

**IDENTIFIKASI POLIMORFISME PROMOTER -308 G/A GEN  
TUMOR NECROSIS FACTOR  $\alpha$  PADA PENDERITA SEPSIS  
DI RS. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**

**SKRIPSI**

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



**Disusun oleh:**

**Franz Sinatra Yoga**

**04081001071**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA  
2012**

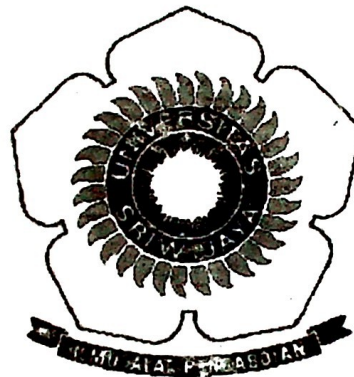


S  
616-0407  
Fra  
i

**IDENTIFIKASI POLIMORFISME PROMOTER -308 G/A GEN  
TUMOR NECROSIS FACTOR  $\alpha$  PADA PENDERITA SEPSIS  
DI RS. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**

**SKRIPSI**

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



**Disusun oleh:**

**Franz Sinatra Yoga**

**04081001071**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA  
2012**

HALAMAN PENGESAHAN

berjudul

**IDENTIFIKASI POLIMORFISME PROMOTER -308G/A GEN TUMOR  
NECROSIS FACTOR  $\alpha$  PADA PENDERITA SEPSIS DI RS.  
MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**

PALEMBANG

Oleh:  
**FRANZ SINATRA YOGA**  
**04081001071**

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



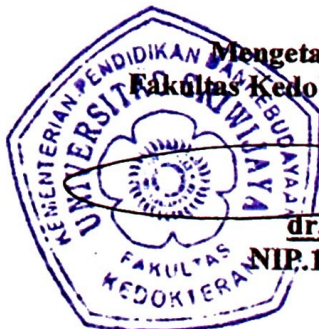
Pembimbing II  
Merangkap Penguji II

Sri Nita, S.Si, M.Si  
NIP. 19700716 199412 2 001




Penguji III

Prof. dr. H. Eddy M. Salim, Sp.PD-KAI  
NIP. 19500322 197703 1 001



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, 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 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 akademik atau sanksi lainnya sesuai dengan norma yang berlaku di perguruan tinggi ini.

Palembang, Januari 2012  
Yang membuat pernyataan

Franz Sinatra Yoga  
NIM. 04081001071



## ABSTRAK

### **Identifikasi Polimorfisme Promoter -308 G/A Gen Tumor Necrosis Factor $\alpha$ pada Penderita Sepsis di RS. Mohammad Hoesin Palembang**

(Franz Sinatra Yoga, Mahasiswa FK Unsri, 57 halaman, 2012)

**Latar Belakang dan Tujuan.** Sepsis adalah suatu kondisi yang ditandai oleh *systemic inflammatory respon syndrome* (SIRS) dan proses infeksi yang telah dikonfirmasi. Penelitian Harrison 2006 melaporkan adanya peningkatan persentase insiden sepsis dalam kurun waktu 1996-2004. Penelitian Angkasekwinai 2007 melaporkan bahwa mortalitas karena sepsis mencapai 34,3%. Upaya yang dapat dilakukan untuk mengatasi permasalahan kompleks tentang sepsis yaitu memahami patogenesis dari sepsis itu sendiri, salah satunya mengenai respon imunitas berlebihan yang disebabkan oleh polimorfisme. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk mengidentifikasi polimorfisme promoter -308 G/A gen tumor necrosis factor  $\alpha$  pada penderita Sepsis di RS. Mohammad Hoesin.

**Metode.** Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif terhadap 48 sampel penderita sepsis. Identifikasi polimorfisme promoter -308 G/A gen tumor necrosis factor  $\alpha$  ini dilakukan dengan teknik *Polimerase Chain Reaction* (PCR) dan *Restriction Fragment Length Polymorphism* (RFLP) menggunakan enzim *NcoI*.

**Hasil.** Genotip GA/AA (polimorfisme) 20,8 % dan Genotip GG (*wild type*) 79,2%. Berdasarkan sosiodemografi, frekuensi genotipe GA/AA (polimorfisme) terbesar pada rentang usia 21-30 (6,3%), mayoritas (12,5%) pada jenis kelamin laki-laki, lokasi infeksi primer utama pada traktus digestivus (8,3%), dan berasal dari Banyuasin (12,5%). Sebagian besar (62,5%) penderita sepsis adalah laki-laki, rentang usia 41-50 adalah rentang usia penderita sepsis terbanyak (22,9%), traktus digestivus (45,8%) merupakan lokasi infeksi primer tersering, dan mayoritas (31,2%) penderita sepsis berasal dari Palembang.

