

TESIS

**PERAN RASIO NEUTROFIL – LIMFOSIT PRA BEDAH
SEBAGAI PREDIKTOR NYERI PADA PASIEN YANG
MENJALANI OPERASI DEKOMPRESI
DAN STABILISASI POSTERIOR
(TINJAUAN TERHADAP KADAR INTERLEUKIN 6
DAN INTENSITAS NYERI)**

*THE ROLE OF PREOPERATIVE NEUTROFIL–LYMPHOCYTE RATIO AS
A PREDICTOR OF PAIN IN DECOMPRESSION AND POSTERIOR
STABILIZATION SURGERY PATIENTS
(REVIEW OF INTERLEUKIN 6 LEVELS AND PAIN INTENSITY)*

OCTAVIANA INDRI SAKTI RAHIM

C135181005



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 1
PROGRAM STUDI ILMU ANESTESIOLOGI DAN TERAPI INTENSIF
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2024

**PERAN RASIO NEUTROFIL – LIMFOSIT PRA BEDAH
SEBAGAI PREDIKTOR NYERI PADA PASIEN YANG
MENJALANI OPERASI DEKOMPRESI
DAN STABILISASI POSTERIOR
(TINJAUAN TERHADAP KADAR INTERLEUKIN 6
DAN INTENSITAS NYERI)**

Karya Akhir

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Spesialis-1 (Sp.1)

Program Studi

Anestesiologi dan Terapi Intensif

Disusun dan diajukan oleh :

OCTAVIANA INDRI SAKTI RAHIM

Kepada :

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 1
PROGRAM STUDI ILMU ANESTESIOLOGI DAN TERAPI INTENSIF
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

KATA PENGANTAR

Dalam perjalanan penulisan tesis ini, kami ingin mengucapkan terima kasih kepada banyak pihak yang telah memberikan dukungan dan bantuan. Tesis ini tidak akan terwujud tanpa kerjasama dan kontribusi dari berbagai individu dan lembaga.

Pertama-tama, kami mengucapkan terima kasih kepada keluarga, yang selalu memberikan semangat dan doa agar kami dapat menyelesaikan tesis ini dengan baik.

Kami juga berterima kasih kepada dosen pembimbing dr. Ratnawati, Sp.An-TI, Subsp.MN (K) , dr. Alamsyah Ambo Ala Husain, Sp.An-TI, Subsp.MN (K) yang telah memberikan arahan, masukan, dan bimbingan selama proses penelitian. Terima kasih atas kesabaran dan dukungannya.

Tidak lupa, kami mengucapkan terima kasih kepada teman-teman seangkatan, yang selalu berbagi pengalaman dan memberikan semangat dalam menghadapi tantangan akademis.

Terakhir, kami berterima kasih kepada semua pihak yang telah membantu, baik secara langsung maupun tidak langsung, dalam penyelesaian tesis ini.

Semoga tesis ini dapat memberikan manfaat dan kontribusi bagi perkembangan ilmu pengetahuan dan praktik medis di masa depan.

Makassar, 21 Februari 2024

dr. Octaviana Indri Sakti Rahim

LEMBAR PENGESAHAN (TESIS)

**PERAN RASIO NEUTROFIL – LIMFOSIT PRA BEDAH SEBAGAI
PREDIKTOR NYERI PADA PASIEN YANG MENJALANI OPERASI
DEKOMPRESI DAN STABILISASI POSTERIOR
(TINJAUAN TERHADAP KADAR INTERLEUKIN 6
DAN INTENSITAS NYERI)**

Disusun dan diajukan oleh:

**dr. Octaviana Indri Sakti
Nomor Pokok : C135181005**

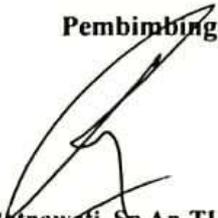
**Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Anestesiologi dan
Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin**

Pada tanggal 2 Februari 2024

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

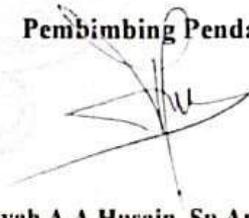
Menyetujui :

