



Proceeding Book

**KONGRES NASIONAL PERHIMPUNAN KONSULTAN
PENYAKIT TROPIK INFEKSI INDONESIA XXII**

Padang, 6 - 8 Oktober 2016

The New Insight in Tropical Disease and Infection for Improving Health Care in JKN Era

Editor :

Nuzirwan Acang

Rismawati Yaswir

Fadrian

Farah Soraya Effendi

Fajriansyah

Yanne Pradwi Efendi

Perhimpunan Konsultan Penyakit Tropik dan Infeksi Indonesia
bekerjasama dengan

Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK Universitas Andalas/
RSUP Dr. M. Djamil Padang

 **Infion**
Pharmaceutical Company

Cepofion Fiondazol Fiontic

DAFTAR NAMA PENYUMBANG TULISAN

dr. Abdul Aziz Djamal, MSc.DTM&H.SpMK(K)

Bagian Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/
RSUP dr.M.Djamil Padang

dr. Adityo Susilo, SpPD

Penyakit Tropik dan Infeksi, Bagian Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran
Universitas Indonesia/ RSUP Nasional dr.Cipto Mangunkusumo Jakarta

Prof.Dr.dr. Asman Manaf, SpPD-KEMD

Endokrin Metabolik, Bagian Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran
Universitas Andalas/RSUP dr.M.Djamil Padang

dr. Budi Riyanto, MSc, SpPD-KPTI, FINASIM

Penyakit Tropik dan Infeksi, Bagian Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran
Universitas Diponegoro/RS dr.Kariadi Semarang

dr. Carta A. Gunawan, SpPD-KPTI

Penyakit Tropik dan Infeksi, Bagian Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran
Universitas Mulawarman/RSUP A.Wahab Sjahranie Samarinda

dr. Didi Candradikusuma, SpPD-KPTI

Penyakit Tropik dan Infeksi, Bagian Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran
Universitas Brawijaya/RSUP dr.Saiful Anwar Malang

Prof.dr. Djoni Djunaedi, SpPD-KPTI

Penyakit Tropik dan Infeksi, Bagian Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran
Universitas Muhammadiyah/RS Pendidikan Muhammadiyah Malang

dr. Erni J. Nelwan, SpPD

Penyakit Tropik dan Infeksi, Bagian Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran
Universitas Indonesia/ RSUP Nasional dr.Cipto Mangunkusumo Jakarta

Prof.Dr.dr. Eryati Darwin, PA (K)

Bagian Histologi, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang

REVIEW 148	148
Department of Internal Medicine, University of Muhammadiyah, General Medicine (UMM) / Muhammadiyah University Hospital of Malang	
REVIEW 160	160
Department of Infectious Diseases Division, Departemen of Internal Medicine, Medical Faculty of Sumatera Utara University / Adam Malik Hospital Medan	
PREVENTION AND TREATMENT OF MALARIA 164	164
Department of Internal Medicine Mulawarman University School of Medicine, Mahab Sjahranie General Hospital, Samarinda	
ETIOLOGI DAN DIAGNOSIS DEMAM TIFOID 166	166
Departemen Penyakit Tropik dan Infeksi, Bagian Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/RSUP dr.M.Djamil Padang	
TATALAKSANAAN SINDROMA WASTING PADA PASIEN HIV/AIDS 177	177
Departemen Penyakit Tropik dan Infeksi, Bagian Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/RSUP dr.M.Djamil Padang	
DIAGNOSIS DAN TATALAKSANA INFEKSI PADA KEHAMILAN 192	192
Departemen Penyakit Tropik dan Infeksi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam RSUPNCGI Jakarta	
MAKALAH BEBAS POSTER 193	193

DAFTAR ISI

ERADIKASI INFEKSI BAKTERI GRAM POSITIF	1
<i>Ronald Irwanto</i>	
Konsultan Penyakit Tropik dan Infeksi	
Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK Trisakti	
Perhimpunan Konsultan Penyakit Tropik dan Infeksi Indonesia	
ERADICATING PSEUDOMONAS IN COMPLICATED INTRA-ABDOMINAL INFECTION: EVIDENCE BASED OF MONOBACTAM	1
<i>Tambar Kembaren</i>	
Divisi Penyakit Tropik dan Infeksi SMF Penyakit Dalam	
RSUP H Adam Malik/ FK-Universitas Sumatera Utara Medan	
FLUID THERAPY IN DHF	1
<i>Nasronudin</i>	
Division of Tropical and Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Dr. Sutomo Hospital-Airlangga University Hospital	
Faculty of Medicine Airlangga University	
MANAGEMENT OF INTRA-ABDOMINAL INFECTION	1
<i>Iman Firmansyah</i>	
Department of Internal Medicine, Sulianti Saroso Infectious Disease Hospital, Jakarta	
GLYCEMIC CONTROL IN DIABETES MELLITUS WITH SEPSIS	1
<i>Asman Manaf</i>	
Subbagian Endokrin Metabolik Bagian Ilmu Penyakit Dalam	
Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / RSUP Dr M Jamil Padang	
TREATMENT OF TYPHOID FEVER : FOCUS ON CEPHALOSPORIN (CEFTRIAXON)	14
<i>Suharto</i>	
Penyakit Tropik dan Infeksi, Bagian Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RS dr. Soetomo Surabaya	
INFEKSI VIRUS ZIKA : Should We Are ?	14
<i>Suharyo Hadisaputro</i>	
Penyakit Tropik dan Infeksi, Bagian Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RS dr. Kariadi Semarang	

USE OF FLOROQUINOLONES IN OUTPATIENTS	70
Rini Iwida Nelwan Division of Tropical and Infectious Disease – Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine - Universitas Indonesia	
DIAGNOSIS DAN TATALAKSANA LEPTOSPIROSIS	71
Rudi Riyanto Penyakit Tropik dan Infeksi, Bagian Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RS dr.Kariadi Semarang	
DIAGNOSIS AND TREATMENT OF DYSENTERY	78
Samur Zein Department of Internal Medicine Medical Faculty of Islamic University of Sumatera Utara – Medan	
BASELINE MECHANISM IN INFECTIOUS DISEASES	85
Ervan Darwin Bagian Histologi, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang	
KODE ETIK KEDOKTERAN DAN KESELAMATAN PASIEN RUMAH SAKIT	103
Ervan Darwin Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Kampus Keadilan Kehormatan Etika Kedokteran (MKEK) IDI Wilayah Sumbar	
DEFINISI RESERD INFEKSI JAMUR (IFIs)	118
Rudi Riyanto Penyakit Tropik dan Infeksi, Bagian Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Ahmad Yani Cimahi, Bandung	
DIAGNOSIS AND TREATMENT OF INVASIVE CANDIDIASIS SYMPTOM	120
Rudi Riyanto Gadjah Mada University, School of Medicine/ Dr.Soetomo Hospital Surabaya, Indonesia	