**Kesimpulan.** Pada penderita sepsis di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang yang dijadikan subjek penelitian, didapatkan hasil sebanyak 10 orang (20,8%) yang mengalami polimorfisme heterozigot dan homozigot (mutan). Sedangkan 38 orang lainnya (79,2%) tidak terbukti mengalami polimorfisme (*wild type*).

**Kata Kunci:** *Sepsis, Polimorfisme, Tumor Necrosis Factor  $\alpha$*

## ABSTRACT

### **Identification of Promoter Polymorphism -308 G/A Tumor Necrosis Factor $\alpha$ Gene in Patients With Sepsis in The Mohammad Hoesin Hospital Palembang**

*(Franz Sinatra Yoga, college student of Medical Faculty Sriwijaya University, 57 pages, 2012)*

**Background and Objectives.** Sepsis is a condition that characterized by a systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the infection process that has been confirmed. Harrison's study (2006) reported an increase in the percentage of sepsis in the period 1996-2004. Angkasekwina's study (2007) was reported that mortality due to sepsis reached 34.3%. The best way to solve the complex problem of sepsis is understanding the pathogenesis of sepsis, one of them by increasing understanding of the excessive immune response caused of polymorphism. Therefore, the study was conducted to identify the promoter polymorphism -308 G/A tumor necrosis factor  $\alpha$  Gene in Patients with Sepsis in the Mohammad Hoesin hospital.

**Method.** This research is a descriptive study of 48 samples from patients with sepsis. Identification of promoter polymorphisms -308 G/A tumor necrosis factor  $\alpha$  Gene is done with the technique of Polymerase Chain Reaction (PCR) and Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) using the NcoI enzyme.

**Results.** Genotypes GA/AA (polymorphism) 20.8% and GG genotypes (wild type) 79.2%. Based on sociodemographic, the largest frequency of genotypes GA / AA (polymorphism) in the age range 21-30 (6.3%), (12.5%) in the male sex, primary site of primary infection in the digestive tract (8.3 %), and derived from Banyuasin (12.5%). The majority (62.5%) patients with sepsis were male. Age range 41-50 is the most age sepsis patients (22.9%), digestive tract (45.8%) is the most common site of primary infection, and the majority (31.2%) patients with sepsis are from Palembang.

**Conclusion.** Patients with sepsis in RSUP. Mohammad Hoesin Palembang who's used as research subjects, showed as many as 10 people (20.8%) have heterozygous and homozygous (mutant) polymorphism. While 38 others (79.2%) are not shown to have polymorphisms (wild type).

**Keywords:** *Sepsis, Polymorphism, Tumor Necrosis Factor  $\alpha$*



## HALAMAN PERSEMBAHAN

Ucapan syukur dari hati saya yang terdalam saya sampaikan kepada Allah SWT atas segala karunia yang telah diberikan kepada saya, sehingga saya dapat berdiri tegar dan menyelesaikan skripsi saya yang berjudul “Identifikasi Polimorfisme Promoter -308 G/A Gen Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  pada Penderita Sepsis di RS. Mohammad Hoesin Palembang”. Sholawat dan salam tak lupa saya lantunkan bagi Rasulullah SAW, manusia terbaik yang pernah ada di dunia ini yang selalu menjadi sumber inspirasi saya untuk selalu menjadi lebih baik diberbagai hal.

Dalam kesempatan ini, saya sampaikan apresiasi kepada segenap pimpinan (Dekan, Pembantu Dekan 1, Pembantu Dekan 2, dan Pembantu Dekan 3) Fakultas Kedokteran Unsri atas segenap sarana dan prasarana yang telah bapak usahakan demi kemajuan fakultas ini.

Penghargaan yang tinggi saya sampaikan kepada Dr. dr. Mgs. Irsan Saleh, M.Biomed atas upaya Bapak memasyarakatkan penelitian biomolekular dikalangan mahasiswa dan kesediaan bapak membimbing saya dalam skripsi. Semoga semua hal yang bapak usahakan dan korbankan, baik waktu, tenaga, materi, serta ilmu yang dibagi kepada saya menjadi amal yang terus mengalir pahalanya. Saya berharap bapak senantiasa membimbing saya hingga kelak saya mampu menjadi peneliti yang baik.

