

**IDENTIFIKASI POLIMORFISME PROMOTER G11367C GEN  
TLR-4 PADA PENDERITA SEPSIS DENGAN BAKTERI GRAM  
NEGATIF DI BAGIAN PENYAKIT DALAM RUMAH SAKIT  
DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**

S.Ked  
2012

**SKRIPSI**

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



Oleh :

**SYARIFAH NURLAILA**

**04081001050**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA  
2012**

S.  
579.307  
8ya  
1  
2012

**IDENTIFIKASI POLIMORFISME PROMOTER G11367C GEN  
TLR-4 PADA PENDERITA SEPSIS DENGAN BAKTERI GRAM  
NEGATIF DI BAGIAN PENYAKIT DALAM RUMAH SAKIT  
DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**

**SKRIPSI**

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



Oleh :  
**SYARIFAH NURLAILA**  
04081001050

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA  
2012**

HALAMAN PENGESAHAN

**IDENTIFIKASI POLIMORFISME PROMOTER G11367C GEN  
TLR-4 PADA PENDERITA SEPSIS DENGAN BAKTERI GRAM  
NEGATIF DI BAGIAN PENYAKIT DALAM RUMAH SAKIT  
DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**

Oleh:  
**SYARIFAH NURLAILA**  
04081001050

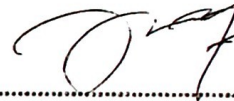
SKRIPSI

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



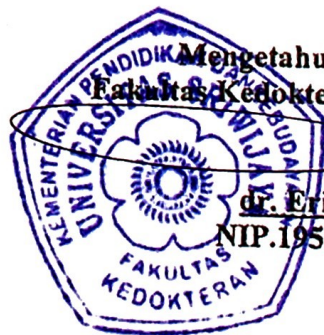
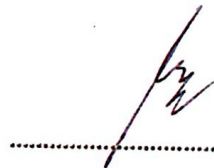
Pembimbing II  
Merangkap Penguji II

dr. Triwani, M.kes  
NIP. 19540314 198303 2 002



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



## #ALAMAN PERSEMBAHAN

Ibu..

Dalam lelah kau rangkai kata bijak untukku  
Mengurai senyum di setiap perjalananku  
Mendera doa di setiap detik nafasku  
kau berlian dihatiku  
Derai air matamu menguntai sebuah harap  
Di setiap sholat malammu  
Berharap aku menjadi mutiara terindahmu,  
Ayah..

lemah tubuhmu adalah sumber semangatku  
Kemarahanmu adalah jiwaku  
Keras suaramu memberiku kekuatan  
Petuahmu adalah jalan lurusku,

Ibu...ayahh,,

inginku menjadi sebuah impian untukmu  
Membopong semua mimpimu dalam pundakku,,  
Ridhomu adalah keberhasilanku,  
Peluk sayangku yang selalu merindukanmu...

## 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

Syarifah Nurlaila

04081001050

\*Coret yang tidak perlu

# IDENTIFIKASI POLIMORFISME PROMOTER G11367C GEN TLR-4 PADA PENDERITA SEPSIS DENGAN BAKTERI GRAM NEGATIF DI BAGIAN PENYAKIT DALAM RUMAH SAKIT DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

(Syarifah Nurlaila, 70 halaman, Januari 2012)  
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

## Abstrak

**Latar Belakang:** Sepsis adalah respon inflamasi sistemik terhadap infeksi yang kompleks dan berhubungan dengan angka kematian yang tinggi. Angka kematian meningkat sesuai beratnya sepsis (20-60%). Beberapa agen infeksi yang dapat menyerang manusia dan mengawali proses sepsis, yaitu virus, bakteri gram negatif dan bakteri gram positif, jamur, parasit dan virus. Penyebab dari sepsis terbesar adalah bakteri gram negatif dengan presentase 60-70%, dengan menghasilkan LPS yaitu membran terluar dari bakteri gram negatif yang menstimuli peradangan jaringan, demam dan syok pada penderita yang terinfeksi, sehingga berperan terhadap terjadinya sepsis. Respon tersebut diperantarai oleh makrofag yang mengekspresikan suatu *pattern recognition reseptor (PRR)*, diantaranya adalah *Toll-like receptor (TLR)*. Pada manusia terdapat lebih 9 jenis TLR fungsional. TLR4 merupakan faktor penting pada respon *innate* terhadap PAMP LPS dari bakteri gram negatif sebagai reseptor sinyal transduksi. Beberapa penelitian dilaporkan variasi gen TLR4 memiliki hubungan dengan kerentanan terhadap penyakit infeksi maupun non-infeksi. Polimorfisme yang sering ditemui pada populasi di Asia yaitu polimorfisme TLR4/G11367C, dan diduga berhubungan dengan sistem imun terhadap LPS. Hal ini juga dapat meningkatkan keparahan sepsis dan *multiple organ failure*. Sedangkan di Indonesia, khususnya di RSMH Palembang belum ada data publikasi mengenai identifikasi polimorfisme TLR4/G11367C.