Pembimbing Utama,



**dr. Ratnawati, Sp.An-TI, Subsp. M.N.(K)
NIP. 19720511 200112 2 001**

Pembimbing Pendamping,



**dr. Alamsyah A.A Husain, Sp.An-TI, Subsp. M.N.(K)
NIP. 19680927 200012 1 003**

**Ketua Program Studi
Anestesiologi dan Terapi Intensif
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin**



**Dr. dr. Haizah Nurdin, Sp.An-TI, Subsp.TI (K)
NIP. 19810411 201404 2 001**

**Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin**



**Prof. Dr. dr. Hafid Rusyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK
NIP. 19680531 199603 2 001**

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis berjudul "PERAN RASIO NEUTROFIL – LIMFOSIT PRA BEDAH SEBAGAI PREDIKTOR NYERI PADA PASIEN YANG MENJALANI OPERASI DEKOMPRESI DAN STABILISASI POSTERIOR (TINJAUAN TERHADAP KADAR INTERLEUKIN 6 DAN INTENSITAS NYERI)" adalah benar karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing (dr. Ratnawati, Sp.An-TI, Subsp.MN (K) sebagai Pembimbing Utama dan dr. Alamsyah Ambo Ala Husain, Sp.An-TI, Subsp.MN (K) sebagai Pembimbing Pendamping). Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apapun kepada perguruan tinggi manapun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 21 Februari 2024



dr. Octaviana Indri Sakti Rahim

NIM: C135181005

PRAKATA

Dalam perjalanan penulisan tesis ini, kami ingin mengucapkan terima kasih kepada banyak pihak yang telah memberikan dukungan dan bantuan. Tesis ini tidak akan terwujud tanpa kerjasama dan kontribusi dari berbagai individu dan lembaga.

Pertama-tama, kami mengucapkan terima kasih kepada keluarga, yang selalu memberikan semangat dan doa agar kami dapat menyelesaikan tesis ini dengan baik.

Kami juga berterima kasih kepada dosen pembimbing dr. Ratnawati, Sp.An-TI, Subsp.MN (K) , dr. Alamsyah Ambo Ala Husain, Sp.An-TI, Subsp.MN (K) yang telah memberikan arahan, masukan, dan bimbingan selama proses penelitian. Terima kasih atas kesabaran dan dukungannya.

Tidak lupa, kami mengucapkan terima kasih kepada teman-teman seangkatan, yang selalu berbagi pengalaman dan memberikan semangat dalam menghadapi tantangan akademis.

Terakhir, kami berterima kasih kepada semua pihak yang telah membantu, baik secara langsung maupun tidak langsung, dalam penyelesaian tesis ini.

Semoga tesis ini dapat memberikan manfaat dan kontribusi bagi perkembangan ilmu pengetahuan dan praktik medis di masa depan.

Hormat saya



dr. Octaviana Indri Sakti Rahim

ABSTRAK

Latar Belakang: Operasi dekompresi dan stabilisasi posterior pada vertebra adalah prosedur bedah yang dilakukan dalam mengobati penyebab utama nyeri punggung bawah. Pemeriksaan NLR perioperatif sangat jarang diterapkan dalam menentukan tingkat nyeri pascabedah dan dapat membantu dalam merencanakan pemberian obat analgetik pascabedah, padahal pemeriksaan tersebut pasti tersedia sebagai penilaian perioperatif.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui menilai hubungan NLR pra bedah sebagai prediktor nyeri terhadap intensitas nyeri dan kadar IL-6 pascabedah pada pasien yang menjalani operasi dekompresi dan stabilisasi posterior.

Metode Penelitian: Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan desain kohort prospektif, yang dilaksanakan di RSUP Wahidin Sudirohusodo. Sampel penelitian ini adalah semua pasien yang menjalani prosedur pembedahan elektif Dekompresi dan Stabilisasi Posterior Regio Lumbal di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar sebanyak 30 sampel.

Hasil: Terdapat korelasi kuat yang bermakna antara rata-rata NRS diam dengan kelompok NLR, begitu pula dengan rata-rata NRS gerak, nilai $p < 0.05$, $r > 0.7$. Pada kondisi pascabedah dan perubahan kadar IL-6 didapatkan perbedaan yang bermakna secara statistik kadar IL-6 antara kedua kelompok dengan nilai $p < 0.05$. Perbedaan yang bermakna terhadap kebutuhan opioid Fentanyl pada kedua kelompok dengan nilai $p < 0.05$.