FOSFOMYCIN FOR GRAM NEGATIVE INFECTION	35
<i>Herdiman T. Pohan, Robert Sinto</i>	
Division of Tropical and Infectious Diseases. Department of Internal Medicine. Faculty of Medicine Universitas Indonesia	
INFEKSI SALURAN KEMIH FOSFOMYCIN : OBAT LAMA YANG MENJANJIKAN ?	37
<i>Franciscus Ginting</i>	
Penyakit Tropik dan Infeksi, Bagian Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara/RSUP H Adam Malik Medan	
THE POTENTIAL USED OF FOSFOMYCIN FOR MANAGEMENT OF MULTIDRUG RESISTANCE IN ICU	38
<i>Frans Pangalila</i>	
ICU RS Royal Taruma, Faculty of Medicine Tarumanagara University, Jakarta	
HOW TO CONTROL ANTIMICROBIAL USE IN HOSPITAL	40
<i>Abdul Aziz Djamal</i>	
Bagian Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/ RSUP dr.M.Djamil Padang	
PRUDENT USE OF ANTIBIOTIC IN DAILY PRACTISE : PREVENTING MDR PHATOGEN EMERGENCE	42
<i>Kurnia Fitri Jamil</i>	
Divisi Penyakit Tropik dan Infeksi. Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam FK. Universitas Syiah Kuala/RSUD. Dr. Zainoel Abidin Banda Aceh	
PARASITOLOGICAL DIAGNOSIS OF MALARIA	51
<i>Nuzulia Irawati</i>	
Bagian Parasitologi, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas	
PENCEGAHAN DAN PENGOBATAN MALARIA (Prevention and Treatment Malaria)	52
<i>Paul Harijanto</i>	
Penyakit Tropik dan Infeksi, Bagian Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado	

dihasilkannya. Pertahanan utama manusia terhadap invasi mikroorganisme adalah kulit dan mukosa, yang bila jaringan ini tidak utuh maka invasi oleh mikroorganisme dapat terjadi. Respon imun terhadap infeksi melibatkan aktivasi jaringan yang kompleks di mana berbagai jenis sel dan faktor larut dari sistem imunitas tubuh berperan penting terhadap invasi mikroorganisme. Namun, selain menargetkan mikroba, respon yang terjadi dapat juga merusak jaringan tubuh sehingga dapat menyebabkan penyakit dan bahkan kematian. Kerusakan jaringan ini atau yang disebut dengan imunopatologi merupakan risiko dari tubuh yang memungkinkan terjadinya keberhasilan dalam memusnahkan patogen sehingga tidak timbul penyakit, atau dapat menjadi penyebab utama dari patologi penyakit menular. Beberapa faktor seperti faktor patogen, faktor individu dan faktor lingkungan berperan pada terjadinya penyakit menular.

Kata kunci: penyakit menular, pertahanan tubuh, respon imun

Pendahuluan

Penyakit infeksi disebabkan oleh agen infeksius yang terdiri dari kelompok-kelompok organisme yang berbeda berdasarkan ukuran, karakteristik biokimia, atau cara di mana mereka berinteraksi dengan host. Kelompok-kelompok organisme tersebut dikategorikan sebagai mikroorganisme seperti bakteri, virus, jamur, dan parasit yang dapat menyebar, langsung atau tidak langsung, dari satu orang ke orang lain. Sedangkan penyakit zoonosis adalah penyakit menular dari hewan yang dapat menyebabkan penyakit ketika menular ke manusia (Carnegie-Sampaio and Coutinho, 2007).

Penyakit infeksi menjadi masalah dalam bidang kesehatan, sosial dan ekonomi baik dinegara berkembang maupun dinegara maju. Meskipun kemajuan signifikan telah dibuat dalam pengobatan dan manajemen infeksi mikroorganisme patogen namun morbiditas dan mortalitas akibat penyakit infeksi tetap dilematis. Selain itu, munculnya patogen baru dan munculnya kembali patogen yang sudah dikenal karena perubahan iklim, resistensi obat dan perubahan pola tempat tinggal manusia dan meningkatkan kepadatan penduduk menggarisbawahi perlunya untuk memecahkan krisis global (Karupiah and Chaudhri 2007).

Dalam kehidupannya, tubuh manusia akan selalu terpapar oleh bakteri, virus, parasit, radiasi matahari, dan polusi. Namun dalam kenyataannya tidak semua

mikroorganisme, maka invasi oleh mikroorganisme tersebut melibatkan aktivasi sel-sel yang larut dari sistem imun. Namun, sel-sel jaringan tubuh rusak jaringan tubuh.erusakan jaringan tubuh dari tubuh yang patogen sehingga patologi penyakit individu dan faktor

diri dari kelompok-kelompok karakteristik biokimia. Kelompok-kelompok seperti bakteri, virus langsung, dari satu penyakit menular dari manusia (Carneiro

, sosial dan ekonomi. Meskipun kemajuan manajemen infeksi akibat penyakit baru dan munculnya resistensi obat dan kepadatan penduduk, bal (Karupiah and

r oleh bakteri, virus, aannya tidak semua

manusia yang terpapar oleh mikroorganisme patogen tersebut menderita infeksi. Hal ini menunjukkan bahwa sebahagian besar dari individu mampu menghancurkan mikroorganisme tersebut, sehingga perkembangan infeksi dapat dicegah. Respon imun berperan penting untuk perlindungan terhadap mikroorganisme patogen, disamping faktor genetik, lingkungan, nutrisi, stres (Keane and Kerr, 1997; Rojas *et al.*, 2012).

Sistem imun atau sistem kekebalan tubuh adalah jaringan sel, jaringan, dan organ yang bekerja sama untuk mempertahankan tubuh terhadap serangan oleh mikroorganisme atau "asing" yang dapat menyebabkan infeksi. Sistem imun terdiri dari mekanisme yang saling tumpang tindih dalam respon terhadap invasi dan menghancurkan patogen yaitu respon imun bawaan yang relatif cepat namun non-spesifik dan dengan demikian tidak selalu efektif, dan respon imun adaptif, yang terjadi lebih lambat selama respon awal dari invasi patogen, tapi sangat spesifik dan efektif menyerang berbagai patogen (Abbas *et al.*, 2003).