**Tujuan:** mengidentifikasi polimorfisme promoter G11367C gen *TLR-4* pada pasien Sepsis dengan Bakteri Gram Negatif di Bagian Penyakit Dalam di RS dr. Mohammad Hoesin Palembang

**Metode:** Jenis penelitian ini adalah observasional berupa studi deskriptif pada penderita sepsis dengan bakteri gram negatif menggunakan teknik ARMS PCR.

**Hasil:** Genotip GG (*homozygote wild type*) ditemukan pada semua sampel, genotip GC (*heterozygote mutant type*), hanya terdapat pada satu sampel, karena ditemukan gambaran pita dari alel G dan C pada sampel yang sama, sedangkan genotip *homozygote mutant type (CC)* tidak ditemukan.

**Kesimpulan:** Ditemukan adanya polimorfisme promoter G11367C gen *TLR-4* yaitu satu dari enam jumlah sampel berupa *heterozygote mutant type (GC)*.

**Kata kunci:** Sepsis, Bakteri Gram Negatif, Polimorfisme, *TLR-4*

**IDENTIFIKASI POLIMORFISME PROMOTER G11367C GEN  
TLR-4 PADA PENDERITA SEPSIS DENGAN BAKTERI GRAM  
NEGATIF DI BAGIAN PENYAKIT DALAM RUMAH SAKIT  
DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**

*(Syarifah Nurlaila, 70 pages, January 2012)  
Faculty of Medicine Sriwijaya University*

**Abstract**

***Background:** Sepsis is a systemic inflammatory response to infection is complex and associated with high mortality. The death rate increases with severity of sepsis (20-60%). Several infections agents that can infect humans and initiate the process of sepsis, there are viruses, gram begative bacteria and gram positive bacteria, fungi, and parasites. The biggest us the cause of sepsis with gram-negative bacteria with the percentage of 60-70%, with the result that LPS outer membrane og gram-negative bacteria that simulate tissue inflamation, fever and shock in patients who are infected, thus contributing to the occurrence of sepsis. Respone is mediated by macrophages that express a pattern recognition receptor (PRR), including the Toll-Like Receptor (TLR). In human there are over 9 types of functional TLR. TLR4 is an important factor in the innate respone to PAMP LPS from gram-negative bacteria as a receptor signal transduction. Several studies have reported TLR4 gene variation linked to susceptibilty to infectious diseases and non-infectious. Polymorphism is commonly observed in populations in Asia that TLR4/G11367C polymorphism, and allegedly associated with the immune system to-LPS. It also can increase the severity of sepsis and multiple organ failure. While in Indonesia especialy in RSMH Palembang has been no publication of data on the identification of polumorphisms TLR4/G11367C.*

***Objective:** Identified polymorphisms promoter G11367C gene TLR-4 in patients Sepsis with Gram-Negative in Hospital Depatment of Internal Medicine Mohammad Hoesin Palembang.*

***Method:** This was a descriptive study with type of observasional in 6 patients sepsis with Gram-Negative Bacteria and was done by using ARMS PCR Technique.*

***Result:** GG genotype (homozygote wild type) was found in all samples, GC genotype (heterezigote mutant type) present only in one sample, because it found the picture of alleles G and alleles C on the same sample, and CC genotype (homozygote mutant type) was not found.*

***Conclusion:** polymorphisms promoter of the G1367C TLR-4 gene is one of six the number of samples in the form of heterezygite mutant type (GC).*

***Keyword:** Sepsis, Gram-negative Bacteria, Polymorphisms, Toll\_like Receptor-4 (TLR4).*

## KATA PENGANTAR

### *Bismillahirrahmanirrahim*

Syukur Alhamdulillah penulis panjatkan ke hadirat Illahi Robbi yang telah melimpahkan rahmat, petunjuk dan karunia-Nya, sehingga penulis mendapatkan kesempatan untuk mengikuti pendidikan S1 di Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.