Kepada Ibu Sri Nita, S.Si, M.Si, terima kasih atas segala bimbingan yang telah ibu berikan. Saya ingin mengucapkan terima kasih karena Ibu bersedia mendengarkan kegelisahan saya di detik-detik mendekati sidang proposal maupun skripsi dan atas nasehat yang Ibu berikan sehingga saya dapat lebih fokus untuk memberikan yang terbaik ketika presentasi. Semoga yang Ibu lakukan dibalas dengan limpahan ridho-Nya.

Ucapan terima kasih kepada Prof. dr. Eddy Mart Salim, SpPD-KAI yang telah menyempatkan hadir untuk menguji saya disela-sela agenda Bapak yang saya yakini

sangat padat. Terima kasih bapak telah meluangkan waktu untuk membaca skripsi saya, menyampaikan masukan, dan memberikan pertanyaan-pertanyaan “kejutan” yang sangat membantu saya dalam membangun dasar keilmuan tentang bidang yang saya teliti. Semoga Bapak senantiasa berkenan membimbing saya dikesempatan yang akan datang.

Untuk Ayah (Yusrizal, S.Pd) dan Mama (Evi Liana), yang sejak ananda dilahirkan tak henti-hentinya memberikan yang terbaik kepada ananda walau dalam keadaan apapun. Ananda rasa, bagaimanapun caranya, ananda tidak mampu membalas semua kebaikan yang telah Ayah dan Mama berikan. Senyuman Ayah dan Mama selalu menjadi motivasi terkuat ananda berjuang di sini. Besar harapan ananda untuk dapat menjadi anak yang menjadi sebab keselamatan dan kebaikan Ayah dan Mama di dunia dan akhirat. Ananda bersyukur punya orang tua seperti Ayah dan Mama.

Kepada adik-adikku yang sangat kusayangi (Shindy Arlina Claudya dan Winfinosa Habib Ariga), terima kasih telah menjadi penyemangat dan sumber inspirasi disaat Abangmu keletihan menyelesaikan skripsi ini. Besar harapan, abang dapat menjadi contoh yang baik bagi kalian sehingga kalian mampu menjadi sosok yang jauh lebih hebat dari Abang. Tak lupa terimakasih kepada seluruh keluarga besar saya, terkhusus Nenek dan Kakek dari pihak Ayah (yang telah almarhum) serta Nenek dan Kakek (Alm) dari pihak Mama.

Terima kasih sebesar-besarnya saya ucapkan kepada Aviandini Toga Putri yang telah banyak membantu menyelesaikan skripsi ini. Terima kasih kepada sahabat-sahabat terbaikku (Harry Syatria, Rahman Setiawan, Syarfiah Nurlaila, Zyska Novya Putri, Fajriani Kurnia Rosdi, Annisa Nurhasana, dan Richard TL Tobing) dan teman-teman penelitian PCR (Surya Wijaya, Desi Oktariana, M. Dani Hamid Arma, serta A. Putri), serta mbak Venny (Operator Lab. PCR) yang telah banyak membantu di dalam kegiatan intralaboratorium maupun ekstralaboratorium.

Tertuju kepada teman-teman angkatan 2008 reguler, ucapan maaf saya sampaikan atas keterbatasan dan kesalahan saya selama berinteraksi dengan kalian,



terkhusus dalam menjalani amanah ketua angkatan. Kepada seluruh mahasiswa FK Unsri, saya ucapkan permohonan maaf apabila selama kepemimpinan saya sebagai gubernur mahasiswa FK Unsri 2009-2010 terdapat kekurangan dan kesalahan. Kepada rekan-rekan sejawat mahasiswa kedokteran se-Indonesia, saya sampaikan juga permohonan maaf atas kekurangan saya ketika menjabat ketua kajian strategis ikatan senat mahasiswa kedokteran Indonesia (Kastrat ISMKI) tahun 2011 dan ketua majelis pertimbangan agung (MPA) ISMKI tahun 2012. Permohonan maaf juga saya sampaikan atas kekurangan saya sebagai konseptor “generasi arif, loyal, adaptif, dan unggul” (G.A.L.A.U). Tanpa teman-teman angkatan 2008 reguler, BEM FK Unsri, Kastrat ISMKI 2011, ISMKI generasi mandiri, G.A.L.A.U, dan MPA ISMKI 2012 mungkin saya tak pernah mampu menjadi seperti saat sekarang ini. Keberadaan teman-teman adalah anugerah dalam menyempurnakan karakter saya sebagai hambanya.