Tubuh manusia merupakan lingkungan yang ideal untuk perkembangan mikroorganisme, namun sistem imunitas akan memberikan respon untuk mendeteksi, menetralkan dan menghancurkan mikroorganisme sebagai agen asing. Sistem imun sangat kompleks, karena sistem imun dapat mengenali dan mengingat jutaan agen asing yang berbeda dan kemudian memproduksi mediator seluler dan sel imun yang sesuai untuk menghancurkan agen asing yang menginvasi tubuh (Mogensen, 2009).

Kunci dari sistem imun adalah kemampuannya yang luar biasa untuk membedakan antara sel-sel tubuh sendiri sebagai *self*, dan sel-sel asing sebagai *non-self*. Sistem imun biasanya toleran terhadap molekul *self*, tapi akan memberikan respon terhadap *non-self* yang bertujuan memusnahkannya. Partikel yang dapat memicu respon imun ini disebut antigen, dapat berasal dari mikroba seperti virus, atau bagian dari mikroba seperti molekul. Jaringan atau sel-sel dari orang lain (kecuali kembar identik) juga membawa penanda atau marker *non-self* sehingga termasuk antigen asing. Respon imun terjadi melalui beberapa tahap yaitu tahap awal dimana terjadi pengenalan antigen dan ekspansi klon yang diperlukan, diikuti oleh diferensiasi sel. Sel-sel akan memberikan respon berupa rekrutmen dan aktivasi sistem efektor, seperti produksi antibodi, aktivasi makrofag, aktivasi sitotoksik dan lain-lain yang berperan untuk menyingkirkan antigen (Abbas *et al.*, 2003; Janeway *et al.*, 2005).

Respon imun terhadap agen infeksius

Infeksi adalah penyebab paling umum dari penyakit pada manusia, mulai dari penyakit yang ringan seperti *common cold* sampai kepada penyakit yang menurunkan sistem imunitas sehingga menyebabkan kematian seperti hepatitis kronis dan AIDS. Agen infeksius yang masuk kedalam tubuh sehingga menimbulkan penyakit harus melalui sistem pertahanan tubuh yang terdiri dari mekanisme pertahanan lini 1, lini 2 dan lini 3. Mekanisme pertahanan lini 1 merupakan sistem bawaan yang merupakan mekanisme pertahanan dasar tubuh dimana mekanisme pertahanan ini tidak memberikan respon terhadap agen infeksius, tapi secara fisik berperan melindungi tubuh terhadap berbagai pathogen. Mekanisme pertahanan lini 2 dan 3 akan terjadi bila terdapat gangguan pada mekanisme pertahanan lini 1 (Janeway, 2001).

Respon imun non-spesifik dan spesifik

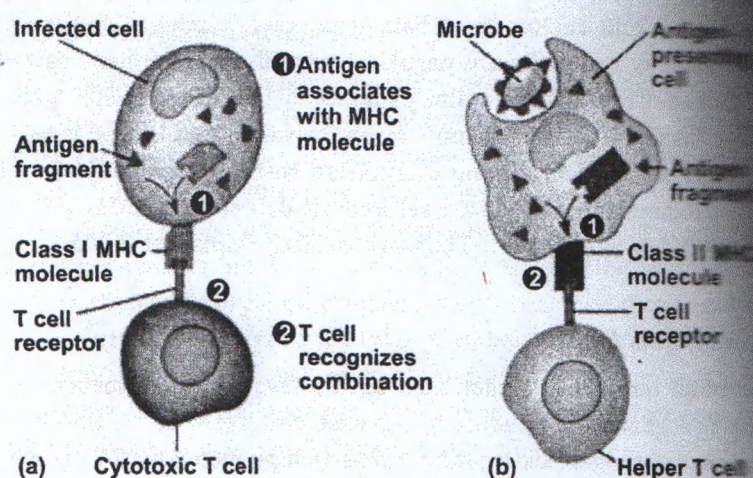
Mekanisme pertahanan lini 1 terdiri dari barrier anatomis atau fisik dan barrier kimia. Barrier fisik seperti kulit, lapisan mukosa saluran pencernaan, saluran pernapasan, saluran reproduksi, mata, telinga, hidung dan pergerakan otot. Sedangkan pertahanan kimiawi seperti sekresi asam lemak dan asam lemak melalui kelenjar keringat, sekresi lendir, sekresi air mata, air liur, urin, empedum lambung serta lisosom dalam air mata. Kulit merupakan barrier terhadap mikroba yang bila terganggu akan menyebabkan mikroba dapat masuk kedalam tubuh. Saluran pernafasan merupakan tempat masuknya mikroba, tetapi mukosa hidung dan refleks batuk serta bersin merupakan proteksi masuknya mikroba kedalam saluran pernafasan. Demikian juga dengan saluran cerna dimana asam lambung dapat menghancurkan berbagai jenis agen infeksius yang masuk kedalam saluran cerna (Barrington *et al.*, 2001; Abbas *et al.*, 2003).

Mekanisme pertahanan lini 2 merupakan respon yang secara umum terjadi terhadap patogen secara tidak spesifik, terdiri dari faktor seluler, faktor mediasi soluble, faktor protein, komplemen, inflamasi dan reaksi demam. Sel-sel yang berperan pada respon imun non-spesifik adalah sel fagosit yang memiliki kemampuan untuk menelan dan mencerna partikel atau sel, baik organisme patogen, sel sel tua, atau sisa-sisa proses eksositosis (Janeway *et al.*, 2003). Fagositosis merupakan mekanisme penting dan efektif menghancurkan patogen selama respon imun non spesifik. Makrofag dan sel sejenis pada organ tertentu

Sel Langerhans di kulit, sel Kupffer di hati, histiocytes di jaringan in connective tissue, dan makrofag alveoli di paru-paru), sel netrofil, sel dendrit dan sel *nature killer* (NK) merupakan sel fagosit utama pada respon imun non spesifik. Makrofag tidak hanya berperan dalam respon imun bawaan tetapi juga mengawali mekanisme pertahanan lini 3 yang merupakan respon imun adaptif, melalui mekanisme pengenalan dan aktivasi sel limfosit dalam limfonodus (Mills and McFarik, 2004; Janeway *et al*, 2005; Thomas *et al*, 2012; Romani *et al*, 2011)