Rasa Bangga dan bahagia setelah penulis mampu menyelesaikan penyusunan dan penulisan skripsi yang berjudul “ *identifikasi polimorfisme promotor G11367C gen TLR4 pada penderita sepsis dengan bakteri gram negatif di bagian penyakit dalam RSMH Palembang*” yang merupakan salah satu syarat akhir dalam menyelesaikan pendidikan untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.

Ucapan terima kasih kepada yang terhormat Dr. dr. H. Mgs. Irsan Saleh, M. Biomed selaku pembimbing I dan dr. Triwani, M. Kes selaku pembimbing II serta dr. Harun Hudari, Sp.PD selaku penguji yang telah membimbing, memberi masukan, kritik, perbaikan, dan bahkan menemani dalam menyelesaikan skripsi ini, sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik dan tepat waktu.

Ucapan terimakasih juga kepada Orang tua tercinta Ayahanda (Said Rajab), Ibunda (Nurmala), dan Kakanda tersayang (Said Zainal Abidin, Said Rahmanuddin) serta Adinda (Ina Marlina, Cut Inayatul Husna) seluruh keluarga besar yang selalu memberikan dukungan baik moril maupun materil yang tiada ternilai, kasih sayang dan nasihat yang berharga dan sumber semangatku. Penulis juga menyampaikan ucapan terimakasih kepada rekan-rekan satu tim skripsi (Zyska, Fajriani, Toga, Franz, Icha, Rahman, Surya dan Dhani) yang selalu membantu dan memberi semangat. Teman-teman PDU 08 dengan beraneka ragam sifat, tingkah, dan pola yang tidak dapat disebutkan satu persatu, tetapi semangat dari teman-teman akan terus terukir dalam sanubari ini.

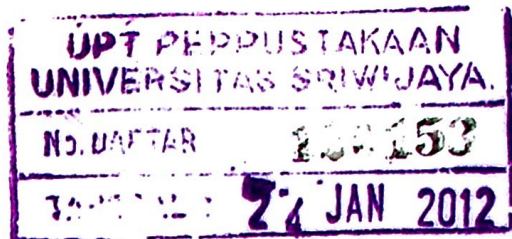
Penulis menyadari bahwa masih banyak kekurangan dan kesalahan dalam skripsi ini. Hal ini disebabkan karena masih terbatasnya pengetahuan dan kemampuan penulis. Oleh karena itu, kritik dan saran yang membangun sangat diharapkan untuk kesempurnaan di masa yang akan datang.

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
HALAMAN PERSETUJUAN .....	iii
LEMBAR PERNYATAAN .....	iv
ABSTRAK .....	v
ABSTRACT .....	vi
KATA PENGANTAR.....	vii
DAFTAR ISI .....	viii
DAFTAR TABEL .....	x
DAFTAR GAMBAR .....	xi
DAFTAR LAMPIRAN .....	xii
<b>BAB I PENDAHULUAN</b>	
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	3
1.3. Tujuan Penelitian .....	3
1.4. Manfaat Penelitian .....	3
<b>BAB II. TINJAUAN PUSTAKA</b>	
2.1. Sepsis .....	5
2.1.1. Definisi Sepsis.....	5
2.1.2. Etiologi Sepsis.....	7
2.1.3. Sistem Imunitas.....	8
2.1.3.1 Sistem Imun <i>Innate/Nonspesifik/Bawaan</i> .....	8
2.1.3.2 Sistem Imun <i>Acquires/Spesifik/Didapat</i> .....	8
2.1.3.3 Fungsi Sistem Imun .....	9
2.1.4. Respon Imunitas Terhadap Infeksi .....	9
2.2. Patofisiologi Sepsis.....	10
2.2.1. Protein C Teraktivasi .....	12
2.2.2. Kegagalan Sistem Imun .....	13
2.2.3. Koagulasi dan Inflamasi.....	13
2.2.4. Disfungsi Endotel dan Mikroepitel .....	14
2.2.5. Disfungsi Mitokondria .....	14
2.2.8. Apoptosis .....	14
2.2.9. Mekanisme Gagal Organ .....	15
2.3. Toll-Like Receptor (TLR).....	17
2.3.1. Jalur Sinyal TLR .....	17
2.4. Mutasi-Polimorfisme Gen TLR-4 (C11367) .....	23
2.5. <i>Polimerase Chain Reaction (PCR)</i> .....	24
2.5. <i>The Amplification Refractory Mutation System Polimorfisme Chain Reaction (ARMS PCR)</i> .....	26
2.6. Elektroforesis Gel .....	26
2.7. Kerangka Teori .....	28

