

**IDENTIFIKASI POLIMORFISME PROMOTER - 1082 A / G
GEN INTERLUEKIN 10 (IL-10) PADA PENDERITA SEPSIS
DI BANGSAL BEDAH DAN ICU RSUP DR MOH.HOESIN
PALEMBANG**

SKRIPSI

**Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran (S.Ked)**



Oleh :
ZYSKA NOVYA PUTRI
04081001037

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2012**

S
616-040 X

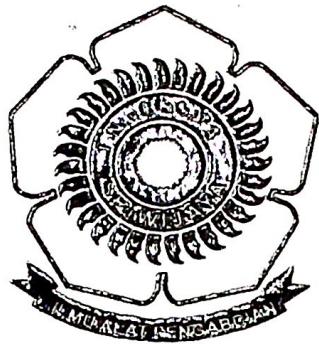
R 21869
22333

ZYS
i
2012

**IDENTIFIKASI POLIMORFISME PROMOTER - 1082 A / G
GEN INTERLUEKIN 10 (IL-10) PADA PENDERITA SEPSIS
DI BANGSAL BEDAH DAN ICU RSUP DR MOH.HOESIN
PALEMBANG**

SKRIPSI

**Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran (S.Ked)**



Oleh :
ZYSKA NOVYA PUTRI
04081001037

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2012**

HALAMAN PENGESAHAN

berjudul

**IDENTIFIKASI POLIMORFISME PROMOTER -1082A/G
GEN IL-10 PADA PENDERITA SEPSIS DI BANGSAL BEDAH
DAN ICU RSUP MUHAMMAD HOESIN PALEMBANG**

Oleh:
ZYSKA NOVYA PUTRI
04081001037

SKRIPSI

Untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar Sarjana Kedokteran
Telah diuji oleh tim penguji dan disetujui pembimbing.

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya
Palembang, Januari 2012

Pembimbing I
Merangkap Penguji I

Dr. dr. Mgs. Irsan Saleh, M.Biomed
NIP. 19660929 19960 1 001

Pembimbing II
Merangkap Penguji II

dr. H. Husni Samadin
NIP. 19500104 197802 1 001

Penguji III

dr. Harun Hudari, Sp.PD
NIP. 19700503 200111 1 009

Mengetahui, Pembantu Dekan I
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya,

dr. Erial Bahar, M.Sc
NIP.19511114 197701 1 001

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa :

1. Karya tulis saya, skripsi ini adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik (sarjana, magister, dan/atau doktor*), baik di Universitas Sriwijaya maupun di perguruan tinggi lainnya.
2. Karya tulis ini murni gagasan, rumusan dan penelitian Saya sendiri, tanpa bantuan pihak lain, kecuali arahan tim pembimbing.
3. Dalam karya tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar pustaka
4. Pernyataan ini Saya buat dengan sesungguhnya dan apabila dikemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka Saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan norma yang berlaku di perguruan tinggi ini.

Palembang, Januari 2012
Yang membuat pernyataan

Zyska Novya Putri
04081001037

*Coret yang tidak perlu

**IDENTIFIKASI POLIMORFISME PROMOTER - 1082 A / G
GEN INTERLUEKIN 10 (IL-10) PADA PENDERITA SEPSIS
DI BANGSAL BEDAH DAN ICU RSUP DR MOH.HOESIN
PALEMBANG**