Mekanisme pengenalan

Respon imun terhadap patogen atau agen infeksius terjadi melalui proses *recognition* (pengenalan), mobilisasi, regulasi dan resolusi. Untuk dapat menghancurkan pathogen, sistem imun harus mampu mengidentifikasi molekul pada permukaan sel dari sel atau jaringan *self* dan *non-self*. Host memiliki molekul pengenal yaitu *major histocompatibility complex (MHC)* atau pada manusia disebut sebagai *human leukocyte antigens (HLA)* karena dapat menimbulkan respon imun pada individu lain. Jaringan asing, mikroorganisme, sel yang terinfeksi mikroorganisme atau mengalami mutasi atau akan diidentifikasi sebagai *non-self* oleh molekul MHC (Mene, 2007). Sel yang berperan dalam proses pengenalan adalah sel limfosit B dan limfosit T, dimana beberapa limfosit B dapat langsung mengenali antigen *non-self* dari patogen, namun limfosit T tidak dapat langsung mengenali antigen *non-self* yang tidak sesuai dengan reseptor limfosit T (TCR). Limfosit T hanya dapat mengenali antigen dari patogen yang sudah diproses dan dipresentasikan oleh *antigen presenting cells (APC)*. Pada proses ini, patogen difagosit dan dicerna oleh sel fagosit, dimana molekul yang bersifat antigenik berikatan dengan MHC yang terdapat dalam sel fagosit untuk membentuk kompleks MHC-antigen dan kemudian diangkut ke permukaan sel. Pengenalan antigen oleh limfosit T dengan kompleks MHC klas II akan mengaktifasi limfosit T menjadi sel T efektor yaitu T helper yang mengaktifasi respon imun humoral. Antibodi yang terbentuk adalah spesifik hanya untuk partikel antigen yang sudah dikenali dan berada bebas dalam sirkulasi. Bila antigen berada didalam sel sehingga tidak dapat diikat oleh antibodi, maka mekanisme pengenalan adalah melalui ikatan MHC klas I yang berada didalam sel fagosit, dan akan memicu respon dari limfosit T sitotoksik yang merupakan sel pembunuh seluler (gambar 1) (Medzhitov and Janeway, 2000).



Gambar 1. MHC klas I dari makrofag memodulasi respon imun humoral dan MHC klas II memodulasi respon imun seluler (Medzhitov and Janeway, 2000)

Mekanisme pengenalan lain adalah *pattern recognition receptor* (PRR) yang termasuk *toll-like receptor* (TLR) yang diekspresikan pada membran sel fagosit untuk berikatan dengan pola molekul atau *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs) dari agen infeksius dan membedakannya dengan molekul self yang disebut sebagai *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs) (Takeuchi and Akira, 2010). Mekanisme pengenalan oleh TLR adalah melalui identifikasi sinyal, asal virus atau bakteri dan perannya dalam perlindungan terhadap penyakit yang berbeda. Transmembran protein dari TLR mengenali PAMP dari agen infeksius dan menginduksi produksi sitokin yang diperlukan untuk kekebalan bawaan dan kekebalan adaptif berikutnya. TLR berfungsi pada pertahanan pertama terhadap serangan patogen melalui perannya dalam proses inflamasi, regulasi sel imun, kelangsungan hidup/survival, dan proliferasi (Akira *et al.*, 2001).

Mekanisme pengenalan oleh TLR adalah melalui identifikasi sinyal, asal virus atau bakteri dan peran mereka dalam perlindungan terhadap penyakit yang berbeda. Sampai saat ini, dikenal 13 anggota dari TLR yang telah diidentifikasi, yaitu TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, dan TLR6 terletak pada permukaan sel, dan TLR3, TLR7, TLR8, dan TLR9 terlokalisasi ke kompartemen endosom/lisosom. Aspek

Antigen-presenting cell

Antigen fragment

Class II MHC molecule

T cell receptor

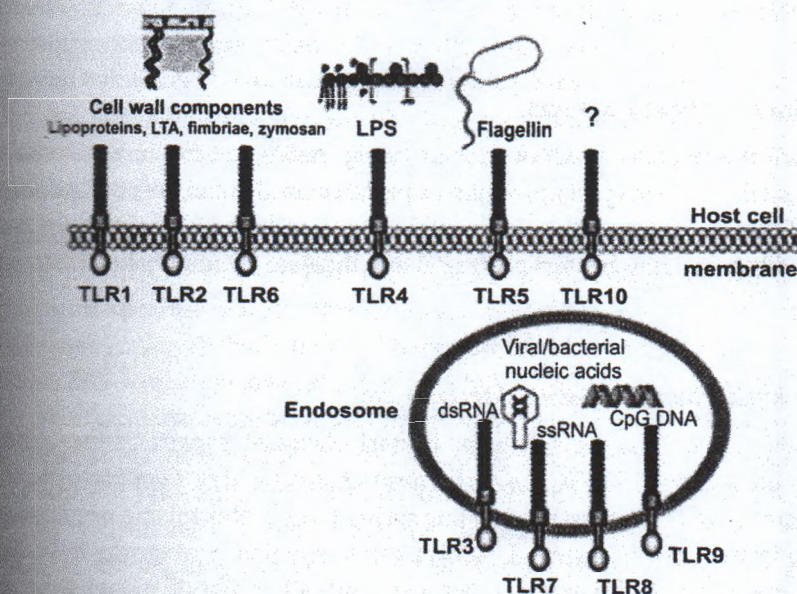
Helper T cell

In humoral and MHC
antiviral and Janeway

receptor (PRR) yaitu
in sel fagosit untuk
i molecular patterns
in molekul self yang
r patterns (PAMPs)
TLR adalah melaku-
dalam perlindungan
n dari TLR mengenali
tokin yang diperlukan
TLR berfungsi pada
perannya dalam proses
hidup/survival, dan

ifikasi sinyal, asal yang
erhadap penyakit yang
yang telah diidentifikasi
permukaan sel, dan TLR
endosom/lisosom. Aspek

biologi dan aspek klinis TLRs dengan implikasinya dalam penyakit autoimun dan mekanisme imunopatogenesis dalam proses peradangan dalam sistem imun telah banyak diungkapkan (Akira *et al.*, 2007).