<b>BAB III. METODE PENELITIAN</b>	
3.1. Jenis Penelitian .....	29
3.2. Tempat dan Waktu Penelitian.....	29
3.3. Populasi dan Sampel .....	29
3.3.1. Populasi .....	29
3.3.2. Sampel.....	29
3.4. Kriteria Pemilihan Sampel.....	29
3.4.1. Kriteria Inklusi .....	29
3.4.1. Kriteria Eksklusi .....	30
3.5. Variabel Penelitian.....	30
3.5. Definisi Operasional .....	30
3.6. Kerangka Operasional.....	32
3.7. Metode Pengumpulan Data.....	33
3.7.1. Pengambilan Darah .....	33
3.7.2. Prosedur Pengambilan Sampel Darah.....	33
3.7.3. Isolasi DNA.....	33
3.7.3.1 Alat dan Bahan .....	33
3.7.3.2 Cara Kerja .....	33
3.7.4. <i>Polymerase Chain Reaction</i> (PCR).....	34
3.7.5. Deteksi Produk PCR Dengan Elektroforesis Gel Agarose .....	38
3.8. Analisis Data.....	38
3.9. Personalia Penelitian.....	38
<b>BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN</b>	
4.1. Tehnik Penelitian .....	39
4.2. Gambaran Umum Subjek Penelitian.....	40
4.3. Lokasi Infeksi Primer.....	42
4.4. Gambaran Elektroforesis Polimorfisme Nukleotida G11367C Gen TLR-4 pada Penderita Sepsis dengan Bakteri Gram Negatif .....	42
4.5. Identifikasi Polimorfisme 11367 G>C Gen TLR-4 pada Penderita Sepsis dengan Bakteri Gram Negatif .....	44
4.6. Keterbatasan Penelitian .....	46
<b>BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN</b>	
5.1. Kesimpulan .....	47
5.2. Saran .....	47
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	48
<b>LAMPIRAN</b> .....	50
<b>BIODATA</b> .....	66

## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Defenisi Sepsis, SIRS dan MODS .....	6
2. <i>Toll-like receptor</i> & ligan-ligan yang dikenalnya .....	20
3. Pasangan primer yang digunakan untuk identifikasi polimorfisme G11367C primer dan banyak produk PCR yang dihasilkan .....	36
4. Kondisi PCR untuk amplifikasi gen TLR4/G11367C polimorfisme .....	37
5. Data Pasien yang terlibat dalam Penelitian .....	40

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Respon inflamasi terhadap produk mikroba .....	10
2. Aktivasi makrofag oleh endotoksin dan protein-protein lain.....	12
3. Patogenesis terjadinya syok dan gagal organ pada sepsis.....	16
4. <i>Toll-like receptor</i> (TLR). .....	18
5. TLRs dan Ligan lainnya.....	20
6. Kompleks LPS-LBP-MD2-CD14 Dengan TLR-4.....	21
7. Jalur sinyal TLR-4 melalui MyD88 & TRIF- <i>dependent</i> .....	23
8. Tahapan Reaksi PCR .....	26
9. Tahapan elektroforesis gel untuk makromolekul.....	27
10. Kerangka teori.....	28
11. Kerangka Operasional.....	32
12. Kondisi PCR untuk amplifikasi gen TLR4/G11367C .....	37
13. Gambaran produk hasil PCR.....	43

