

# Korelasi Kadar TNF-Alpha Dengan Terjadinya Sepsis Akibat Infeksi Odontogenik

Florence Meliawaty<sup>1</sup>, Saskia Lenggogeni Nasroen<sup>2</sup>

<sup>1,2</sup>Dosen Bedah Mulut Program Studi Kedokteran Gigi Universitas Jenderal Ahmad Yani  
E-mail korespondensi: [florence.meliawaty@lecture.unjani.ac.id](mailto:florence.meliawaty@lecture.unjani.ac.id)

**Abstrak**— **Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)** adalah respon inflamasi sistemik yang dapat dicetuskan oleh berbagai insult klinis yang berat. Respon ini ditandai dengan dua atau lebih dari gejala-gejala berikut : demam (suhu tubuh > 38 °C) atau hipotermia (<36 °C), takikardia (denyut nadi > 90 X/menit), takipneu (respirasi > 20 X/menit) atau PaCO<sub>2</sub> < 32 torr (4,3kPa), leukositosis (jumlah lekosit >12000/mm<sup>3</sup> atau leukopenia (jumlah lekosit <4000/mm<sup>3</sup>) atau adanya bentuk lekosit yang imatur > 10%. Sepsis adalah suatu SIRS yang disertai oleh suatu proses infeksi. Sepsis yang berat dapat berkembang menjadi syok septik yang berlanjut pada kegagalan fungsi organ. Infeksi odontogenik merupakan salah satu penyebab terjadinya sepsis di regio leher dan kepala. Infeksi seringkali menyebar melalui spasia fasialis di leher dan menyebabkan masalah pernafasan. Kondisi ini seringkali menyebabkan morbiditas yang signifikan dan memerlukan perawatan rawat inap yang cukup lama. Sebagaimana diketahui, tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) dapat menyebabkan respon inflamasi dan merupakan sitokin yang dilepaskan oleh makrofag mononuklear. Penelitian ini bertujuan melihat korelasi antara kadar TNF- $\alpha$  dengan kepekaan pada terjadinya sepsis yang berasal dari infeksi odontogenik dan dilakukan dengan metode kasus kontrol melalui pemeriksaan gen TNF- $\alpha$  yang menggunakan metode ELISA. Pemeriksaan dilakukan pada sampel yang berupa darah vena penderita sepsis akibat infeksi odontogenik dan kontrol sehat.

**Kata kunci**— Sepsis, infeksi odontogenik, TNF- $\alpha$

## I. PENDAHULUAN

Sepsis merupakan suatu sindroma yang dipicu oleh infeksi yang didefinisikan sebagai adanya dua atau lebih gambaran inflamasi sistemik, seperti hipotermia, leukositosis atau leukopenia, takikardia dan takipneu atau ventilasi permenit diatas normal. Bila suatu organ mengalami kegagalan karena sepsis, maka sepsis tersebut merupakan sepsis berat. Sepsis ditandai dengan *Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)* adalah respon inflamasi sistemik yang dapat dicetuskan oleh berbagai insult klinis yang berat, seperti infeksi termasuk termasuk yang berasal dari infeksi odontogenik [1].

Sepsis berkembang pada lebih dari 500.000 pasien di Amerika Serikat setiap tahun, dan hanya 55–65% yang dapat bertahan hidup. Untungnya angka kematian pada beberapa kelompok pasien dengan sepsis karena kegagalan organ menurun, meskipun terapi sepsis belumlah spesifik. Menurunnya angka kematian ini disebabkan karena lebih

cepatnya mendeteksi dan mengobati infeksi penyebabnya atau dengan memperbaiki tindakan suportifnya [2].

Faktor-faktor yang berperan dalam meningkatkan insidensi sepsis adalah : kemoterapi onkologis yang semakin agresif dan terapi radiasi, penggunaan kortikosteroid dan terapi immunosupresi pada pasien-pasien yang menjalani transplantasi dan penyakit-penyakit inflamasi, meningkatnya usia pasien-pasien yang memiliki predisposisi untuk terjadinya sepsis seperti penderita diabetes, pasien dengan kegagalan organ mayor, meningkatnya penggunaan peralatan invasif seperti protesa, dan kateter intravena maupun urine, serta penggunaan antimikroba yang dapat menyebabkan pertumbuhan berlebih, kolonisasi dan infeksi sekunder oleh mikroorganisme yang resisten terhadap antimikroba [3].

Infeksi odontogenik merupakan salah satu penyebab terjadinya sepsis di regio leher dan kepala. Infeksi seringkali menyebar melalui spasia fasialis di leher dan menyebabkan masalah pernafasan. Kondisi ini seringkali menyebabkan morbiditas yang signifikan dan memerlukan perawatan rawat inap yang cukup lama [4]. TNF- $\alpha$  merupakan sel sitokin sinyal yang terlibat dalam proses inflamasi. Pada manusia, gen *TNF- $\alpha$*  terletak di kromosom 6 lengan pendek dan terdiri atas 4 ekson dan 3 intron. Polimorfisme gen *TNF- $\alpha$*  memengaruhi transkripsi dan fungsi gen yang akhirnya berpengaruh pada kepekaan penyakit termasuk sepsis.