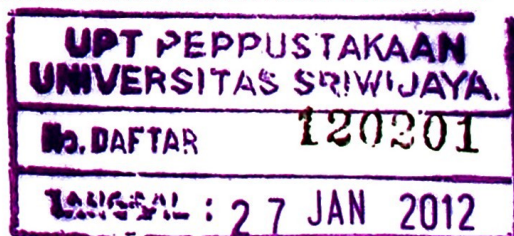
Akhir kata, saya ingin menyampaikan bahwa skripsi ini secara khusus didedikasikan untuk Kakek saya tercinta, Baharuddin ZA, yang baru saja (17 Januari 2012) berpulang pada Allah SWT. Do'a saya untuk kakek agar mendapat tempat yang indah disisi-Nya.

Palembang, 18 Januari 2012

Franz Sinatra Yoga

## DAFTAR ISI

Halaman Judul.....	i
Halaman Pengesahan.....	ii
Pernyataan.....	iii
Abstrak.....	iv
Halaman Persembahan.....	vi
Daftar Isi.....	ix
Daftar Gambar.....	xii
Daftar Tabel.....	xiii
Daftar Singkatan.....	xiv
<b>BAB I. PENDAHULUAN</b>	
I.1 Latar Belakang .....	1
I.2 Rumusan Masalah.....	3
I.3 Tujuan Penelitian.....	3
I.4 Manfaat Penelitian.....	3
<b>BAB II. TINJAUAN PUSTAKA</b>	
II.1 SEPSIS.....	4
II.1.1 Definisi Sepsis.....	4
II.1.2 Epidemiologi.....	5
II.1.3 Mikroba Penyebab Sepsis.....	6
II.1.4 Faktor Resiko .....	7
II.2 SISTEM IMUNITAS.....	7
II.2.1 Sistem Imun Nonspesifik.....	7
II.2.2 Sistem Imun Spesifik.....	9
II.3 PATOGENESIS.....	10
II.3.1 PAMPs dan DAMPs.....	10
II.3.2 PRR.....	11





II.3.4 Transduksi Sinyal Intraselular.....	13
II.3.5 Pelepasan Sitokin dan Efek yang Ditimbulkan.....	13
II.4 TUMOR NECROSIS FACTOR $\alpha$ .....	15
II.4.1 TNF $\alpha$ .....	15
II.4.2 Peranan TNF $\alpha$ .....	17
II.4.3 Polimorfisme.....	18
II.4.4 Polimorfisme TNF- $\alpha$ dan Pengaruhnya Pada Sepsis.....	18
II.5 KERANGKA TEORI.....	21
<b>BAB III. METODE PENELITIAN</b>	
III.1 Jenis Penelitian.....	22
III.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	22
III.3 Populasi dan Sampel Penelitian.....	22
III.4 Variabel Penelitian.....	23
III.5 Definisi Operasional.....	24
III.6 Kerangka Operasional.....	26
III.7 Teknik Pengumpulan Data.....	27
III.8 Cara Kerja Penelitian.....	27
III.9 Pengelolaan dan Penyajian Data.....	31
III.10 Personalia Penelitian.....	31
<b>BAB IV. HASIL PENELITIAN</b>	
IV.1 Karakteristik Sampel Penelitian.....	32
IV.1.1 Distribusi Frekuensi Subjek Penelitian menurut Usia.....	32
IV.1.2 Distribusi Frekuensi Subjek Penelitian menurut Jenis Kelamin.....	33
IV.1.3 Distribusi Frekuensi Subjek Penelitian menurut Lokasi Infeksi Primer.....	33
IV.1.4 Distribusi Frekuensi Subjek Penelitian menurut Suku.....	34
IV.2 Visualisasi Hasil Elektroforesis Promoter-308 Gen TNF $\alpha$ .....	35
<b>BAB V PEMBAHASAN</b>	