Gambar 2. Mekanisme pengenalan mikroorganisme oleh TLR manusia. TLR yang diekspresikan oleh permukaan sel berikatan secara spesifik dengan struktur ekstrasel mikroba (Takeuchi and Akira, 2010)

Masing-masing TLR mengenali jenis patogen yang berbeda, seperti TLR1 yang berikatan dengan gen TLR 1 mengenali patogen terkait pola molekul dengan spesifitas untuk bakteri gram positif, TLR 3 dikenal oleh dsRNA yang berhubungan dengan infeksi virus, dan menginduksi aktivasi NF- κ B dan produksi interferon tipe-1, TLR 4 mendeteksi lipopolisakarida dari bakteri Gram-negatif, TLR5 mengenali flagellin, TLR6, TLR 7, dan TLR 8 mengenali PAMPs yang dihasilkan oleh agen infeksius, dan memediasi produksi sitokin yang diperlukan untuk respon imun yang efektif. TLR9 mengenali urutan CpG unmetilasi pada molekul DNA. TLR9 diekspresikan oleh sel banyak dari sistem kekebalan tubuh seperti sel-sel dendritik, limfosit B, monosit dan alami pembunuh (NK) sel, sedangkan TLR10 belum diketahui perannya (gambar 2). TLR9 intrasel, dalam endosom berikatan berfungsi untuk mengingatkan sistem kekebalan tubuh

terhadap infeksi virus dan bakteri dengan mengikat CpG dari DNA. Sinyal TLR9 menyebabkan aktivasi sel memulai pro-inflamasi reaksi yang menghasilkan produksi sitokin seperti interferon tipe-1 dan IL-12 (Griffin *et al.*, 2003; Pasare and Medzhitov, 2004).

Respon imun terhadap bakteri

Bakteri merupakan mikroorganisme yang paling sering menyebabkan penyakit infeksi pada manusia. Mekanisme pertahanan alamiah, respon imun non spesifik dan spesifik berperan untuk pertahanan terhadap invasi bakteri. Bakteri terdapat diluar sel atau bakteri ekstra sel dan didalam sel atau bakteri intrasel (Janeway, 2001).

Respon imun terhadap infeksi bakteri intrasel

Penyakit infeksi yang disebabkan bakteri ekstrasel seperti *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria*, *E.colli*, *H.pylori*, *Vibrio cholerae*, dan *Candida albicans* merupakan penyakit infeksi yang paling sering terjadi. Mekanisme pertahanan terhadap invasi bakteri ekstrasel adalah barier alamiah (integritas kulit dan mukosa mencegah invasi bakteri, gerakan mukosilier untuk menghilangkan bakteri dari saluran pernapasan, pH asam lambung menghancurkan bakteri pada saluran pencernaan atas, saliva dan sekresi prostat dengan aktivitas antimikroba), respon imun non-spesifik dan produksi antibodi yang merupakan respon imun adaptif (Mills, 2004).

Bakteri ekstra sel yang dapat melewati barier alamiah akan berhadapan dengan respon imun non-spesifik, dimana bakteri akan dihancurkan oleh fagosit, aktivasi sistem komplemen melalui jalur alternatif dan oleh produksi kemokin dan sitokin, dan *C-reactive protein* (CRP), suatu protein fase akut yang diproduksi terutama oleh sel-sel hati. CRP bekerja seperti opsonin, memfasilitasi fagositosis oleh neutrofil (Karupiah and Chaudhri, 2007). CRP juga memiliki kapasitas untuk mengaktifkan sistem yang saling melengkapi dan merangsang sintesis $\text{TNF-}\alpha$, yang menginduksi sintesis NO dan akibatnya kehancuran berbagai mikroorganisme. Semua sel dari imunitas non-spesifik berperan pada mekanisme perlindungan terhadap infeksi bakteri. Selain fagosit seperti makrofag dan netrofil, sel basophil dan mastosit yang diaktivasi oleh komplemen

dan menyebabkan peningkatan produksi NO untuk penghancuran bakteri, sedangkan limfosit T CD8 menghasilkan perforin dan granzim yang menghancurkan sel dimana bakteri berada (Britton and Lockwood, 2004; Cline *et al.*, 2004).

Respon imun terhadap infeksi virus

Mekanisme pertahanan terhadap virus terjadi melalui respon imun bawaan yaitu interferon tipe-1 (IFN- α dan IFN- β), makrofag dan sel NK. Interferon tipe-1 diproduksi oleh sel yang terinfeksi virus, berfungsi untuk melindungi sel dan memicu respon imun adaptif. IFN- γ , mengaktivasi makrofag dan sel NK untuk melepaskan granzim dan perforin yang menyebabkan kerusakan sel yang terinfeksi. Selain itu makrofag dan sel APC memproduksi IL-12 yang dapat meningkatkan sitotoksitas sel NK menghasilkan lebih banyak IFN- γ , yang pada gilirannya meningkatkan potensi microbicid makrofag (Koyama *et al.*, 2005). Respon imun adaptif terhadap virus terjadi dengan aktivasi limfosit T CD8 dengan meningkatkan sitotoksitas ketika mengenali antigen virus melalui MHC kelas I pada sel target, dengan melepaskan granzim dan perforins yang menyebabkan lisis dari sel yang terinfeksi virus. Selama respon imun adaptif, limfosit T CD4 memodulasi limfosit untuk menghasilkan antibodi. Meskipun virus menjadi agen intraseluler, antibodi memainkan peran penting dalam memerangi infeksi virus sebelum virus mencapai sel target. Pada fase ekstraseluler ini, antibodi dapat mengikat dan menetralkan virus sehingga virus tidak dapat menginfeksi sel yang sehat (Rassa *et al.*, 2002; Takeuchi and Akira, 2009).

Antibodi dapat berikatan dengan sel yang terinfeksi sehingga dapat mengaktifkan sel NK untuk menghancurkan sel yang terinfeksi. Pada beberapa infeksi virus, sel-sel dihancurkan melalui proses yang melibatkan lebih dari satu mekanisme mediasi. Seperti infeksi HIV dan infeksi virus hepatitis B dan C, kerusakan sel yang terinfeksi dimediasi oleh banyaknya efek sitopatik virus melalui sitotoksitas oleh sel NK dan CD8 (Rehermann and Nascimbene, 2005).