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Surat Pernyataan Persetujuan Penelitian.....	50
2. Lembar Informed Consent .....	51
3. Alat-Alat Penelitian.....	52
4. Surat Izin Pengambilan Data dari FK Unsri .....	56
5. Surat Izin Pengambilan Data.....	57
6. Surat Pernyataan telah Melakukan Penelitian.....	60
7. Lembar Konsultasi Proposal .....	61
8. Halaman Pengesahan Proposal .....	63
9. Lembar Konsultasi Skripsi.....	64
10. Halaman Pengesahan Skripsi.....	65

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Sepsis adalah respon inflamasi sistemik terhadap infeksi, yang memenuhi kriteria *systemic inflammatory respon syndrome* (SIRS) dengan kecurigaan adanya sumber infeksi atau terbukti positif dengan hasil kultur darah (sesuai konsensus *American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine-ACCP/SCCM* 1992).<sup>1,2</sup>

Sepsis merupakan kelainan yang kompleks dan berhubungan dengan angka kematian yang tinggi. Angka kematian meningkat sesuai beratnya sepsis (20-60%).<sup>3,4</sup> Pada pasien yang sakit berat merupakan salah satu penyebab kematian utama dengan *mortality rate* berkisar antara 25% sampai 80%, atau kurang lebih sejumlah 500 pasien mati setiap hari.<sup>5</sup> Penelitian yang dilakukan oleh (*Martin et al* ;2003) menemukan jumlah pasien sepsis kurang lebih sebesar 1,3% dari total pasien rawat inap di Amerika Serikat.<sup>6</sup> Sepsis lebih sering terjadi pada pasien laki-laki dibandingkan wanita. Sepsis banyak menyerang diusia 60 tahun, rata-rata pada usia 67 tahun dengan rentang usia 56-76 tahun.

Sepsis merupakan aktivator poten dalam merespon imunitas host, reaksi inflamasi dan respon koagulasi. Secara umum mekanisme pada setiap orang hampir sama, tetapi terdapat perbedaan penting pada keadaan imunitas, inflamasi dan koagulasi sebagai respon terhadap infeksi pada setiap individu.<sup>3</sup>

Respon imun terhadap patogen bergantung pada komponen sistem imun *innate* (bawaan) dan *adaptive* (didapat). Respon *innate* terutama diperantarai oleh neutrofil dan monosit atau makrofag, yang mengekspresikan suatu *pattern recognition reseptor (PRR)*, diantaranya adalah *Toll-like receptor (TLR)*. TLR akan berikatan dengan suatu ligan *pathogen associated molecular pattern (PAMP)*, dan akan memicu jalur sinyal yang memacu inflamasi terhadap infeksi yang akhirnya akan menghasilkan mediator-mediator pro-inflamasi dan anti-inflamasi.<sup>9</sup>

Pada manusia terdapat lebih 9 jenis TLR fungsional.<sup>13</sup> TLR2, TLR4 dan TLR9 telah diteliti berperan penting dalam perjalanan penyakit dan pengobatan sepsis.<sup>14</sup> TLR4 merupakan faktor penting pada respon *innate* terhadap PAMP lipolisakarida (LPS) dari bakteri gram negatif sebagai reseptor sinyal transduksi.<sup>14</sup> Mutasi pada reseptor ini pada hewan percobaan dapat mengakibatkan kematian pada sepsis yang berhubungan dengan mutasi pada gen TLR4. Gen ini juga ditemukan pada manusia sehingga kemungkinan kerentanan terhadap infeksi dan sepsis akan dapat dialami pasien yang memiliki ciri genetik ini.<sup>27</sup>

Polimorfisme adalah suatu istilah yang digunakan untuk menunjukkan adanya bentuk yang berbeda dari struktur dasar yang sama. Polimorfisme merupakan perubahan atau mutasi pada gen yang tidak menimbulkan perubahan struktur protein melainkan hanya mengakibatkan variasi pada fungsi protein dalam populasi dengan frekuensi lebih dari 1%. Polimorfisme juga merupakan variasi materi genetik (DNA/RNA) pada populasi yang belum mempunyai arah, belum diketahuinya alel normal dan belum diketahui juga alel mana yang terlebih dahulu exist di populasi tersebut. Dikatakan polimorfisme karena baik alel *wild type* (normal) maupun alel mutan semuanya dijumpai dalam suatu populasi sehat maupun yang sakit..<sup>21</sup>