V.1 Distribusi Frekuensi Subjek Penelitian menurut Usia.....	39
V.2 Distribusi Frekuensi Subjek Penelitian menurut Jenis Kelamin.....	39
V.3 Distribusi Frekuensi Subjek Penelitian menurut Lokasi Infeksi Primer.	40
V.4 Distribusi Frekuensi Subjek Penelitian menurut Suku.....	41
V.5 Identifikasi Polimorfisme Promoter -308 Gen TNF $\alpha$ .....	42
V.6 Temuan Baru Pada Penelitian Ini.....	43
V.7 Keterbatasan Penelitian.....	44
<b>BAB VI. KESIMPULAN DAN SARAN</b>	
VI.1 Kesimpulan.....	45
VI.2 Saran.....	45
DAFTAR PUSTAKA.....	46
LAMPIRAN.....	50
BIODATA PENULIS.....	57

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Perubahan kriteria yang diusulkan dalam diagnosis sepsis.....	5
2. Patofisiologi sepsis.....	10
3. Respon imun spesifik terhadap tiap patogen dimediasi oleh <i>Pathogen-Associated Molecular Patterns</i> (PAMPs) dan <i>Pattern Recognition Receptor</i> (PRR).....	12
4. Respon inflamasi terhadap produk mikroba.....	13
5. Struktur TNF $\alpha$ .....	15
6. Posisi <i>Major Histocompatibility</i> (MHC) III diantara MHC kelas II dan MHC kelas I .....	16
7. Pemecahan mTNF $\alpha$ menjadi sTNF $\alpha$ oleh TACE.....	16
8. Regio genomik tempat variasi sekuens basa. Variasi pada promotor berimplikasi pada perubahan level ekspresi gen, UTR mengubah stabilitas mRNA, dan <i>coding region</i> mengubah sekuens asam amino.....	19
9. Polimorfisme pada TNF $\alpha$ .....	20
10. Kerangka teori.....	21
11. Kerangka operasional.....	26
12. Kondisi PCR.....	29
13. Amplikon hasil produk PCR gen TNF $\alpha$ -308 pada posisi 345 bp. ....	35
14. Hasil elektroforesis promoter-308 gen TNF $\alpha$ setelah direstriksi menggunakan enzim <i>NcoI</i> . ....	36



## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Sitokin proinflamasi dan sitokin antiinflamasi.....	14
2. Definisi operasional.....	24
3. Pasangan primer yang digunakan untuk identifikasi polimorfisme titik promoter-308 gen TNF $\alpha$ G/A.....	29
4. Kondisi PCR untuk masing-masing analisis.....	30
5. Distribusi usia subjek penelitian.....	32
6. Distribusi jenis kelamin subjek penelitian.....	33
7. Distribusi lokasi infeksi primer subjek penelitian.....	33
8. Distribusi suku subjek penelitian.....	34
9. Distribusi polimorfisme promoter-308 gen TNF $\alpha$ pada pasien sepsis.....	37
10. Distribusi genotipe berdasarkan karakteristik sosiodemografi.....	37
11. Polimorfisme promoter-308 gen TNF $\alpha$ pada berbagai penelitian.....	42

## DAFTAR SINGKATAN

TNF- $\alpha$	: <i>Tumor Necrosis Factor-<math>\alpha</math></i>
SIRS	: <i>Systemic Inflammatory Respon Syndrome</i>
ACCP/SCCM	: <i>American College of Chest Physicians dan Society of Critical Care Medicine</i>
PAMPs	: <i>Pathogen-Associated Molecular Patterns</i>
DAMP	: <i>Danger-Associated Molecular Patterns</i>
PRR	: <i>Pattern Recognition Receptor</i>
TLRs	: <i>Toll-Like Receptors</i>
NOD-LRR	: <i>Nucleotide-Oligomerization Domain Leucine-Rich Repeat</i>
TACE	: <i>TNF-<math>\alpha</math> Converting Enzim</i>
SNP	: <i>Single Nucleotide Polymorphism</i>
MHC	: <i>Major Histocompatibility Complex</i>
RFLP	: <i>Restriction Fragment Length Polymorfism</i>
EDTA	: <i>Ethylene Diamine Tetraacetic</i>
PCR	: <i>Polymerase Chain Reaction</i>

# BAB I

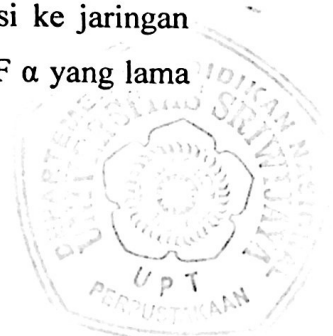
## PENDAHULUAN

### I.1 Latar Belakang

*The International Sepsis Definition Conferences 2001* mendefinisikan sepsis sebagai keberadaan infeksi yang disertai tanda dari sepsis, yaitu (1) gejala dan tanda umum sepsis, (2) reaksi inflamasi/ respon hematologi umum, (3) gangguan hemodinamik, dan (4) tanda disfungsi organ. Hingga saat ini, terdapat beberapa definisi terkait spektrum sepsis yaitu sepsis berat dan syok septik. Sepsis berat didefinisikan sebagai sepsis dengan disfungsi organ, sedangkan syok septik adalah sepsis berat dengan kegagalan sirkulasi akut yang ditandai adanya hipotensi arteri persisten tanpa sebab yang jelas.<sup>1</sup>