Kesimpulan: Didapatkan peningkatan intensitas nyeri pascabedah dan peningkatan kadar IL-6 pascabedah, serta peningkatan kebutuhan opioid pada pasien yang menjalani operasi Dekompresi dan Stabilisasi Posterior Regio Lumbal dengan nilai NLR pra bedah ≥ 2 dibandingkan NLR < 2 . Menunjukkan NLR dapat dijadikan sebagai prediktor nyeri pascabedah yang baik, oleh karena itu dapat dijadikan acuan manajemen nyeri pascabedah yang sesuai.

Kata Kunci: Dekompresi dan Stabilisasi Posterior, Intensitas Nyeri, Interleukin-6, Numeric Rating Scale, Rasio Neutrofil Limfosit

ABSTRACT

Background: Posterior decompression and stabilization on the vertebrae is a surgical procedure performed to treat the main cause of low back pain. NLR perioperative examination is very rarely used in determining the level of postoperative pain and can help in planning of postoperative analgesic drugs, even though this examination is certainly available as a perioperative assessment.

Purpose: This study aims to assess the relationship between NLR preoperative as a predictor of pain with pain intensity and IL-6 levels postoperative in patients undergoing posterior decompression and stabilization surgery.

Methods: This research is an analytical observational study with a prospective cohort design, which was carried out at Wahidin Sudirohusodo Hospital. The sample for this study was all patients who underwent elective surgical procedures for Decompression and Posterior Stabilization of the Lumbar Region at Dr. RSUP. Wahidin Sudirohusodo Makassar with 30 samples.

Results: There was a strong, significant correlation between the average NRS at rest and the NLR group, as well as the average NRS with movement, p value < 0.05 , $r > 0.7$. In IL-6 postoperative and delta-IL-6 levels, there was a statistically significant difference in IL-6 levels between the two groups with a p value < 0.05 . There is a significant difference in the need for the opioid Fentanyl in the two groups with a p value < 0.05 .

Conclusion: There was an increase in the pain intensity and IL-6 levels postoperative, as well as an increase in total opioids consumptions in patients undergoing decompression and posterior stabilization of the lumbar region with NLR preoperative ≥ 2 compared to NLR < 2 . NLR can be used as a predictor of postoperative pain which is good, therefore it can be used as a reference for appropriate postoperative pain management.

Keywords: posterior decompression and stabilization, pain intensity, interleukin-6, numeric rating scale, neutrophil lymphocyte ratio

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI	6
BAB I PENDAHULUAN	9
1.1 Latar Belakang.....	9
1.2 Rumusan Masalah.....	11
1.3 Tujuan Penelitian	12
1.3.1 Tujuan Umum	12
1.3.2 Tujuan Khusus.....	12
1.4 Hipotesis	12
1.5 Manfaat Penelitian	13
1.5.1 Manfaat Ilmiah.....	13
1.5.2 Manfaat Praktis	13
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	14
2.1 Neutrofil Limfosit Ratio (NLR).....	14
2.2 Interleukin-6 (IL-6).....	19
2.3 Dekompresi dan Stabilisasi Posterior	22
2.4 Nyeri Pascabedah.....	23
2.4.1 Definisi Nyeri.....	23
2.4.2 Patofisiologi Nyeri Pascabedah.....	24
2.4.3 Tatalaksana Nyeri Pascabedah Vertebra (Dekompresi dan Stabilisasi Posterior).....	27
2.4.4 Penilaian Nyeri	28
2.5 Respon Stres Pembedahan	29
BAB III KERANGKA TEORI.....	32
BAB IV KERANGKA KONSEP.....	33
BAB V METODOLOGI PENELITIAN.....	34
5.1 Desain Penelitian	34
5.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	34
5.2.1 Tempat Penelitian	34
5.2.2 Waktu Penelitian.....	34
5.3 Populasi dan Sampel Penelitian.....	34
5.3.1 Populasi Penelitian	34
5.3.2 Sampel Penelitian	34

