti utama :

1. Penemuan *oval fat bodies* dengan dan tanpa makroalbuminuria. 2001
2. Pengaruh hipertrigliseridemia terhadap hasil pemeriksaan *low density cholesterol* metoda direk. 2003
3. Hubungan antara suspek hiperagregasi trombosit dengan profil lipid dan kadar fibrinogen serum. 2006.

Peneliti pembantu:

1. Hubungan antara hiperkolestrolemia dengan mikroalbuminuria. 2001.
2. Hubungan status vitamin A dengan ferritin serum dan hemoglobin ibu hamil. 2002
3. Hubungan skor cemas ujian semester dengan jumlah dan besar agregat trombosit pada sediaan apus darah tepi. 2003
4. Perbedaan jumlah eritrosit dalam sedimen urin sebelum dan sesudah pemberian kopi bubuk. 2004
5. Pemeriksaan hitung jenis menggunakan sediaan apus *buffy coat* pada penderita leukopenia. 2005
6. Nilai diagnostik pemeriksaan imunohistokimia limfosit sediaan apus darah tepi dibandingkan analisis kromosom pada penderita dengan dugaan sindroma *fragile X*. 2005.
7. Kadar gula darah dan kadar hormon testosteron pada penderita diabetes melitus laki-laki : Hubungan dengan fungsi seksual dan perbedaan dengan yang tidak mengalami disfungsi seksual. 2006
8. Hubungan kadar ureum serum dan indeks hemolisis pada penyakit ginjal kronik pradialisis dan penentuan *cut off value*-nya. 2006

X. PENGALAMAN SEBAGAI PEMBICARA (*invited speaker*)

Dalam forum internasional

1. Symposium: Nephrology. Asian Conference of Clinical Pathologist (ACCP) Yogyakarta, 1996, July 4 (topic: Early detection of renal transplant rejection).
2. Symposium : Insight on viral infection. The 8th International Congress of the Asian Society of Clinical Pathology and Laboratory Medicine in joint meeting with The 1st Off-Shore Scientific Meeting of the College of Pathologists (CPath- AMM) and The 5th National Congress of the PDS

PatKlin Medan-Indonesia. 2004, December 02 (topic: Inclusion bodies in the urinary epithelial cells in cases with detectable anti- CMV and HSV).

Dalam forum Nasional, Regional (a.l. di tahun 2001-2006)

- Dalam Simposium :

1. Simposium Ginjal dan Hipertensi. KONAS IV PDS-PatKlin Bandung 23 Oktober 2001
2. Simposium Gagal ginjal, Tim Ginjal RSDK – FK Undip, Semarang, 19 Maret 2005
3. Simposium “Stroke : The Recent Advance on antiplatelet Therapy” PERDOSSI Cabang Semarang, Semarang 2 September 2004
4. Simposium “Penyakit Jantung koroner : Aspek Laboratorium Up Date”. PDS PATKLIN-Cabang Semarang, 18 Juni 2005
5. Simposium Penatalaksanaan Infeksi Virus Maternal & Neonatal. PERINASIA - Cabang Jawa tengah , Semarang, 29 April 2006.
6. Seminar Petanda Penyakit Kardiovaskular Sebagai “Point of Care Test”.HKKI Cabang Semarang. Semarang, 6 Mei 2006
7. Seminar Petanda Penyakit Kardiovaskular Sebagai “Point of Care Test”. HKKI Cabang Semarang, Semarang, 6 Mei 2006
8. Simposium Pengelolaan Osteoporosis Masa Kini” PEROSI Cabang Semarang, Semarang, 26 Agustus 2006
9. Simposium “Thrombosis in Special Organs” PTHI (Perhimpunan Trombosis-Hemostasis Indonesia) Cabang Semarang. Semarang, 2 September 2006

Dalam plenary session:

PIT Nasional V, Konperensi Kerja V PDS PatKlin - KONAS X HKKI, Semarang, 19 November 2006

Dalam workshops / pelatihan :

1. Dalam acara: Studi banding petugas Laboratorium Puskesmas se Kota Semarang; DKK-Semarang, 29 Juni 2003
2. Pelatihan Konseling Pra dan Pasca Donor. PMI Jateng; 18 september 2003

3. Pelatihan Petugas Teknis Bank Darah Rumah sakit Dasar Bagi Rumah Sakit dan Pelatihan Peningkatan Profesionalisme Tenaga Teknis Senior UTD-PMI Cabang dan Daerah Jateng. Semarang; 8 & 24 Juni 2005
4. Kursus CAPD Sistem Andy Disc. Tim Ginjal RSUP Dr. Kariadi / FK Undip- Fresenius Medical Care; 15-17 September 2005
5. Semiloka Pemantapan Mutu laboratorium Hematologik dan Imunologik. RS.Panti Wilasa “Dr. Cipto” Semarang, 4 Mei 2002
6. Workshop Pra Pertemuan Ilmiah Tahunan Nasional V, Konperensi Kerja V Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia - Kongres Nasional X Himpunan Kimia Klinik Indonesia. Bagian PK, FK Undip – RSUP Dr. Kariadi Semarang; 16 November 2006