Angkasekwinai melakukan penelitian di rumah sakit Siriraj Thailand pada tanggal 1 februari hingga 31 juli 2007. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa terdapat 201 pasien (5,8%) didiagnosis sepsis dari total 3.451 pasien, dan 38,8% diantaranya berkembang menjadi syok septik. Dari 201 pasien, 69 pasien meninggal dalam 28 hari. Dari data penelitian diperkirakan mortalitas karena sepsis mencapai 34,3%.<sup>2,3</sup> Oleh sebab itu, praktisi kesehatan harus berupaya menurunkan morbiditas dan mortalitas pasien sepsis, salah satu caranya melalui peningkatan pemahaman mengenai patogenesis sepsis.

Patogenesis sepsis diawali oleh proses infeksi. Proses ini mengaktifkan sistem imunitas nonspesifik dan spesifik. Salah satu bentuk respon imunitas nonspesifik adalah pertahanan humoral yang dikelompokkan menjadi empat bagian, yaitu komplemen, protein fase akut, mediator asal fosfolipid, dan sitokin.<sup>4,5</sup> Salah satu sitokin yang berperan dalam patogenesis sepsis adalah TNF  $\alpha$ .<sup>6</sup> TNF  $\alpha$  merupakan sitokin proinflamasi yang berperan penting pada inflamasi akut. TNF  $\alpha$  meningkatkan peningkatan molekul adhesi pada endotel vaskular memungkinkan sel imun, neutrofil dan makrofag untuk bermigrasi ke jaringan yang mengalami infeksi atau cedera. Dilain sisi, waktu pajanan TNF  $\alpha$  yang lama





dan peningkatan produksi TNF  $\alpha$  yang berlebihan bahkan disebut dengan istilah badai sitokin dikaitkan dengan insiden sepsis.<sup>7</sup>

Sumber utama produksi TNF  $\alpha$  adalah makrofag.<sup>6</sup> Produksi TNF  $\alpha$  secara genetik diatur oleh gen TNF  $\alpha$ . Gen TNF  $\alpha$  terletak pada region *major histocompatibility complex* (MHC) kelas III yang merupakan region dengan heterozigositas tinggi dan kerap terjadi polimorfisme.<sup>8</sup> Polimorfisme adalah mutasi pada suatu gen dalam populasi dengan frekuensi lebih dari 1%. Variasi genetik pada sitokin paling banyak ditemui pada region promoter.<sup>7</sup> Polimorfisme pada region promoter berimplikasi pada perubahan level ekspresi gen yaitu ekspresi gen menjadi berlebihan atau dihambat.

Polimorfisme TNF  $\alpha$  dan kaitannya dengan insiden sepsis telah diteliti, seperti penelitian yang dilakukan oleh O'Keefe GE (2002) yang menunjukkan bahwa polimorfisme TNF  $\alpha$  berhubungan dengan kejadian sepsis.<sup>9</sup> Polimorfisme yang secara langsung mempengaruhi ekspresi TNF  $\alpha$ , yaitu perubahan alel G menjadi alel A terjadi pada posisi-308 promoter gen TNF  $\alpha$ . Diperkirakan polimorfisme ini yang meningkatkan resiko terjadinya sepsis, tingkat keparahan, dan perkembangan menjadi syok septik serta peningkatan resiko mortalitas dengan peningkatan produksi TNF  $\alpha$ .<sup>10</sup> Akan tetapi, tidak semua penelitian mengkonfirmasi penemuan tersebut. Beberapa penelitian lain salah satunya penelitian oleh Gordon (2004) yang menunjukkan bahwa polimorfisme TNF  $\alpha$  tidak berhubungan dengan kejadian sepsis.<sup>11</sup>

Penelitian mengenai polimorfisme gen promoter sitokin pada penderita sepsis dapat meningkatkan pemahaman genetika. Hal ini dapat menjelaskan variasi luas tentang respon individu terhadap infeksi terkait patogenesis sepsis yang masih menjadi pertanyaan praktisi kesehatan. Selain itu, pemahaman genetik menjanjikan sarana baru untuk mengevaluasi faktor predisposisi genetik, melakukan terapi dini yang lebih efektif pada penderita dengan resiko tinggi, serta mencegah penggunaan terapi yang berlebihan dan berefek samping tinggi serta mahal pada penderita sepsis dengan resiko rendah.