5.3.3 Teknik Pengambilan Penelitian	34
5.4 Perkiraan Besar Sampel	35
5.5 Kriteria Inklusi, Eksklusi Dan Drop Out	35
5.5.1 Kriteria Inklusi.....	35
5.5.2 Kriteria Eksklusi.....	36
5.6 Kriteria Drop Out.....	36
5.7 Ijin Penelitian dan Kelaikan Etik	36
5.8 Metode Kerja	38
5.8.1 Alokasi sampel	38
5.8.2 Cara kerja.....	38
5.9 Identifikasi dan Klasifikasi Variabel	40
5.9.1 Identifikasi Variabel	40
5.9.2 Klasifikasi variabel.....	40
5.10 Definisi Operasional	40
5.11 Pengolahan dan Analisis Data	43
5.12 Jadwal Penelitian	44
5.13 Personalia Penelitian.....	44
5.14 Alur Penelitian	45
BAB VI HASIL PENELITIAN	46
6.1 Karakteristik Sampel Penelitian terhadap Variabel Penelitian	46
6.2 Intensitas Nyeri Pasca Operasi Dekompresi dan Stabilisasi Posterior	46
6.2.1 Perbandingan Intensitas Nyeri Pada Kedua Kelompok	46
6.2.1.1 NRS Diam.....	46
6.2.1.2 NRS Gerak.....	48
6.2.2 Korelasi NLR Terhadap Intensitas Nyeri	49
6.3 Kadar IL-6 Pada Pasien Operasi Dekompresi dan Stabilisasi Posterior.....	49
6.4 Total Kebutuhan Opioid	50
BAB VII PEMBAHASAN.....	51
7.1 Karakteristik Sampel Penelitian terhadap Variabel Penelitian	51
7.2 Intensitas Nyeri Pada Kedua Kelompok.....	51

7.2.1 Perbandingan Intensitas Nyeri Pascabedah Pada Kedua Kelompok.....	51
7.2.2 Korelasi NLR Terhadap Intensitas Nyeri	52
7.3 Perbandingan NLR Terhadap Kadar IL-6	53
7.4 Total Kebutuhan Opioid	55
BAB VIII PENUTUP	56
8.1. Kesimpulan	56
8.2. Saran	56
DAFTAR PUSTAKA.....	57

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Operasi dekompresi dan stabilisasi posterior pada vertebra adalah prosedur bedah yang dilakukan untuk memperbaiki instabilitas tulang belakang. Tindakan ini merupakan salah satu penanganan dalam mengobati penyebab utama nyeri punggung bawah, terutama pada ketidakstabilan vertebra lumbar akibat kompresi pada sumbu tubuh dan atau beban torsional yang berlebihan. Nyeri pascabedah dekompresi dan stabilisasi tulang belakang lumbal dapat disebabkan oleh kerusakan jaringan yang terjadi selama pembedahan dan melibatkan aktivasi berbagai mekanisme nyeri. Selain akibat kerusakan jaringan selama pembedahan, nyeri pascabedah juga dapat disebabkan oleh iritasi mekanis, kompresi atau inflamasi pascabedah.¹⁻⁴ Nyeri akut pascabedah yang tidak tertangani dengan baik dapat menjadi nyeri kronik pascabedah, sehingga meningkatkan angka morbiditas dan mortalitas, serta menurunkan kualitas hidup pasien.⁵

Pada pasien yang akan menjalani operasi dekompresi dan stabilisasi posterior paling sering menunjukkan manifestasi klinis dengan nyeri punggung bawah. Stimulasi nyeri punggung bawah menyebabkan lesi kronik di otot yang mengakibatkan pelepasan berbagai macam mediator inflamasi termasuk bradikinin yang memicu lepasnya 5-hydroxytryptamine

(5-HT) dan prostaglandin E2 (PGE-2). Diketahui, PGE-2, berkontribusi pada sintesis interleukin-6 (IL-6) pada makrofag dan sel saraf lainnya.⁶