Zyska Novya Putri

Abstrak

Latar Belakang : Sepsis merupakan sindrom klinis yang kompleks yang dihasilkan dari respon imunitas tubuh terhadap infeksi yang berbahaya dan merusak. Sepsis masuk dalam sepuluh besar penyebab kematian di Amerika Serikat. Insidens sepsis terus meningkat dari tahun ke tahun. Pada sepsis terjadi pelepasan dan aktivasi mediator inflamasi yang berlebih. Ada berbagai sitokin yang ikut berperan dalam proses inflamasi, yang terpenting adalah TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 sebagai sitokin proinflamasi dan IL-10 sebagai antiinflamasi. Interleukin 10 berperan dalam pembatasan dan terminasi respon inflamasi. IL-10 yang berlebihan dapat menimbulkan penekanan sistem imunitas dan peningkatan angka kematian. Polimorfisme gen interleukin 10 telah diketahui berkaitan dengan risiko dan keluaran sepsis. Mutasi pada gen yang menyandi interleukin 10 mempengaruhi aktifitas transkripsi gen interleukin 10 dan produksi interleukin 10 sehingga menyebabkan peningkatan kadar interleukin 10. Peningkatan kadar interleukin 10 inilah yang akan menyebabkan peningkatan risiko terjadinya sepsis dan keluaran sepsis yang fatal. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi polimorfisme promoter -1082 A/G gen interleukin 10 pada penderita sepsis di bangsal bedah dan ICU RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.

Metode : Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif observasional dengan pendekatan *cross sectional* terhadap 48 sampel penderita sepsis. Identifikasi polimorfisme promoter -1082 A/G dilakukan dengan teknik ARMSPCR.

Hasil : Frekuensi pasien yang berusia di atas 40 tahun sebanyak 54,17% dan yang berusia di bawah 40 tahun sebanyak 45,83%. Rata-rata umur pasien adalah 41,02 tahun. Frekuensi pasien laki-laki adalah 62,5% dan wanita 37,5%. Sumber infeksi terbanyak berasal dari traktus digestifus sebanyak 45,8% kemudian truktur urogenital 22,9%, Kulit dan jaringan lunak 12,5%, ortopedi 12,5% dan thoraks 6,2%. Sampel paling banyak berasal dari suku Palembang sebanyak 31,2%, Sekayu 18,7%, Komering 14,5%, Muara Enim 8,3%, Semendo (Lahat) 6,2%, Ogan 6,2%, Lematang (Pagar Alam) 6,2%, Jawa 4,2 %, Prabumulih dan lubuk linggau masing-masing 2,1%. Frekuensi genotip AA ditemukan sebanyak 58,3%, AG 37,5% dan GG 4,2%. Frekuensi alel A 77,08% dan alel G 22,92%.

Kesimpulan : Gambaran genotip *wild type* lebih banyak ditemukan pada penderita Sepsis yang berobat di bangsal bedah dan ICU RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang periode Januari – Desember 2010 (58,3%).

Kata kunci : Sepsis, Polimorfisme, Interleukin 10

**IDENTIFICATION OF -1082 A/G INTERLEUKIN 10 (IL-10) GENE
PROMOTER POLYMORPHISM IN PATIENTS WITH SEPSIS
AT SURGICAL WARD AND ICU DR MOH.HOESIN
PALEMBANG HOSPITAL**

Zyska Novya Putri

Abstract

Background: Sepsis is a complex clinical syndrome that results from a harmful or damaging host response to infection. Sepsis ranks at the top 10 leading causes of death in United State. Incidence of sepsis increases every year. Sepsis releases inflammatory mediators and actives of the excess. There are a variety of cytokines that play a role in the inflammatory process, the most important, TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 as a proinflammatory cytokine and IL-10 as anti-inflammatory. Interleukin 10 plays a role in limiting and terminating the inflammatory response. Excessive IL-10 can cause immune system suppression and increased mortality. Interleukin 10 gene polymorphisms are known risks and outcomes associated with sepsis. Mutations in genes that encode interleukin 10 gene influence interleukin 10 gene transcription and interleukin-10 production resulting in increased levels of interleukin 10. Elevated levels of interleukin-10 is the cause that will lead to increased risk of sepsis and fatal sepsis output. This study aims to identify the promoter polymorphism -1082 A/G interleukin-10 gene in patients with sepsis in surgical wards and ICUs RSUP. Mohammad Hoesin Palembang.

Methods: This was a descriptive observational study with cross sectional sample of 48 patients with sepsis. Identification of -1082A/G polymorphism interleukin 10 gene was done by using ARMSPCR (*Amplification Refractory Mutation System*).