Virus HIV menginfeksi limfosit T CD4 yang menyebabkan efek sitopatik virus dan apoptosis terhadap sel CD4, disamping itu ekspresi antigen virus pada permukaan sel akan memicu respon sitotoksik oleh T CD8, sehingga menyebabkan berkurangnya jumlah limfosit T CD4 sehingga mengakibatkan

mancuran bakteri
n granzin yang
wood,2004. Camo

pon imun bawaan.
Interferon tipe I
elindungi sel dan
dan sel NK akan
rusakan sel yang
IL-12 yang dapat
IFN- γ , yang pada
ama et al, 2000.
osit T CD8 dapat
elalui MHC kelas
ng menyebabkan
if, limfosit T CD4
irus menjadi agen
angi infeksi virus
ii, antibodi akan
nginfeksi sel yang

sehingga dapat
i. Pada beberapa
an lebih dari satu
patitis B dan C
nya efek sitopatik
and Nasrindena

ek sitopatik virus
togen virus pada
CD8, sehingga
mengakibatkan

ng Health Care in JKN Era

gansi dari respon imun. Supresi respon imun juga berhubungan dengan menurunnya IL-2, IFN- γ dan TNF α (Hemmi,2004). Inilah sebabnya mengapa pada pasien AIDS, berkaitan dengan infeksi oportunistik dengan agen oportunistik seperti: *M. tuberculosis*, *P. carinii*, *cytomegalovirus*, *C. albicans* dan *Isosporidium*. Pada HIV, limfosit B memori tetap berfungsi, dimana antibodi sebagai mekanisme perlindungan terhadap agen ekstraseluler tidak terganggu, namun kurangnya kerentanan lebih dominan terhadap infeksi bakteri intraseluler. Hal ini adalah karena antibodi, terutama pada usia dewasa telah terbentuk sebelum infeksi HIV (Lilic,2002; Jensen and Thomsen,2012).

Respon imun terhadap infeksi protozoa

Penyakit utama yang disebabkan oleh protozoa pada manusia adalah leishmaniasis, penyakit *Chagas*, malaria, toksoplasmosis dan amebiasis. Protozoa merupakan agen intraseluler menular yang biasanya menginfeksi host untuk waktu yang lama, karena mekanisme yang memungkinkan untuk menghindari respon imun. Selain itu, infeksi oleh protozoa biasanya hanya menyebabkan penyakit pada beberapa pasien yang terinfeksi. Hal ini menunjukkan sistem imunitas dapat mencegah multiplikasi protozoa sehingga tidak menimbulkan penyakit kecuali pada keadaan menurunnya sistem imun seseorang (Gomes et al, 2003; Ventura-Juarez and Jarillo-Luna 2003). Berbagai komponen respon imun berpartisipasi dalam mekanisme perlindungan terhadap protozoa. Meskipun demikian mikroorganisme berhasil menghindari mekanisme pertahanan host, walaupun secara in vitro sangat sensitif terhadap komponen imun. *Leishmania* secara in vitro sensitif terhadap komplemen dan terhadap peroksid yang menghasilkan hidrogen peroksida dan NO, tetapi ketika sudah menginfeksi tubuh, menjadi rentan. Respon adaptif terhadap protozoa terjadi setelah presentasi antigen oleh makrofag dan sel dendritik, melalui MHC kelas II pada sel T. Seperti sel-sel lain mungkin terinfeksi, dan makrofag dan sel dendritik akan mengekspresikan molekul MHC kelas I, TCD8 sel + juga diaktifkan pada infeksi protozoa (Zambrano et al.,2002).

Respon imun terhadap infeksi cacing.

Respon imun terhadap infeksi cacing sangat bervariasi berkaitan dengan ukuran, metabolisme dan jenis parasit yang dengan antigen yang kompleks. Parasit

dapat bertahan hidup dalam tubuh selama bertahun-tahun sehingga tidak lagi menjadi *non-self*. Komplemen dan komponen sistem imun lain berperan pada infeksi cacing, tapi komponen respon imun spesifik seperti antibodi dan sitokin berperan penting. Sitokin IL-4, IL-5 dan IL-13 diproduksi oleh limfosit T CD4 dan CD8 menginduksi produksi IgE oleh sel B, mengaktifkan eosinofil, mastosit dan basofil yang menginduksi pelepas histamin dan mediator reaksi lain dari hipersensitif untuk penghancuran cacing. Karakteristik dari infeksi cacing adalah adanya hubungan antara *Th2*-like respon Treg (Moreau and Chauvin, 2010).

Th2 memproduksi IgE dalam konsentrasi, berperan terhadap infeksi oleh *S. mansoni*. Eosinofil juga memiliki kemampuan untuk menghancurkan *schistosomula* dan *strongyloides* melalui mekanisme sitotoksitas seluler yang tergantung pada antibodi. Sel *Th2* juga berhubungan dengan resistensi terhadap infeksi tidak hanya oleh *S. mansoni*, tetapi oleh cacing usus, seperti *S. stenocephala* dan *A. lumbricoides*. IL-4 menginduksi produksi IgE dan bersama dengan IL-5 serta mastosit menyebabkan peningkatan sekresi mediator inflamasi seperti mukus dan peningkatan kontraktilitas otot usus, yang memfasilitasi pengangkutan cacing dewasa. Pada fase akut *schistosomiasis*, manifestasi klinis demam, penurunan berat badan, nyeri perut, diare dan batuk, selain komplikasi seperti pleuritis dan perikarditis, adalah karena adanya TNF- α , IL-1 dan IL-6 yang juga deposisi kompleks imun. Peningkatan simptomatologi berhubungan dengan produksi IL-10 diinduksi oleh antigen telur cacing dalam fase kronis. Fase ini dilengkapi sekresi IL-4, IL-5 dan IL-13 yang merupakan model eksperimen dalam pembentukan granuloma dan fibrosis hati, juga pada patogenesis *schistosomiasis* (MacDonald *et al.*, 2002; Anthony Rutitzky, 2007).

Respon imun terhadap infeksi jamur

Mekanisme perlindungan utama terhadap jamur terjadi melalui respon imun non-spesifik yaitu fagosit, yang menghancurkan jamur dengan memproduksi antibodi dan komponen imun lainnya seperti IFN- γ yang meningkatkan fungsi neutrofil dan makrofag, sehingga pada neutropenia atau yang gangguan imunitas seluler sering terjadi mikosis berulang. Infeksi oleh *C. albicans* secara umum menyebabkan infeksi ringan tanpa konsekuensi yang lebih besar, namun pada pasien HIV-positif prevalensi penyakit infeksi karena *C. albicans* cukup tinggi (Roman and 2010; Roman, 2011).