Hingga penelitian ini dilakukan, belum ada publikasi ilmiah yang lengkap mengenai hubungan polimorfisme promoter -308 G/A gen TNF  $\alpha$  di Indonesia

khususnya di provinsi Sumatera Selatan. Penelitian sebelumnya juga masih menunjukkan hasil, hubungan gen TNF  $\alpha$  dengan insiden sepsis, yang tidak konsisten. Berdasarkan hal tersebut, maka penelitian ini dilakukan untuk mengidentifikasi polimorfisme promotor -308 G/A gen TNF  $\alpha$  pada penderita sepsis di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.

## **I.2 Rumusan masalah**

Berdasarkan uraian sebelumnya, predisposisi genetik merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi respon inflamasi dan berkaitan erat dengan insiden sepsis. Hal ini dapat terjadi karena adanya polimorfisme pada sitokin sitokin proinflamasi, salah satunya promotor -308G/A gen TNF  $\alpha$ . Karena penelitian polimorfisme promotor -308 G/A gen TNF  $\alpha$  dan hubungannya dengan sepsis kerap menunjukkan hasil yang tidak konsisten serta data terkait hal tersebut di Indonesia khususnya Sumatera Selatan masih sangat kurang. Maka belum diketahui bagaimana gambaran polimorfisme promotor -308 G/A gen TNF  $\alpha$  pada penderita sepsis di RSUP dr.Mohammad Hoesin Palembang.

## **I.3 Tujuan Penelitian**

Melalui penelitian ini akan dilakukan identifikasi polimorfisme promotor -308 G/A gen TNF  $\alpha$  pada penderita sepsis di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.

## **I.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Manfaat Ilmiah**

Memberikan kontribusi ilmiah mengenai peran polimorfisme promotor -308 G/A gen TNF  $\alpha$  terhadap insiden sepsis yang terjadi di Sumatera Selatan.

### **1.4.2 Manfaat Terapan/ Klinis**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberi manfaat sebagai informasi tambahan tentang faktor resiko genetik terhadap kerentanan kejadian sepsis, sehingga dapat dilakukan usaha preventif, dan upaya penatalaksanaan dini yang lebih baik pada penderita sepsis dengan polimorfisme promotor -308 G/A gen TNF  $\alpha$ .

## DAFTAR PUSTAKA

1. Vincent, JL. Definition of Sepsis and Non-infectious SIRS. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KgaA. 2009 .
2. Nasikarn A, Pinyo R, Visanu T. Epidemiology of Sepsis in Siriraj Hospital 2007. *J Med Assoc Thai* 2009; 92: 68-78.
3. Katherine EH, Marc M. The Epidemiology of Sepsis. *Current Pharmaceutical Design* 2008; 14: 1833-1839.
4. Bratawidjaja K, Rengganis I. *Imunologi Dasar Edisi Ke Sembilan*. Jakarta: Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. 2010.
5. Nduka O, Parrillo J. The Pathophysiology of Septic Shock. *Crit Care Clin* 2009; 25: 677-702
6. Dinarello, Charles. Proinflammatory and Anti-inflammatory Cytokines as Mediators in the Pathogenesis of Septic Shock. *Chest* 1997; 112:321-329
7. Maqsood ME, Bashir MM. Genetic Diversity of Tumour Necrosis Factor: Implications on Cardiovascular Complications of Polymorphisms at Position -308 In The Promoter Region. *The Cardiology* 2005; 1 (3-4) : 179 -188
8. Elahi MM, Asotra K, Matata BM. Tumor necrosis factor alpha -308 gene locus promoter polymorphism: An analysis of association with health and disease. *Biochimica et Biophysica Acta* 2009; 1792: 163-172.
9. O'Keefe GE, Hybki DL, Munford RS. The G-A single nucleotide polymorphism at the -308 position in the tumor necrosis factor-alpha promoter increases the risk for severe sepsis after trauma. *J Trauma* 2002; 52: 817-825
10. Surbatovic M, Grujic K, Cikota B, Jevtic B. 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