Results: The frequency of aged over 40 years patients as much as 54,17% and aged under 40 as much as 45,83%. The average age of patients is 41.02 years. The frequency of male were 62,5% and female 37,5%. The source of infections come from digestive tract as much as 45,8% and urogenital tract 22,9%, skin and soft tissue 12,5%, orthopedic 12,5% and thoracic 6,2%. Most samples came from the tribe of Palembang as much as 31,2%, Sekayu 18,7%, Komering 14,5%, Muara Enim 8,3%, Semendo (Latap) 6,2%, Ogan 6,2%, Lematan (Pagar Alam) 6,2%, Java 4,2%, Prabumulih and Lubuk Linggau 2,1%. The genotype AA was found as much as 58,3%, 37,5% AG genotype, and 4,2% genotype GG. Frequency of A alel is 77,08% and G alel is 22,92%.

Conclusion: The overview of wild-type genotype were more common in patients with sepsis who was treated at surgical ward and ICU RSUP. Mohammad Hoesin Palembang period January to May 2011 (58,3%).

Key words: sepsis, polymorphism, Interleukin 10

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kehadirat Allah SWT karena atas rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul "Identifikasi Polimorfisme Promoter -1082 A/G Gen Interleukin 10 (IL-10) di Bangsal Bedah dan ICU RSUP dr. Moh.Hoesin Palembang". Skripsi ini merupakan salah satu syarat guna memperoleh gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked).

Pada kesempatan ini penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada yang terhormat Dr. dr. H. Mgs. Irsan Saleh, M. Biomed selaku pembimbing I dan dr. H. Husni Samadin selaku pembimbing II yang telah membimbing, memberi masukan, kritik dan perbaikan dalam menyelesaikan skripsi ini, sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik dan tepat waktu. Ucapan terima kasih juga disampaikan kepada yang terhormat:

1. Dr. dr. Zulkarnain, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.
2. Dosen serta staf Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.
3. Dr. Oyon Istanbul Sp.B yang telah mengajari dan membantu penelitian dan memebri semangat untuk segera menyelesaikan penelitian ini.
4. Venny Patricia, S.Pd, M.Kes yang selalu mengajari dengan sabar dan membantu dalam penelitian ini.
5. Ayahanda (Drs. Zainal Abidin), Ibunda (Dra. Yessy Sridia Eka Putri), Adinda (Nurullah Agustya dan Rhadiathul Wahyuli) dan keluarga besar Ramalah Thaib tercinta yang selalu memberikan dukungan baik moril maupun materil yang tiada ternilai.

6. Ismail yang menjadi tempat menumpahkan segala keluh kesah dan selalu menemani serta memberikan motivasi agar selalu positif thinking dan tidak gampang menyerah.
7. Rekan-rekan satu tim skripsi (Aviandini Toga Putri,Fajriani Kurnia Rosdi, Syarifah Nurlaila, Annisa Nurhasana, Franz Sinatra Yoga, Rahman Setiawan, Surya Wijaya dan M. Dhani H.A) yang selalu membantu baik di dalam maupun di luar laboratorium.
8. Kak Riyantono Putra yang selalu ada saat perlu tempat untuk bercerita.
9. Teman-teman PDU 08 REG memberikan semangat untuk menyelesaikan skripsi ini.
10. Seluruh pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu yang telah banyak membantu menyelesaikan skripsi ini

Penulis menyadari bahwa masih banyak kekurangan dan kesalahan dalam skripsi ini. Hal ini disebabkan karena masih terbatasnya pengetahuan dan kemampuan penulis. Oleh karena itu, kritik dan saran yang membangun sangat diharapkan untuk kesempurnaan di masa yang akan datang.

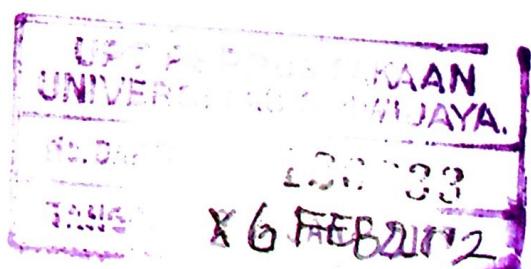
Akhirnya penulis berharap agar skripsi ini dapat bermanfaat dan berguna bagi kita semua serta dapat menjadi rujukan bagi penelitian-penelitian selanjutnya.