Infeksi odontogenik merupakan infeksi yang bersumber dari gigi yang kemudian menyebar serta mengakibatkan akumulasi sel inflamasi akut pada ruangan spasium wajah. Menurut Peterson (2003) spasium wajah adalah daerah berlapis fascia yang dapat terisi atau ditembus oleh eksudat purulent [5]. Daerah ini merupakan ruang potensial yang tidak ada pada orang sehat, tetapi terisi selama infeksi. Beberapa di antaranya mengandung struktur neurovaskular dan dikenal sebagai kompartemen. Sedangkan bagian yang diisi oleh jaringan ikat jarang disebut celah. Spasium wajah yang langsung terlibat pertama kali dikenal sebagai spasio primer baik pada maksila maupun mandibula. Sedangkan perluasan infeksi melebihi daerah spasio primer ini adalah ke daerah spasio sekunder. Spasio wajah primer meliputi spasio primer maksila (spasio kaninus, bukal, infratemporal) dan spasio wajah mandibula (spasio submental, bukal, submandibular dan sublingual). Spasio wajah sekunder meliputi spasio masseter, pterigomandibular, temporal superfisial dan dalam, spasio faringeal lateral, retrofaringeal, serta spasio prevertebra). Diagnosis infeksi odontogenik ditegakkan berdasarkan pemeriksaan klinis, operatif serta radiografik [4].

TNF merupakan suatu sitokin yang dapat meregulasi fungsi imunologis dan memediasi proses inflamasi pada fase akut [6-8]. TNF memiliki dua tipe (TNF- $\alpha$  dan TNF- $\beta$ ) berdasarkan sumber asalnya. TNF- $\alpha$  diproduksi oleh berbagai sel yang multipel, dan terutama oleh makrofag mononuklear yang teraktifasi. TNF- $\alpha$  merupakan sel sitokin sinyal yang terlibat pada inflamasi dan berhubungan dekat dengan jalur NF- $\kappa$ B [9]. TNF- $\alpha$  memiliki aktifitas biologi yang luas, yang dapat mengaktifasi dan memicu proses proliferasi sel-sel imun. Selain itu, TNF- $\alpha$  memengaruhi proses migrasi, aktivasi, proliferasi dan diferensiasi limfosit serta regenerasi jaringan limfoid [10]. TNF- $\alpha$  dapat memindahkan sel-sel yang rusak untuk mempertahankan homeostasis pada keadaan patologis. TNF- $\alpha$  dikode oleh gen *TNF- $\alpha$* . Adanya kerusakan DNA dapat menyebabkan kelainan fungsional pada gen *TNF- $\alpha$* , dan kemudian menyebabkan adanya kelainan pada respon inflamasi dan *tissue cancerization*. Peningkatan beberapa kadar sitokin seperti TNF- $\alpha$  (*Tumor Necrosis Factor -  $\alpha$* ), Interleukin (IL-6, IL-8 dan IL-10) memang terlihat pada pasien sepsis dan biasanya berhubungan dengan *outcome* yang buruk. Interleukin-6 biasanya digunakan sebagai indikator dalam penelitian pengobatan sepsis [11-12].

## II. METODE

Penelitian ini merupakan penelitian bersifat komparatif untuk membandingkan besarnya TNF- $\alpha$  antara penderita sepsis akibat infeksi odontogenik dengan yang normal. Besar kadar TNF- $\alpha$  diperoleh dari darah penderita sepsis akibat infeksi odontogenik dan non penderita sepsis (kontrol sehat).

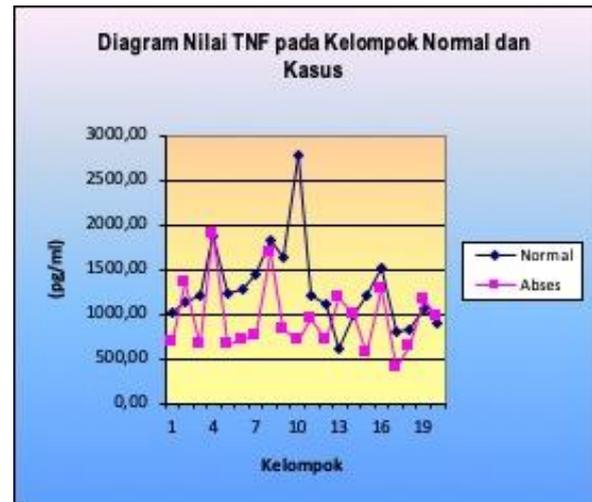
Subjek penelitian adalah penderita sepsis akibat infeksi odontogenik yang dirawat di Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung, RS Gunung Jati di Cirebon dan kontrol sehat serta telah memenuhi kriteria inklusi yang telah ditentukan. Sampel dalam penelitian ini berupa 2 ml darah yang diambil dari masing-masing anggota subyek penelitian. Ukuran sampel ditentukan berdasarkan 1 buah ELISA KIT human TNF- $\alpha$  berisi 40 buah.

