

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sepsis merupakan komplikasi berbahaya akibat disregulasi respons tubuh terhadap infeksi mikroorganisme patogenik serta toksin ke dalam darah atau jaringan lainnya sehingga terjadi respons sistemik berlebihan terhadap infeksi yang menyebabkan kumpulan gejala klinis dan berakhir pada keadaan disfungsi organ yang dapat mengancam jiwa.¹ Definisi ini menekankan tentang pentingnya respons non homeostatis terhadap infeksi, risiko mortalitas, dan pengenalan kondisi lebih dini.² Adanya disfungsi organ yang ringan saat terjadinya infeksi awal berhubungan dengan >10% kejadian mortalitas selama perawatan rumah sakit, sehingga memerlukan respons terapi yang adekuat dan tepat. Pentingnya deteksi dini sepsis, tidak hanya dengan parameter klinis dimana pasien sering datang dengan kondisi yang berat, namun juga secara biokimia sebagai alat diagnosis dan monitoring terapi.³

Sepsis masih menjadi masalah kesehatan yang serius dengan morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Insidennya bervariasi di berbagai wilayah di dunia. Menurut *World Health Organization* pada tahun 2017, sepsis menjangkiti 49 juta orang, menyebabkan 11 juta kematian, dan menyumbang hampir 20% kematian global.⁴ Insiden sepsis di negara berkembang diperkirakan lebih dari 1 per 1000 penduduk setiap tahun. Delapan puluh lima persen kasus kematian terkait sepsis terjadi di negara berkembang, terutama di sub Sahara dan Asia Tenggara. Penelitian di rumah sakit pendidikan di Yogyakarta mendapatkan 631 kasus sepsis pada tahun 2007 dengan angka mortalitas 48,96%.⁵ Hasil observasi data di RSUP Dr. M. Djamil Padang memperlihatkan bahwa pasien sepsis yang dirawat di bagian Ilmu Penyakit Dalam periode 2018 adalah sebanyak 238 kasus.⁶

Sepsis sampai saat ini dipandang sebagai masalah kesehatan global sehingga mengidentifikasi biomarker prognostik dan diagnostik sangat penting untuk menghindari hasil yang merugikan.⁷ Beberapa upaya telah dilakukan untuk menemukan biomarker yang layak untuk skrining pasien sepsis yang berisiko tinggi. Penggunaan biomarker telah banyak digunakan dalam berbagai kondisi

medis dan dapat berkembang menjadi hal yang penting pada manajemen pasien di kemudian hari. Parameter yang sering dijadikan sebagai biomarker sepsis, yaitu *C-Reactive Protein* (CRP) dan Prokalsitonin (PCT).³ CRP memiliki spesifitas yang rendah dikarenakan CRP juga meningkat pada keadaan inflamasi yang tidak disebabkan oleh infeksi, sedangkan untuk PCT terdapat keterbatasan yaitu peningkatan PCT dapat terjadi tanpa adanya infeksi bakteri contohnya pada trauma berat, operasi, pasca syok *cardiac*, dan stres partus pada neonatus. Selain itu biaya pemeriksaan PCT juga cukup mahal.⁸

Respons imun terhadap patogen bergantung pada komponen sistem imun bawaan dan didapat. Respons bawaan terutama diperantarai oleh neutrofil dan monosit atau makrofag, yang mengekspresikan suatu *pattern recognition receptor* (PRR), diantaranya adalah *Toll-like receptor* (TLR).⁹ 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.¹⁰ Pada manusia terdapat lebih 9 jenis TLR fungsional. TLR-2, TLR-4 dan TLR-9 telah diteliti berperan penting dalam perjalanan penyakit dan pengobatan sepsis. *Toll-like receptor 4* (TLR-4) adalah salah satu jenis reseptor yang berperan penting dalam respons imun bawaan terhadap infeksi.¹¹ TLR-4 mengenali lipopolisakarida (LPS) yang ada pada dinding sel bakteri Gram-negatif, dan memicu respons imun yang melibatkan pelepasan sitokin dan mediator inflamasi lainnya.¹² Hal ini membuat ekspresi gen TLR-4 menjadi biomarker yang lebih spesifik untuk sepsis gram negatif seperti daripada biomarker sepsis lain seperti *C-Reactive Protein* dan PCT yang juga dapat meningkat pada kondisi penyakit selain sepsis.¹³