Palembang, Januari 2012

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
LEMBAR PERNYATAAN	iii
ABSTRAK	iv
ABSTRACT	v
KATA PENGANTAR.....	vi
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
 BAB I PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian.....	3
1.4. Manfaat Penelitian.....	3
 BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Sepsis	5
2.1.1. Definisi	5
2.1.2. Epidemiologi.....	6
2.1.3. Etiologi	7
2.1.4. Patogenesis	10
2.1.4.1. Sistem Imunitas	10
2.1.4.2. Respon Imun Terhadap Sepsis	11
2.1.4.3. Kegagalan Sistem Imun	15
2.1.4.4. Mekanisme Supresi Imun pada Sepsis Sebuah Pergeseran ke Sitokin Antiinflamasi	16
2.1.6. Tatalaksana	16
2.2. Interleukin 10	17
2.2.1. Struktur dan Fungsi	17
2.2.1. Pengaruh IL-10 pada Respon Imun.....	19
2.2.1.1. Pengaruh Terhadap Antigen Presenting Cells (APC)	19
2.2.1.2. Pengaruh Langsung Terhadap Sel T.....	19
2.3. Mutasi dan Polimorfisme Gen	20
2.3. Polimorfisme gen IL-10 pada sepsis.....	21



2.4. PCR (<i>Polymerase Chain Reaction</i>)	21
2.5. ARMSPCR	24
2.6. Elektroforesis Gel	24
2.7. Kerangka Teori	26
BAB III. METODE PENELITIAN	
3.1. Jenis Penelitian	27
3.2. Tempat dan Waktu Penelitian	27
3.3. Populasi dan Sampel	27
3.3.1. Populasi	27
3.3.2. Sampel dan Besar Sampel	27
3.3.3. Kriteria Inklusi	28
3.3.4. Kriteria Eksklusi	28
3.4. Variabel Penelitian	28
3.5. Definisi Operasional	29
3.6. Kerangka Operasional	32
3.7. Cara Pengumpulan Data	33
3.7.1. Pengambilan Darah	33
3.7.2. Isolasi DNA	33
A. Alat dan Bahan	33
B. Cara Kerja	33
3.7.3. Desain Primer yang Spesifik	34
3.7.4. <i>Polymerase Chain Reaction (PCR)</i>	35
3.7.5. Deteksi Produk PCR Dengan Elektroforesis Gel Agarose	36
3.7.7. Rencana Pengolahan dan Penyajian Data	37
3.8. Personalia Penelitian	37
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	
4.1. Karakteristik Sampel Penelitian	38
4.1.1. Distribusi Penderita Sepsis Berdasarkan Umur	38
4.1.2. Distribusi Penderita Sepsis Berdasarkan Jenis Kelamin	39
4.1.3. Distribusi Penderita Sepsis Berdasarkan Tempat Infeksi Primer	40
4.1.4. Distribusi Penderita Sepsis Berdasarkan Suku	41
4.2. Hasil Penelitian dan Pembahasan	41
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN	
5.1. Kesimpulan	45
5.2. Saran	45
DAFTAR PUSTAKA	46
LAMPIRAN	48
BIODATA	69

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Karakteristik Pasien Sepsis	7
2. Etiologi Sepsis.....	8
3. Pasangan primer yang digunakan untuk identifikasi polimorfisme gen IL-10 dan panjang primer	34
4. Distribusi sampel menurut umur	37
5. Distribusi sampel menurut jenis kelamin	38
6. Distribusi sampel menurut tempat infeksi primer	39
7. Distribusi sampel menurut suku	40
8. Distribusi genotip promoter gen IL-10	41
9. Distribusi genotip berdasarkan karakteristik sampel.....	41