Terdapat beberapa pemeriksaan yang dapat mengukur respon stress akibat kerusakan jaringan selama pembedahan. Salah satu pemeriksaan yang mudah dan fleksibel dilakukan adalah pemeriksaan darah lengkap yaitu neutrophil dan limfosit, dimana dapat menggambarkan terjadinya proses inflamasi. Mekanisme dari penggunaan rasio neutrofil limfosit sebagai marker inflamasi dilaporkan memiliki nilai prognostik yang cukup baik dan penggunaannya bisa untuk mendiagnosis suatu keadaan akut.⁷⁻⁸ Penelitian oleh Hajibandeh S et al. pada tahun 2019 menunjukkan bahwa NLR dapat memprediksi tingkat keparahan appendicitis dan nilai tersebut dapat digunakan sebagai dasar prioritas pembedahan, dapat juga digunakan sebagai monitoring dan evaluasi berkala pasien appendisitis dengan terapi konservatif.⁹

Interleukin-6 (IL-6) secara umum berperan pada mekanisme nyeri dan hipersensitivitas berhubungan dengan peradangan dan neuropati dengan berinteraksi tidak hanya dengan sel imun dan sel glia tetapi juga neuron di sepanjang jalur nyeri.¹¹ Penelitian sebelumnya telah melaporkan efek anestesi infiltrasi intraoperasi pada peradangan pasca operasi artroplasti pinggul dengan hasil bahwa adanya peningkatan sitokin pro-inflamasi pasca operasi, yang kembali ke tingkat normal setelah 3 hari.

Pada pasien yang menjalani pembedahan terjadi respon imun selular yang berkaitan dengan peningkatan neutrofil dan degradasi

limfosit sebagai bagian dari respon inflamasi akut yang berkaitan dengan pembentukan prostaglandin E2 sehingga menimbulkan nyeri. Pemeriksaan Interleukin-6 selama ini menjadi marker inflamasi yang akurat, namun pemeriksaannya cukup mahal dan tidak tersedia di semua institusi.^{6,9}

Pemeriksaan NLR pra bedah mudah untuk dilakukan, karena setiap pasien yang akan menjalani pembedahan sebelumnya akan dilakukan pemeriksaan hematologi darah lengkap. Sehingga, terjangkau untuk dijadikan parameter penilaian pra bedah, khususnya dalam memprediksi nyeri pascabedah.

Pemeriksaan NLR perioperatif sangat jarang diterapkan dalam menentukan tingkat nyeri pascabedah dan dapat membantu dalam merencanakan pemberian obat analgetik pascabedah, padahal pemeriksaan tersebut pasti tersedia sebagai penilaian perioperatif. Oleh karena itu, pada penelitian ini akan melihat apakah ada hubungan rasio neutrofil – limfosit (NLR) pra bedah sebagai prediktor nyeri terhadap intensitas nyeri dan kadar interleukin 6 (IL-6) pascabedah pada pasien yang menjalani operasi dekompresi dan stabilisasi posterior.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah penelitian ini yaitu apakah ada hubungan rasio neutrofil – limfosit (NLR) pra bedah sebagai prediktor nyeri terhadap intensitas nyeri dan kadar Interleukin 6 (IL-6) pascabedah pada pasien yang

menjalani operasi dekompresi dan stabilisasi posterior?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk menilai hubungan rasio neutrofil – limfosit (NLR) pra bedah sebagai prediktor nyeri terhadap intensitas nyeri dan kadar interleukin 6 (IL-6) pascabedah pada pasien yang menjalani operasi dekompresi dan stabilisasi posterior.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Untuk menilai hubungan rasio neutrofil – limfosit (NLR) pra bedah sebagai prediktor nyeri terhadap intensitas nyeri dinilai dengan skor NRS pascabedah pada pasien yang menjalani operasi dekompresi dan stabilisasi posterior.
- b. Untuk menilai hubungan rasio neutrofil – limfosit (NLR) pra bedah sebagai prediktor nyeri terhadap kadar interleukin 6 (IL-6) pascabedah pada pasien yang menjalani operasi dekompresi dan stabilisasi posterior.
- c. Untuk menilai total kebutuhan opioid 1x24 jam berdasarkan nilai rasio neutrofil – limfosit (NLR) pra bedah.