Ekspresi gen TLR-4 diatur dengan ketat, dan perubahan dalam ekspresinya dapat memengaruhi respons imun dan perkembangan sepsis. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa ekspresi TLR-4 meningkat pada pasien sepsis dibandingkan dengan individu yang sehat, yang mencerminkan peningkatan aktivasi kekebalan tubuh. Namun, tingkat ekspresi gen TLR-4 dapat bervariasi secara signifikan di antara pasien septik dan non-septik, tergantung pada infeksi yang mendasari, demografi pasien, dan faktor genetik.¹⁴ Sebaliknya, pasien dengan infeksi yang tidak mengalami sepsis dapat menunjukkan pola ekspresi gen TLR-4

yang berbeda. Pasien-pasien ini sering kali menunjukkan respons imun yang tepat yang secara efektif membersihkan infeksi tanpa memicu respons hiperinflamasi yang menjadi karakteristik sepsis. Memahami perbedaan ekspresi gen TLR-4 antara pasien sepsis dan non-sepsis dapat memberikan wawasan tentang mekanisme transisi dari infeksi lokal ke peradangan sistemik dan disfungsi organ.⁹

Pada sebuah studi yang dilakukan oleh Thon *et al* pada tahun 2022 menggunakan sampel *peripheral blood mononuclear cell* (PBMC) 25 pasien sepsis yang dibandingkan dengan 11 sampel individu sehat, ditemukan peningkatan ekspresi gen TLR-4 sebesar 2.9 kali pada sampel PBMC pasien sepsis dibandingkan pada individu sehat.¹⁴ Hal ini sejalan dengan penemuan Xu *et al* pada tahun 2022 mengenai penggunaan perbandingan ekspresi gen TLR-4 dan TDAG-8 sebagai biomarker pada sampel darah 40 pasien sepsis dan 40 sampel pasien kontrol individu sehat, ditemukan peningkatan ekspresi mRNA TLR-4 yang signifikan pada pasien sepsis dibandingkan dengan sampel pasien kontrol individu sehat.¹⁵ Meningkatnya ekspresi gen TLR-4 pada pasien sepsis juga sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Rohsiswatmo *et al* pada tahun 2021. Penelitian tersebut bertujuan untuk melihat level ekspresi gen TLR-2 dan TLR-4 pada sampel darah 52 neonatus dengan kasus *late onset neonatal sepsis*. Pada penelitian tersebut ditemukan ekspresi gen TLR-2 yang rendah, sementara ekspresi gen TLR-4 meningkat.¹⁶

Sepsis masih menjadi masalah kesehatan yang serius dengan morbiditas dan mortalitas yang tinggi sehingga mengidentifikasi biomarker diagnostik yang spesifik sangat penting untuk menegakkan diagnosis serta memberi respons terapi yang adekuat dan tepat. Penelitian tentang perbedaan ekspresi gen *Toll Like Receptor-4* (TLR-4) pada pasien sepsis dan non-sepsis masih sangat terbatas. RSUP Dr. M.Djamil Padang merupakan rumah sakit rujukan nasional (Indonesia) sehingga sangat cocok menjadi tempat penelitian.¹³ Berdasarkan uraian di atas, peneliti merasa tertarik dan perlu untuk melakukan penelitian tentang perbandingan ekspresi gen *toll like receptor-4* (TLR-4) pada pasien sepsis dan non-sepsis di RSUP Dr M Djamil Padang.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana perbandingan ekspresi gen *toll like receptor-4* (TLR-4) pada pasien sepsis dan non-sepsis di RSUP Dr M Djamil Padang?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui perbandingan ekspresi gen *toll like receptor-4* (TLR-4) pada pasien sepsis dan non-sepsis di RSUP Dr M Djamil Padang.

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus penelitian ini, yaitu :

1. Mengetahui karakteristik pasien sepsis dan non-sepsis di RSUP Dr. M. Djamil Padang
2. Membandingkan ekspresi gen *Toll Like Receptor-4* (TLR-4) pada pasien sepsis dan non-sepsis di RSUP Dr. M. Djamil Padang

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti

Sebagai sarana dalam meningkatkan pengetahuan, keterampilan, dan pemahaman peneliti tentang perbandingan ekspresi gen *toll like receptor-4* (TLR-4) pada pasien sepsis dan non-sepsis. Peneliti juga belajar untuk mengidentifikasi, menganalisis, dan memecahkan masalah yang nantinya dapat direalisasikan dalam kehidupan nyata.

1.4.2 Manfaat Bagi Ilmu Pengetahuan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi pengetahuan dan pemahaman tentang perbandingan ekspresi gen *toll like receptor-4* (TLR-4) pada pasien sepsis dan non-sepsis, sehingga dapat digunakan sebagai bahan pertimbangan dalam diagnosis dan terapi yang diberikan sehingga diharapkan dapat meningkatkan kualitas hidup pasien sepsis.

1.4.3 Manfaat Bagi Masyarakat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menyumbang pada peningkatan kualitas hidup masyarakat melalui pendekatan yang lebih efektif untuk pasien sepsis.