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Respon inflamasi terhadap produk mikroba.....	12
2. Kaskade pengenalan LPS sampai terjadinya gejala.....	13
3. Efek sensitiasi LPS oleh sel	15
4. Struktur dimer interleukin 10.....	18
5. Skematik representative polimorfisme promoter gen IL-10.....	21
6. Tahapan reaksi PCR	23
7. Tahapan elektroforesis gel untuk makromolekul.....	25
8. Kerangka teori.....	26
9. Kerangka operasional	31
11. Kondisi PCR untuk amplifikasi gen <i>IL-10</i>	34
12. Contoh hasil visualisasi ARMSPCR	42

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Data Sampel Penelitian.....	48
2. Data Hasil Penelitian.....	50
3. Formulir Penelitian.....	62
4. Lembar Konsultasi Skripsi	64
5. Surat Izin Penelitian dari FK Unsri.....	65
6. Surat Izin Penelitian dari RSUP.Moh. Hoesin.....	66
7. Surat pernyataan bahwa penelitian selesai dari RSUP. Moh. Hoesin Palembang.....	67
8. Surat pernyataan bahwa penelitian selesai dari Laboratorium Mikrobiologi RSUP. Moh. Hoesin Palembang.....	68

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Sepsis merupakan sindrom klinis yang kompleks yang dihasilkan dari respon imunitas tubuh terhadap infeksi yang berbahaya dan merusak.¹ Menurut konsensus *American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine* (ACCP/SCCM 1992), sepsis didefinisikan sebagai respon inflamasi sistemik terhadap infeksi, yang memenuhi kriteria *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS) dengan kecurigaan adanya sumber infeksi atau terbukti positif dengan hasil kultur darah.²

Sepsis masuk dalam sepuluh besar penyebab kematian di Amerika Serikat dan menghabiskan biaya \$50.000 per pasien yang menghasilkan beban ekonomi yang berlebihan setiap tahunnya sekitar \$16 juta. Insidens sepsis terus meningkat dari 82.7 per 100.000 pasien pada tahun 1979 menjadi 240 per 100.000 pasien pada tahun 2000. Namun tingkat mortalitas menurun dari 27.8% menjadi 17.9%.³ Data epidemiologi sepsis di Indonesia masih sangat terbatas.

Respon inflamasi merupakan mekanisme pertahanan pejamu terhadap infeksi dan invasi mikroorganisme. Pada sepsis terjadi pelepasan dan aktivasi mediator inflamasi yang berlebih, yang mencakup sitokin yang bekerja lokal maupun sistemik, aktivasi netrofil, monosit, makrofag, sel endotel, trombosit dan sel lainnya, aktivasi kaskade protein plasma seperti komplemen, pelepasan proteinase dan mediator lipid, oksigen dan nitrogen radikal. Selain mediator proinflamasi, dilepaskan juga mediator antiinflamasi seperti sitokin antiinflamasi, reseptor sitokin terlarut, protein fase akut, inhibitor proteinase dan berbagai hormon.⁴

Pada sepsis berbagai sitokin ikut berperan dalam proses inflamasi, yang terpenting adalah TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 sebagai sitokin proinflamasi dan

IL-10 sebagai antiinflamasi. IL-10 yang berlebihan dapat menimbulkan penekanan sistem imunitas dan peningkatan angka kematian.⁵

Penelitian terbaru mengindikasikan genetik mempunyai pengaruh terhadap respon sepsis. Perbedaan latar belakang genetik menunjukkan perbedaan respon imun interindividual terhadap infeksi. Polimorfisme genetik pada IL-10 mempunyai peranan penting dalam sepsis. Pada interleukin-10 terdapat tiga bentuk polimorfisme (-1082A/G, -819C/T dan -592C/A) yang dilaporkan terlibat dalam kerentanan dan keluaran sepsis.⁶ Polimorfisme genetik adalah adanya 2 atau lebih alternatif atau varian gen yang ditemukan dalam frekuensi stabil dalam populasi. Jenis polimorfisme yang paling sering terjadi adalah *single-nucleotide polymorphism* (SNP), bisa berupa substitusi, delesi, ataupun penambahan sebuah nukleotid.⁷