Bentuk paling sederhana dari polimorfisme adalah *Single Nucleotide Polymorphism* (SNPs), yaitu polimorfisme pada susunan rantai tunggal DNA yang dapat terjadi pada berbagai lokasi suatu promotor baik fungsional (*ekson*) maupun non-fungsional (*intron*). Dampak polimorfisme yang terjadi dapat mempengaruhi proses metabolisme tubuh yang mengakibatkan kerentanan suatu populasi terhadap penyakit.<sup>28</sup> Polimorfisme yang terjadi akan terus diturunkan. Pada etnis tertentu dengan kesamaan ras dan budayanya memiliki polimorfisme yang berbeda dengan etnis yang lain.

Pada manusia banyak penelitian yang menunjukkan bahwa variasi gen TLR4 memiliki hubungan dengan kerentanan terhadap penyakit infeksi maupun non-infeksi. Lebih dari 200 *Single Nucleotide Polymorphisms* (SNPs) telah ditemukan pada TLR4.<sup>14</sup> Beberapa polimorfisme yang sering ditemui pada populasi di Asia yaitu polimorfisme *TLR4/G11367C*, dan hal ini diduga

berhubungan dengan sistem imun terhadap LPS. (Zhao Xia; 2007) menyatakan bahwa 14,3% bangsa Cina memiliki alel minor ini. Penelitian ini menemukan bahwa polimorfisme *TLR4/G11367C* dapat menjadi faktor yang harus diperhitungkan dalam hubungannya dengan imunitas terhadap LPS.<sup>15</sup>

Hingga saat ini belum ada data publikasi mengenai identifikasi polimorfisme TLR4 pada kasus-kasus terjadinya sepsis di Indonesia, terutama di RS dr. Mohammad Hoesin Palembang. Oleh sebab itu, perlu dilakukannya penelitian mengenai “*Identifikasi Polimorfisme Promoter G11367C Gen Toll-Like Reseptor-4 (TLR-4) pada Penderita Sepsis di RS dr. Mohammad Hoesin Palembang*”.

## **1.2. Rumusan Masalah**

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

Bagaimana gambaran polimorfisme *promoter G11367C* gen *TLR-4* pada pasien Sepsis dengan Bakteri Gram Negatif Bagian Penyakit Dalam di RS dr. Mohammad Hoesin Palembang ?

## **1.3. Tujuan Penelitian**

Untuk menentukan pola distribusi polimorfisme *promoter G11367C* gen *TLR-4* pada pasien Sepsis dengan Bakteri Gram Negatif Bagian Penyakit Dalam di RS dr. Mohammad Hoesin Palembang.

## **1.4. Manfaat Penelitian**

### **1.4.1. Teoritis**

Memberikan informasi teoritis dan pengetahuan mengenai frekuensi *genotype* polimorfisme *G11367C* gen *TLR-4* pada pasien sepsis dengan bakteri gram negatif.



#### 1.4.2. Praktis

1. Hasil penelitian ini dapat menjadi data awal tentang distribusi alel gen *TLR-4* pada penderita sepsis dengan bakteri gram negatif. Diharapkan data ini dapat menjadi acuan untuk penelitian penyakit imunitas lain yang dihubungkan dengan aktivitas *TLR-4*.
2. Sebagai informasi dalam menyusun suatu hipotesis untuk diuji melalui studi analitik tentang faktor penyebab, dampak polimorfisme gen *TLR4* pada penderita sepsis dengan bakteri gram negatif dan penatalaksanaan pada pasien infeksi yang memiliki polimorfisme *TLR-4* sehingga diharapkan dapat mencegah dan menurunkan komplikasi berupa sepsis dan pada akhirnya menurunkan angka kematian akibat sepsis.