Analisis statistik yang digunakan *t student test* untuk menguji hipotesis kesamaan 2 rata-rata.

## III. HASIL DAN DISKUSI

Populasi sampel adalah 20 orang penderita kelompok sepsis di Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung dan Rumah Sakit Gunung Jati Cirebon, 20 orang normal sebagai kelompok kontrol. Untuk membedakan kadar TNF- $\alpha$  dalam darah penderita sepsis dengan orang normal dilakukan *independent sample t-test*.

Data yang diperoleh dari pemeriksaan kadar TNF- $\alpha$  dengan teknik ELISA (*Enzyme Linked Immuno Assay*) dilakukan pengolahan data kuantitatif secara manual dan komputer program SPSS serta disajikan dalam bentuk tabel, dilanjutkan dengan uji-t. Hasil analisis statistik dinyatakan bermakna bila didapatkan harga  $p < 0,05$ .



Gambar 1. Diagram Nilai TNF pada kelompok normal dan kasus

Pada gambar 1. terlihat nilai TNF- $\alpha$  orang normal lebih tinggi dari nilai TNF- $\alpha$  penderita sepsis.

Tabel 1. Uji Kesamaan Nilai TNF- $\alpha$  antara kontrol dengan penderita

	Kontrol	Sepsis
n	20	20
mean	1278,58	931,65
SD	482,27	387,11
p-value	0,3679	0,0143

Pada tabel diperlihatkan perbedaan kandungan TNF- $\alpha$  yang nyata antara penderita sepsis (931,65 pg/ml) dan kelompok kontrol (1278,58 pg/ml). Hasil ini membuktikan bahwa kadar TNF- $\alpha$  tidak berperan dalam proses sepsis.

## IV. KESIMPULAN

Terdapat perbedaan yang nyata kadar TNF- $\alpha$  dalam darah antara penderita sepsis dengan orang normal. Kadar TNF- $\alpha$  penderita sepsis lebih rendah daripada kadar TNF- $\alpha$  orang normal. Kadar TNF- $\alpha$  tidak berperan pada penderita sepsis akibat infeksi odontogenik. Penggunaan TNF- $\alpha$  serum sebagai indikator keberhasilan penanganan penderita sepsis akibat infeksi odontogenik perlu dilakukan penelitian lebih lanjut.

## DAFTAR PUSTAKA

- [1] Wheeler, AP, M.D., et al : Treating Patients with Severe Sepsis, N Engl. J Med 1999, 340:207-14
- [2] Rivers E, Nguyen B, Havstad S et al. Early Goal-Directed Therapy in Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. N Engl J Med 2001, 345; 1368-77
- [3] Gann, DS., et al, Endocrine and Metabolic Responses to Injury In Swartz, et al, Principles of Surgery, 6<sup>th</sup> ed. Mc Graw Hill 1994, 3-5
- [4] T Handley, M Devlin, D Koppel, J McCaul. The sepsis syndrome in odontogenic infection. JICS, 10(1), January 2009
- [5] Peterson L. et al. 1998. Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery. 3th. Ed. Mosby Company. St. Louis

- [6] Kleine TO, Zwerenz P, Zofel P and Shiratori K. New and old diagnostic markers of meningitis in cerebrospinal fluid (CSF). *Brain Res Bull* 2003; 61: 287-97
- [7] Francesconi LP, Ceres'er KM, Mascarenhas R, Stertz L, Gama CS, Belmonte-de-Abreu P. Increased annexin-V and decreased TNF-alpha serum levels in chronic-medicated patients with schizophrenia. *Neuroscience Letters* 502(3), pp.143-46, 2011
- [8] Yanjie F, Yuanzheng C, Nan B, Rongpeng L, Dehui L. Correlation of TNF- $\alpha$  gene polymorphisms with sepsis susceptibility. *Int J Clin Exp Pathol* 2016;9(2):2335-39
- [9] Li S, Pinard M, Wang Y, Yang L, Lin R, Hiscott J, Su B and Brodt P. Crosstalk between the TNF and IGF pathways enhances NF-kappaB activation and signaling in cancer cells. *Growth Horm IGF Res* 2015; 25: 253-61
- [10] Bradley JR. TNF-mediated inflammatory disease. *J Pathol* 2008; 214: 149-60
- [11] Bilavsky E, Yarden-Bilavsky E, Ashkenazi S, Amir J. C-reactive protein as a marker of serious bacterial infections in hospitalized febrile infants. *Acta Paediatrica*, 98(11), pp. 1776-80, 2009
- [12] Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases* 39(2), pp.206-17, 2004