Gen IL-10 terdiri terletak pada kromosom 1 pada 1q31-1q-32. IL-10 adalah sebuah anti-inflamasi yang poten. IL-10 merupakan inhibitor makrofag dan sel dendritic yang berperan dalam mengontrol reaksi imun nonspesifik dan imun selular. IL-10 diproduksi terutama oleh makrofag yang diaktifkan. Hal tersebut merupakan contoh *negative feedback regulator*.⁸

Penelitian Ling dkk (2010) pada populasi China menunjukkan bahwa alel promoter -1082A/G interleukin 10 berhubungan secara signifikan dengan kerentanan dan keluaran sepsis.⁹ Penelitian lain yang dilakukan oleh Gong dkk (2006) pada populasi Amerika Serikat menyimpulkan bahwa genotip -1082 GG berhubungan dengan penurunan tingkat keparahan kesakitan dan penurunan disfungsi organ serta penuruan angka mortalitas.¹⁰

Adanya kontroversi mengenai pengaruh polimorfisme gen IL-10 terhadap kerentanan dan keluaran sepsis membuat penelitian polimorfisme gen IL-10 ini masih perlu dilakukan. Sejauh ini penelitian mengenai polimorfisme gen IL-10 terhadap kejadian penderita sepsis di Indonesia khususnya pada etnis Melayu di Sumatera Selatan belum pernah dilakukan. Berdasarkan adanya kontroversi pengaruh polimorfisme gen IL-10 dan keterbatasan data tentang polimorfisme gen IL-10 di Indonesia maka penting dilakukan penelitian untuk mengidentifikasi

1.4.2. Manfaat Terapan

1. Memberikan informasi mengenai frekuensi alel gen -1082 gen Interleukin 10 pada penderita sepsis di bangsal bedah dan ICU RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.
2. Hasil penelitian ini dapat menjadi data awal tentang pola distribusi alel gen -1082 gen Interleukin 10 pada populasi Melayu di Indonesia. Diharapkan data ini dapat digunakan untuk penelitian lain yang dihubungkan dengan aktivitas interleukin 10.
3. Hasil penelitian ini dapat digunakan pada konseling bagi keluarga penderita sepsis agar dapat mengambil tindakan preventif untuk meminimalkan risiko terkena sepsis dan pada akhirnya menurunkan angka kematian akibat sepsis.

distribusi polimorfisme gen IL-10 posisi -1082 A/G pada penderita sepsis pada etnis Melayu di Rumah Sakit dr. Mohammad Hoesin Palembang Sumatera Selatan.

1.2. Rumusan Masalah

Setelah mempertimbangkan latar belakang penelitian di atas, maka dirumuskan masalah yang akan diteliti sebagai berikut:

Bagaimana pola distribusi polimorfisme promotor -1082 gen Interleukin 10 pada penderita sepsis di Bangsal Bedah dan ICU RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengidentifikasi polimorfisme promoter -1082 gen Interleukin 10 pada penderita sepsis di bangsal bedah dan ICU RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.

1.3.2. Tujuan Khusus:

1. Mengidentifikasi karakteristik penderita sepsis di bangsal bedah dan ICU RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.
2. Mengidentifikasi distribusi genotip gen interleukin-10 pada penderita sepsis di bangsal bedah dan ICU RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.
3. Mengidentifikasi alotip gen interleukin-10 pada penderita sepsis di bangsal bedah dan ICU RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

Memberi informasi teoritis tentang frekuensi genotip polimorfisme -1082 gen Interleukin 10 pada penderita sepsis bangsal bedah dan ICU di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.