Pada anak-anak penurunan respon Th1 dapat menyebabkan infeksi jamur pada mukosa dan lesi pada kuku. Pada sekitar 5% dari wanita usia reproduktif, kandidiasis vagina berulang karena tidak adanya atau rendahnya tingkat IFN- γ yang dapat dipulihkan di vitro dengan menetralkan IL-10. Respon Th2 terhadap antigen *C. albicans*, berhubungan dengan tingginya tingkat penyakit pada pasien. Hal ini menunjukkan bahwa reaksi hipersensitivitas terhadap antigen berperan dalam patogenesis penyakit (Moraes *et al.*, 2000; Lamm *et al.*, 2002).

Imunitas Mukosa

Lapisan mukosa merupakan barier fisik yang melindungi saluran napas, saluran cerna, saluran genital dan kelenjar mammae. Sistem imun mukosa merupakan 80% dari semua imunosit tubuh pada orang dewasa sehat membentuk *Mucosa-Associated Lymphoid Tissue* (MALT), yang secara kumulatif membentuk sistem organ limfoid terbesar pada mamalia. Mekanisme proteksi terhadap invasi mikroorganisme pada mukosa, terdiri dari membran mukosa yang menutupi mukosa, enzim, sel fagosit dan IgA. Sel-sel terdapat diantara sel epitel mukosa, disebut intra epithelial leucocytes, tersebar pada lamina propria atau berkelompok membentuk nodul. Pada saluran cerna, imunitas mukosa disebut sebagai gut associated lymphoid tissue (GALT) (Nicholson *et al.*, 2002).

Permukaan mukosa ditutupi oleh lapisan mucus yang bersifat bakterisid merupakan barier masuknya agen infeksius. Pada lapisan tersebut juga terdapat antibodi anti bakteri yang dihasilkan oleh sel epitel mukosa dan IgA. Mikroorganisme yang lolos dari barier permukaan membran mukosa akan masuk ke dalam sel epitelial sel membran atau sel mikrofild atau sel M yang memiliki kemampuan sehingga memungkinkan mikroorganisme masuk kedalam sel tersebut. Selain sel M terdapat sel dendritik, sel limfosit B dan makrofag yang berfungsi untuk kemudian dipresentasikan kepada sel T konvensional $\alpha\beta$ CD4. Pengenalan patogen oleh TLR dari APC di lapisan mukosa membedakan respons terhadap flora komensal (Hooper and Macpherson, 2010).

Sistem imun adaptif di permukaan mukosa adalah suatu sistem yang memproduksi antibodi IgA sekretori, kelas imunoglobulin dominan dalam sistem imun eksternal manusia. Imunoglobulin ini tahan terhadap protease sehingga

sesuai dengan fungsi sekresi mukosa. Induksi IgA melawan patogen mukosa antigen protein terlarut bergantung pada sel T helper. Perubahan sel B menjadi B penghasil IgA dipengaruhi oleh TGF- β dan interleukin (IL)-10 bersama dengan IL-4. Dengan diketahui bahwa sel T mukosa menghasilkan dalam jumlah yang banyak TGF- β , IL-10 dan IL-4, dan sel epitelial mukosa menghasilkan IL-10, maka hal ini menjadi petunjuk bahwa maturasi sel B penghasil IgA melibatkan lingkungan mukosa. Walaupun IgA predominan sebagai mekanisme pertahanan humoral, IgM dan IgG juga diproduksi secara lokal dan berperan dalam mekanisme pertahanan secara signifikan. Sel T limfosit sitolitik (CTL) mempunyai peran penting dalam imunitas sebagai pembersihan patogen virus dan parasit intraseluler. Sel CTL ini juga akan terlihat setelah pemberian imunisasi oral, nasal, rektal ataupun vaginal (Kau *et al.*, 2011).

Pengaruh stres psikologis terhadap infeksi

Stressor psikososial merupakan pencetus terjadinya depresi berhubungan dengan sistem imunitas tubuh. Depresi berhubungan dengan kompleks perubahan jumlah dan fungsi sel-sel imun, aktivasi kekebalan dan sekresi berlebihan sitokin pro-sehingga menyebabkan menurunnya respon spesifik. Depresi berkorelasi dengan peningkatan *in vivo* dan *ex vivo* sitokin pro-inflamasi, IL-6. Respon psikologis terhadap stressor (misalnya peningkatan kecemasan dan gejala depresi) menunjukkan produksi yang besar dari TNF, IFN, dan IL-6. Mekanisme ini terjadi melalui jalur yang dikenal sebagai hipofisis-adrenal (HPA) axis. Stres secara langsung dapat menginduksi pelepasan glukokortikoid dan sitokin pro-inflamasi (IL-1 β , IL-6, CRP, TNF- α). Peningkatan glukokortikoid terjadi melalui hipotalamus di otak yang mengubah sinyal CRH-ACTH dan sebaliknya, mekanisme negatif mempengaruhi neurogenesis serta produksi faktor neurotropik, termasuk *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF). Demikian pula, sitokin proinflamasi dapat memberikan efek terhadap fungsi otak produksi serta pelepasan neurotropin. Stres juga dapat mempengaruhi fungsi otak dan neurotrophins produksi dan pelepasan. Stres juga dapat bekerja secara tidak langsung dengan mengaktifkan mekanisme epigenetik (metilasi, deasetilasi, miRNAs), yang dapat memberikan efek pada stres target yang sama terkait yaitu, reseptor glucocorticoid, sitokin dan sel (Rojas *et al.*, 2012).

Stres psikologis menurunkan imunitas dan respon inflamasi terhadap eliminasi mikroba yang menyebabkan menyebabkan terlambatnya penyembuhan luka dan peningkatan yang signifikan dalam kejadian infeksi oportunistik. Salah satu bukti imunologi yang membuktikan hubungan depresi dengan sistem imun adalah terdapatnya gangguan proliferasi limfosit, meningkat biomarker inflamasi pada pasien depresi, termasuk peningkatan protein fase akut dan produksi sitokin (Haroon *et al.*, 2011).

Stres, secara umum dipercaya mempengaruhi mekanisme gangguan fisiologis yang berupa gangguan keseimbangan saraf otonom vegetatif, gangguan produksi impuls melalui neurotransmitter, hiperalgesia organ viseral, gangguan sistem hormonal dan perubahan pada sistem imun (*psycho-neuro-immuno-endocrine*). Stres psikologis sebagai pemicu dalam meningkatkan hormon kortisol dalam plasma akan mempengaruhi disfungsi sistem imun pada pertahanan mukosa lambung dan dapat memicu aktifitas dari H. Pylori.