1.4 Hipotesis

Hipotesis penelitian ini yaitu terdapat hubungan rasio neutrofil – limfosit (NLR) pra bedah sebagai prediktor nyeri terhadap intensitas nyeri

dan kadar interleukin 6 (IL-6) pascabedah pada pasien yang menjalani operasi dekompresi dan stabilisasi posterior.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Ilmiah

Menjadi sumbangan data ilmiah pada keilmuan mengenai hubungan rasio neutrofil – limfosit (NLR) pra bedah sebagai prediktor nyeri terhadap intensitas nyeri dan kadar interleukin 6 (IL-6) pascabedah pada pasien yang menjalani operasi dekompresi dan stabilisasi posterior.

1.5.2 Manfaat Praktis

Nyeri pascabedah dapat diprediksi dengan menilai rasio neutrofil-limfosit (NLR) pra bedah pada operasi dekompresi dan stabilisasi posterior.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Neutrofil Limfosit Ratio (NLR)

Secara umum, limfopenia mencerminkan kelemahan imunitas seluler, sedangkan neutrofilia merupakan parameter yang menunjukkan respons terhadap inflamasi sistemik. Rasio kedua nilai ini satu sama lain dapat diartikan sebagai menunjukkan kecukupan respon imun seluler dalam menanggapi besarnya peradangan sistemik. Faktanya, penelitian menunjukkan bahwa data ini dapat digunakan untuk memprediksi prognosis berbagai kondisi, seperti penyakit kardiovaskular, kanker, dan penyakit inflamasi.^{11,12}

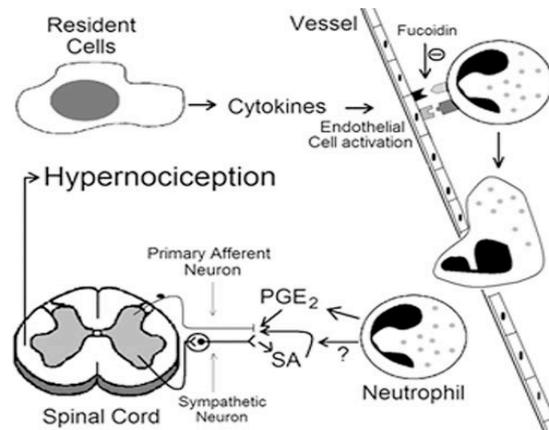
Neutrofil merupakan sel inflamasi yang paling awal yang akan menginfiltrasi jaringan yang mengalami trauma atau kerusakan, proses tersebut dikenal dengan istilah kemotaksis. Neutrofil akan menginvasi saraf dan akan menimbulkan efek timbulnya berbagai faktor inflamasi seperti produksi lipooksigenase, nitrit oksida, sitokin, dan kemokin. *Nerve growth factor* (NGF) merupakan mediator inflamasi yang dikenal dengan baik dimana terjadinya hiperalgesia tampaknya juga tergantung pada mediator ini dan dipengaruhi oleh akumulasi dari neutrofil.¹³

Neutrofil memainkan peranan penting dalam pertahanan tubuh, namun aktivasi dan infiltrasi yang tidak semestinya dapat menyebabkan kerusakan jaringan tubuh akibat dilepaskannya metabolit oksigen reaktif,

metalloproteinase dan sitokin proinflamasi. Neutrofil merupakan jenis sel darah putih yang paling utama, lebih kurang 50-70 % dari seluruh sel darah putih, memiliki waktu paruh 4-10 jam dan merupakan sel imun dominan dalam 4-24 jam paska trauma. Respon inflamasi yang dimediasi oleh neutrofil berakibat kematian sel atau apoptosis. Kelambatan apoptosis terhadap neutrofil dihubungkan dengan penyakit proinflamatori seperti sindrom respon inflamasi sistemik (SIRS).^{14,15}

Terdapat banyak hal yang dapat menyebabkan jumlah neutrofil meningkat. Salah satu dasar utama dari tingginya jumlah neutrofil adalah stres pada tubuh. Beberapa hal yang dapat menyebabkan peningkatan jumlah neutrofil yaitu cemas, latihan fisik, kejang, infeksi bakteri dan virus, kerusakan jaringan akibat trauma ataupun pembedahan, gagal ginjal akut, keadaan ketoasidosis dan preeklamsia/eklamsia.