DAFTAR PUSTAKA

1. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 2002 ; 420: 885-891.
2. Remick D.G. Biological Perspective Pathophysiology of Sepsis. *The American Journal of Pathology* 2007; Vol.170. No 5.
3. Angkasekwina N, Pinyo R, Visanu T. Epidemiology of Sepsis in Siriraj Hospital 2007. *J Med Assoc Thai* 2009; 92 (Suppl 2): S68-78
4. Widodo D, Pohan HT (editor). 2004. *Bunga rampai penyakit infeksi*. Jakarta; hal.54-88.
5. Stuber F, Klaschik S, Lehmann L.E, Schewe J.C, Weber S, Book M. Cytokine Promoter Polymorphisms in Severe Sepsis. *Clinical Infection Diseases* 2005; 41:S416-20
6. Nakada T, Hirasawa H, Oda S, Shiga H, Matsuda K, Nakamura M, Watanabe E, Abe R, Hatano M, Tokuhisa T. Influence of Toll-Like Receptor 4, CD 14, Tumor Necrosis Factor, and Interleukin 10 Gene Polymorphisms on Clinical Outcome in Japanese Critically Ill Patients. *Journal of Surgical Research* 2005; 129:322-328
7. Baratawidjaja, Karnen G. 2006. *Imunologi dasar edisi ke 7*. Jakarta: Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
8. Howell, W.M. Interleukin 10 Gene Polymorphisms and Cancer.
9. Spaska A Stanilova. Functional relevance of IL-10 promoter polymorphisms for sepsis development. *Critical Care* 2010; 14:119.
10. M.N. Gong, B.T. Thompson, P.L. Williams, W. Zhou, M.Z. Wang, L. Pothier and D.C. Christiani. Interleukin-10 polymorphism in position - 1082 and acute respiratory distress syndrome.
11. Guntur H, A. 2007. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam jilid III edisi IV*. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; hal 1840-1843.
12. Martin GS, Mannino DM, Faton S, Moss M. The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 trough 2000. *The New England Journal of Medicine*. 2003; 348: 1546-54
13. Wheeler AP, Bernard GR. Treating Patient With Severe Sepsis. *New England Journal of Medicine* 2004; 340:3 p207-214.
14. Aird WC. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Blood* 101.10 p 3765-3777,2003.
15. Hotchkiss RS, Karl IE. The Pathophysiology and Treatment of Sepsis. *N Eng J Med* 348;2 p 138-149, January 2003
16. American College of Chest physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Critical Care Medicine* 1992; 20:864-874.
17. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campign: guidelines for management of sepsis and septic shock. *Intensive Care Medicine* 2008; 34: 17-60.

18. IL-10 role in Infection Diseases, M. Kryworuchko, W. Xdavid Creery, dkk
19. K. Asadullah, W. Sterry and H. D. Volk. Interleukin-10 Therapy Review of a New Approach. *Pharmacological Reviews*. June 2003 Vol. 55 No. 2241-269.
20. Campbell N, Reece J, Mitchell L. *Biologi*. Jakarta : Penerbit Erlangga. Edisi kelima. 2002; 395-99.
21. Georgiana. Duta-Cornescu, Alexandra. Simon-Gruita, Nicoleta. Constantin, F. Stanciu, Michaela Dobre Dorina. Banica, rodica. Tduce, p. Cristea, veronica. Stoian. A comparative study of ARMS – PCR and RFLP – PCR as methods for rapid SNP identification.
22. Mira J.P, Carion A, Grall F, Delelaux C, Losser M.R, Heshmati F, Cheval C, Monchi M, Teboul J.L, Riche F, Leleu G, Arbibe L, Mignon A, Delpech M, Dhainaut J.F. Association of TNF2, a TNF α Promoter Polymorphism, With Septic Shock Susceptibility and Mortality. *JAMA*. August 1999 Vol. 282 No.6
23. Surbatovic M, Grujic K, Cikota B, et al. Polymorphisms of genes encoding tumor necrosis factor-alpha, interleukin-10, cluster of differentiation-14 and interleukin-1ra in critically ill patients. *Journal of Critical Care* 2010; 25:542.e1–542.e8
24. Angele MK, Frantz MC, Chaudry IH. Gender and sex hormones influence the response to trauma and sepsis—potential therapeutic approaches. *Clinics*. 2006;61(5):479-88.