Daftar Pustaka

1. Abbas AK, Lichtman AH, and Pillai S. Cellular and molecular immunology 6thed. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2007
2. Akira S, Takeda K, and Kaisho T. Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity. *Nat. Immunol.* 2001;2:675-680.
3. Akira S, Uematsu S, and Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. 2006 ; *Cell* 124:783-801.
4. Anthony RM, Rutitzky LI, Urban JF Jr, Stadecker MJ, and Gause WC, "Protective immune mechanisms in helminth infection," *Nature Reviews Immunology*, 2007; 7:975-987, 2007
5. Brown- Tsakonas K, Tongren JE, Riley EM. The war between the malaria parasite and the immune system: immunity, immunoregulation and immunopathology. *Clin Exp Immunol.* 2003;133:145-52.
6. Burgin R, Zhang M, Fischer M, Carroll MC. The role of complement in inflammation and adaptive immunity. *Immunol Rev.* 2001;180:5-15.
7. Cohen WJ, Lockwood DNJ. Leprosy. *The Lancet.* 2004;363:1209-19.
8. Coutinho Sampaio M and Coutinho A. Immunity to Microbes: Lessons from Primary Immunodeficiencies. *Infect. Immun.* 2007 ;75.4; 1545-1555
9. de Lencastre LP, Bacellar O, Neves N, de Jesus AR, Carvalho EM. Downregulation of IFN- γ production in patients with recurrent vaginal candidiasis. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109:102-5.

10. Cooke A, Zaccane P, Raine T, Phillips JM, Dunne DW. Infection and autoimmunity: are we winning the war, only to lose the peace? *Trends Parasitol.* 2004;20:316-21
11. Dong VM, McDermott DH, Abdi R. Chemokines and diseases. *Eur J Dermatol.* 2003;13:224-3
12. Gomes JA, Bahia-Oliveira LM, Rocha MO, Martins-Filho OA, Gazzinelli G, Correa-Oliveira R. Evidence that development of severe cardiomyopathy in human Chagas' disease is due to a Th1-specific immune response. *Infect Immun.* 2003;71:1185-93
13. TLRà Griffin DE. Changes that occur in the CNS during the immune response to a neuronal virus infection. *Nature Reviews Immunology*, 2003; 3:493-502
14. Haroon E, Charles L Raison and Andrew H Miller. Psychoneuroimmunology Meets Neuropsychopharmacology: Translational Implications of the Impact of Inflammation on Behavior. *Neuropsychopharmacology Reviews*, 2012; 37: 137-162
15. Hemmi H. The roles of two I kappa B kinase-related kinases in lipopolysaccharide and double stranded RNA signaling and viral infection. *J. Exp. Med.* 2004;199:1641-1650.
16. Hooper LV, Macpherson AJ. Immune adaptations that maintain homeostasis with the intestinal microbiota. *Nat Rev Immunol*, 2010; 10: 159-169. Janeway CA Jr. How the immune system protects the host from infection. *Microbes Infect.* 2001;3:1167-71
17. Janeway C, Travers P, Walport M, Shlomchik M. *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*. New York, New York: Garland Science Publishing. 2005: 80-84
18. Jensen S and Thomsen AR. Sensing of RNA Viruses: a Review of Innate Immune Receptors Involved in Recognizing RNA Virus Invasion. *J. Virol.* March 2012 vol. 86 no. 6 2900-2910
19. Karupiah G and Geeta Chaudhri G. Immunopathogenesis of infectious disease: injury and death from friendly fire. *Immunology and Cell Biology*, 2007;85:5
20. Kau AL, Ahern PP, Griffin NW, Goodman AL, Gordon JL. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature*, 2011; 474: 327-336. Keane P and Keane A. Factors affecting diseases. In APPS, J. Brown, & H. Ogle (Eds.), *Plant Pathogens and Plant Diseases* 1997: 287-298
21. Koyama S, Ishii KJ, Coban C, and Akira S. Innate immune response to viral infection. *Cytokine*, 2008; 43, 3:336-341
22. Kurnatowski P and Kurnatowska AJ. The immune response to fungal infections. *Wien Parazytol.* 2010;56(1):23-7.
23. Lilic D. New perspectives on the immunology of chronic mucocutaneous candidiasis. *Curr Opin Infect Dis.* 2002;15:143-7.
24. MacDonald AS, Araujo MI, and Pearce EJ, "Immunology of parasitic helminth infections," *Infection and Immunity*, 2002; 70.2:427-433

41. Thomas J, Braciale TJ, Sun J and Kim TS. Regulating the adaptive immune response to respiratory virus infection. *Nature Reviews Immunology*, 2012; 12, 295-305.
42. Ventura-Juarez J, Jarillo-Luna RA, Fuentes-Aguilar E, Pineda-Vazquez A, Fernandez L, Madrid-Reyes JL, et al. Human amoebic hepatic abscess: interactions between trophozoites, macrophages, neutrophils and T cells. *Immunol* 2003;25:503-11.
43. Zambrano-Villa S, Rosales-Borjas D, Carrero JC, Ortiz-Ortiz L. How protozoan parasites evade the immune response. *Trends Parasitol*. 2002;18:272-8.



**KONGRES NASIONAL
PERHIMPUNAN KONSULTAN PENYAKIT TROPIS DAN INFESI INDONESIA XXII
(KONAS PETRI XXII)
ILMU PENYAKIT DALAM 2016**

The New Insight in Tropical Disease and Infection for Improving Health Care in JKN Era

PANGERAN'S BEACH HOTEL PADANG. KAMIS - SABTU, 6 - 8 OKTOBER 2016

SERTIFIKAT

Diberikan kepada :

Prof. Dr. dr. Eryati Darwin, PA (K)

sebagai

PEMBICARA SIMPOSIUM

SK PB IDI No: 0652/PB/A.4/10/2016

PESERTA : 10 SKP; PEMBICARA : 12 SKP ; MODERATOR : 4 SKP; PANITIA : 2 SKP

Ketua Umum PB-PETRI

Dr. dr. Suhendro, SpPD-KPTI

Ketua Panitia

dr. Armen Ahmad, SpPD-KPTI