### DAFTAR PUSTAKA

1. 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.
2. Goyal M, Gaiesky DF. Sepsis Management 2010. *Emergency Medicine Report* 2010; 21: 301-315.
3. O'Dwyer MJ, Mankan AK, Ryan AW, et al. Characterization of tumour necrosis factor-alpha genetic variants and mRNA expression in patients with severe sepsis. *International Journal of Immunogenetics* 2008; 35: 279-285.
4. Gordon AC, Lagan AL, Aganna E, et al. TNF and TNFR polymorphisms in severe sepsis and septic shock: a prospective multicentre study. *Genes and Immunity* 2004; 5: 631-640.
5. Angus DC, Wax RS. Epidemiology of sepsis: an update. *Critical Care Medicine* 2001; 29:109-116
6. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *The New England Journal of Medicine* 2003; 348:1546-1554.
7. 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
8. Waterer GW. The genetic of sepsis: the promise, the progress and pitfalls. *Sepsis: New Strategi for management*. Springer-Verlag 2008; 3: 29-38.
9. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *The New England Journal of Medicine* 2003; 348:138-150.
10. Nakada T, Hirasawa H, Oda S, et al. 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.
11. Shimada T, Oda S, Sadahiro T, et al. Outcome prediction in sepsis combined use of genetic polymorphisms study in Japanese population. *Cytokine* 2011; 30: 1-6.
12. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 2002 ; 420: 885-891.
13. Akira S, Takeda K. Toll-like receptor signaling. *Nature Review : Immunologi* 2004; 4:499-511
14. Chen K, Wang YT, Gu W, Zeng L, Jiang DP at al. Functional significance of the Toll-like receptor 4 promotore gene polymorphism in the Chinese Han population. *Critical Care Medicine* 2010; 38:1292-99
15. Duan ZX, Zhu PF, Dong H, Gu W, Yang C et al. Clinical Relevance of the TLR4 11367 Polymorphism in Patien with Major Trauma, *Arch Surgery* 2009; 144(12):1144-1148

16. Doherty GM. Inflammation, Infection, & Antimicrobial Therapy. *Current Diagnosis & Treatment: Surgery* 2010, 13<sup>th</sup> ed. The McGraw-Hill Companies, Inc: 97-126
17. Opal SM, Girard TD, Ely EW. The Immunopathogenesis of Sepsis in Elderly Patients. *Clinical Infectious Diseases* 2005; 41:S504–12.
18. Cinel I, Dellinger RP. Advances in Pathogenesis and management of sepsis. *Curr Opin Infect Dis* 2007; 20:345-352
19. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines for management of sepsis and septic shock. *Intensive Care Medicine* 2008; 34: 17-60.
20. Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity:update on Toll-like receptor. *Nature Immunology* 2010; 11:373-384
21. Nussbaum RI, McInnes R, Willard HF. Thompson & Thompson: Genetics in medicine 2001, 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia, USA: WB Saunders Co p.87.
22. Duan ZX, Gu W, Zhang LY et al. Functional significance of the TLR4/11367 Polymorphism Identified in Chinese Han Population. *Shock* 2007; 28(2):160-164
23. Campbell N, Reece J, Mitchell L. Biologi. Jakarta: Penerbit Erlangga. Edisi kelima. 2002; 395-99.
24. Restriction fragment polymorphism [cited 2010 Sept]. Available form: [http://en.wikipedia.org/wiki/Restriction\\_fragment\\_length\\_polymorphism](http://en.wikipedia.org/wiki/Restriction_fragment_length_polymorphism)
25. Dorland, W. A. Newman. 2002. *Kamus Kedokteran Dorland edisi 29*. Jakarta: EGC
26. Baratawijaya, Karnen Garna. 2009. *Imunologi Dasar edisi ke delapan*. Jakarta: Balai penerbit FKUI
27. Adnyaya Eddy, dkk, bagian ilmu penyakit dalam FK UNUD/RSUP Sanglah Denpasar.
28. McKeel, D.W., Burns, J.M., Meuser, T.M., Morris, J.C. 2007. *An Atlas of Investigation and Diagnosis Dementia*. T G Hostench SA, Barcelona, Spain.
- 29.
30. McPhee SJ, Ganong WF. *Pathophysiology of Disease: An Introduction to Clinical Medicine*. 2006. 5<sup>th</sup> Ed. McGraw-Hill Companies, Inc.
31. Akira S, Takeda K. Toll-like receptor in innate immunity. *Nature Review : International Immunology* 2005, Vol. 17, No. 1, pp. 1–14.