XI. KEIKUTSERTAAN DALAM KEGIATAN INTERNASIONAL

Bersama Tim Ginjal FK UNDIP-RSUP Dr. Kariadi, Semarang

1. Sixth Asian Colloquium in Nephrology and Seminar on Renal Transplantation, organised by The Malaysia Society of Nephrology. Kualalumpur, Malaysia, 1985.
2. The XII International Congress of The Transplantation Society. Sydney-Australia, 1988
3. Studi banding ke: The Prince of Wales and Westmead Hospital, Sydney-Australia, 1988
4. First Congress of The Asian Transplatation Society, organised by The Indonesian Society of Transplantation (INATRANS). Denpasar – Bali, 1989.
5. The XIII International Congress of The Transplantation Society. San Francisco – California, USA , 1990.
6. The Third Congress of Asian Society of Transplantation. Bangkok, Thailand, 1993
7. First International Congress on Dialysis in Developing Countries, held in Singapore, 1994
8. Studi banding ke: SAF - NKF Dialysis Centre Singapore, 1994.

Bersama PDS PatKlin / Organisasi Profesi

1. First South East Asian and Pacific Congress of Clinical Biochemistry; organised by The Singapore Association of Clinical Biochemistry and The Australian Association of Clinical Biochemistry. Singapore, 1979.
2. Fifth Asean Conference In Medical Laboratory Technology, organised by The Indonesian Association of Health Laboratory Technologist (Patelki) and Preconference workshops, Jakarta, 1993.
3. Third Asian Conference of Clinical Pathology, organized by The Society of Clinical Pathologist ROC - Korea - Japan - Indonesia. Taipei-Taiwan, 1994.
4. Fourth Asian Conference of Clinical Pathology, Organized by Indonesian Society of Clinical Pathologists (PDS PatKlin). Yogyakarta, 1996.
5. The 8th International Congress of the Asian Society of Clinical Pathology and Laboratory Medicine in joint meeting with The 1st Off-Shore Scientific Meeting of the College of Pathologists (CPath- AMM) and The 5th National Congress of the PDS PatKlin. Medan-Indonesia. 2004

XI. MENDAPAT TANDA PENGHARGAAN

1. Piagam Penghargaan 25 tahun pengabdian: Rektor UNDIP, 15 Okt 1996
2. Piagam Tanda Kehormatan Satyalancana Karya Satya 30 Tahun: Presiden Republik Indonesia, 10 Agustus 2002

XII. KEGIATAN PENDIDIKAN

1. Staf Pengajar - Penilai:
 - 1.1 Program S1 :
 - S1 FK UNDIP : Mata kuliah Patologi Klinik: 1969 – sekarang
 - Prodi Ilmu Gizi FK UNDIP : 2003 – sekarang (imunologi)
 - 1.2 Program Pendidikan Dokter Spesialis I PK : 1992-sekarang
 - 1.3. Program Pendidikan S2 / Program Studi Magister Ilmu Biomedik:
 - 1.3.1 Kelas Reguler:
 - MKDU dan Konsentrasi Imunologi : 1997- sekarang
 - 1.3.2 Kelas Khusus:
 - Program MS-PPDS I: mata kuliah dasar umum, 2001 - sekarang
 - MS-PPDS I, IKA : 2002 - sekarang (PK dalam infeksi)
 - MS- PPDS I, PK : 2003 - sekarang
 - 1.4 Program Pendidikan S3 / Program Doktor Ilmu Kedokteran UNDIP :
 - mata kuliah imunologi: 2003 - sekarang

- mata kuliah Patologi Klinik (kuliah alih kredit) : 2002
- 2. Koordinator Pendidikan S I Patologi Klinik : 1980 - 1989
- 3. Kegiatan tutorial (S1FK Undip):
 - Tutor Panum 1988 –1990
 - Tutor BBDM FK UNDIP : 2004-sekarang
- 4. Pembimbing / Penguji :
 - skripsi / karya ilmiah, Program Pendidikan S1 FK UNDIP: 1994– sekarang
 - karya ilmiah akhir, PPDS I Patologi Klinik: 1996 – sekarang
 - tesis, Program Magister Ilmu Biomedik & Program MS-PPDS: 2001- sekarang
 - tesis, Program MS- PPDS I Patologi Klinik : 2005 - sekarang
- 5. Anggota Tim PANUM FK UNDIP : 1996 - 1998
- 6. PJMK mata kuliah Imunologi Prodi Ilmu Gizi (S I) : 2003 - sekarang
- 7. Anggota Tim Perencana dan Pelaksana Pengelola BBDM SI FK UNDIP, 2006 –sekarang
- 8. Penguji Ujian Nasional Program Pendidikan Dokter Spesialis I Patologi Klinik,2003-sekarang

XIII. LAIN-LAIN

1. Dosen wali mahasiswa, 1987 - sekarang
2. Staf Medik Fungsional Instalasi / Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr.Kariadi:1972 - sekarang