11. Gordon AC, Lagan AI, Aganna E. TNF and TNFR polymorphism in severe sepsis and septic shock : a prospective multicentre study. *Genes and Immunity* 2004; 5: 631-640
12. Fan Y. Integrated Analysis of Multiple Sepsis Models: A dissertation submitted to The University of Manchester for the degree of MSc in the Faculty of Engineering and Physical Sciences 2007.
13. Goyal M, Gaiesky DF. Sepsis Management 2010: *Emergency Medicine Report* 2010; 21: 301-315.
14. 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.
15. Harrison DA, Welch CA, and Eddleston JM. The epidemiology of severe sepsis in England, Wales and Northern Ireland, 1996 to 2004: secondary analysis of a high quality clinical database, the ICNARC Case Mix Programme Database. *Critical Care* 2006; 10: 1-10.
16. Greg SM, David MM, Stephanie E, Marc M. The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000. *n engl j med* 2003; 348 (16) :1546-1554
17. Ismail C, Steven MO. Molecular biology of inflammation and sepsis: A primer. *Crit Care Med* 2009; 37 (1): 291-304
18. Jean BE. Cellular Mechanisms in Sepsis. *Journal of Intensive Care Medicine* 2007; 22(2)
19. Lin E, Calvano SE, Lowry SF. Systemic respon to injury and metabolik suport. In Schwartz,<sup>s</sup> *Principles of Surgery* 2010, 9<sup>th</sup> ed. The McGraw-Hill Companies, Inc : 3-41.
20. Wei G, Jianxin J. Genetic Polymorphisms and Posttraumatic Complications. *Comparative and Functional Genomics* 2010.
21. Mary K, Dahmer, Adrienne R, Sally V, Michael W, Quasney. Genetic polymorphisms in sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6: 61-73

22. Knight, J. Polymorphisms in Tumor Necrosis Factor and Other Cytokines As Risks for Infectious Diseases and the Septic Syndrome. *Current Infectious Disease Reports* 2001; 3: 427-439.
23. Stübner F, Klaschik S, Lehmann LE, Jens. Cytokine Promoter Polymorphisms in Severe Sepsis. *CID* 2005; 41: 416-420.
24. Katarzyna BK. Polymorphisms within the genes encoding TNF- $\alpha$  and TNF- $\beta$  associate with the incidence of post-transplant complications in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants. *Arch Immunol Ther Exp* 2004; 52: 240-249.
25. Mira JP, Cariou A, Grall F. Association of TNF2, a TNF-alpha promoter polymorphism, with septic shock susceptibility and mortality: a multicenter study. *JAMA* 1999; 282: 561-568.
26. Cheryl L. Holmes, James AR, Keith RW. Genetic Polymorphisms in Sepsis and Septic Shock: Role in Prognosis and Potential for Therapy. *Chest* 2003; 124:1103-1115.
27. Annane D, Aegerter P, Jars-Guinestre MC, Guidet B. Current Epidemiology of Septic Shock. *American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine* 2003; 168: 165-172
28. Engerl C, Brunkhorst FM, Bone HG, Brunkhorst R, Gerlach H, Grond S, *et al.* Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med* 2007; 33:606-618
29. Schroöder J, Kahlke V, Staubach KH, Zabel P, Stübner F. Gender Differences in Human Sepsis. *ARCH SURG* 1998; 133: 1201-1205
30. Finfer S, Bellomo R, Lipman J, French C, Dobb G, Myburgh J. Adult-population incidence of severe sepsis in Australian and New Zealand intensive care units. *Intens Care Med* 2004; 30(4): 589-96.
31. Alvarez CF, Farinas MC, Mazarrasa CF. Analysis of risk faktor for nosocomial sepsis in surgical patients. *British Journal of surgery* 2000; 87: 1076-1081.
32. Tang GJ, Huang SL, Yien HW. Tumor necrosis factor gene polymorphism and septic shock in surgical infection. *Crit Care Med* 2000; 28: 2733-2736.

33. Nakada T, Hirasawa H, Oda S. Influence of Toll-Like Receptor 4, CD14, Tumor necrosis factor, and interleukine-10 gene polymorphisms on clinical outcome in japanese critically ill patients. *Journal of Surgical Research* 2005; 129: 322–328.
34. Shimada T, Oda S, Sadahiro T. Outcome prediction in sepsis combined use of genetic polymorphisms – A study in Japanese population. *Cytokine* 2011; 30: 1-6.