Aktivasi respon inflamasi menyebabkan peningkatan pelepasan neutrofil baik yang matur maupun yang immatur oleh sumsum tulang. Penelitian oleh Perkins dan Tracey, 2000 menunjukkan bahwa penurunan neutrofil dalam sirkulasi berhubungan dengan berkurangnya hiperalgesia. Di samping itu penelitian tersebut juga menunjukkan bahwa deplesi neutrofil pada suatu inflamasi akan menyebabkan penekanan pada komponen seluler dari respon inflamasi, berkaitan dengan supresi pelepasan mediator-mediator algesik yang dapat mensensitisasi nosiseptor.¹⁴



Gambar 1. Mekanisme neutrofil menghasilkan PGE₂ yang mensensitisasi nosiseptor (neuron aferen primer).

Dikutip dari : Cassuto J, Sinclair R, Bonderovic M. Anti-inflammatory properties of local anesthetics and their present and potential clinical implications. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2006;50(3):265–82.

Neutrofil endoneurial dalam menginduksi terjadinya hiperalgesia melalui mekanisme langsung dengan jalan pelepasan mediator-mediator nyeri yang mensensitisasi atau mengaktifasi aferen nosiseptif dan melalui mekanisme tidak langsung dengan jalan meningkatkan pelepasan mediator-mediator nyeri dari sel-sel lain. Beberapa produk neutrofil berfungsi sebagai mediator-mediator nyeri. Satu diantaranya adalah *(8R,15S)-dihydroxyeicosatetraenoic acid* (8R,15s-diHETE), merupakan suatu leukotrin yang mensensitisasi utamanya aferen nosiseptif dan menginduksi hiperalgesia. Hal ini selaras dengan bukti bahwa mekanisme yang dimediasi oleh neutrofil berkontribusi pada hiperalgesia inflamasi dimana proses ini di luar dari jalur enzim siklooksigenase (COX) dari asam arakidonat dan proses ini sepertinya berkaitan dengan leukotrin. Neutrofil juga mencetuskan aktivitas siklooksigenase selama inflamasi, dan selanjutnya akan terjadi pelepasan prostaglandin. Selain itu, neutrofil juga mampu mencetuskan pelepasan beberapa radikal bebas, termasuk radikal superoksida, yang memiliki kontribusi pada

hiperalgesia setelah trauma saraf. Melalui aktivitas tidak langsung pada aferen nosiseptif dengan mengaktivasi sel-sel inflamatori lainnya, neutrofil melepaskan kemoatraktan untuk monosit, merupakan prekursor pada makrofag, yang muncul pada daerah trauma saraf dan dihubungkan dengan onset dari hiperalgesia. Makrofag ini akan melepaskan mediator-mediator algesik. Sebagai tambahan, neutrofil juga mensekresikan *platelet activating factor* (PAF), yang dapat menginduksi pelepasan serotonin dari platelet. Serotonin akan mengeksitasi aferen nosiseptif, dan berkontribusi baik pada nyeri inflamasi dan nyeri neuropatik perifer. Aksi pronosisepsi dari neutrofil tidaklah bergantung pada kemampuannya untuk memproduksi sitokin namun tergantung pada produksi mediator-mediator hipernosisepsi yang dihasilkan oleh neutrofil misalnya PGE2. Hasil temuan ini memperkuat peranan neutrofil dalam keadaan hipernosisepsi mendukung bahwa neutrofil dapat menjadi target terapi dalam kontrol terhadap nyeri inflamasi.^{14,17}

NLR dipengaruhi oleh beberapa kondisi termasuk usia, ras, obat-obatan (kortikosteroid), dan penyakit kronis seperti penyakit jantung iskemik, penyakit jantung kronis, anemia, diabetes, obesitas, gangguan depresi dan kanker, dapat mempengaruhi fungsi, aktivitas, perilaku dan perubahan dinamis dalam jumlah neutrofil dan limfosit. Berdasarkan penelitian yang dilakukan Yanti et al. tahun 2016 di Indonesia menunjukkan median angka banding netrofil/limfosit pada kelompok umur 21-30 tahun adalah 1,95 (rentang 1,21-4,74), sementara kelompok umur 31-40 tahun adalah 1,94 (rentang 1,15-4,09)¹⁸

Nilai batas $NLR \geq 2$ untuk dikaitkan secara signifikan dengan kondisi inflamasi yang konsisten dengan temuan sebelumnya oleh Jung et al. dan Hong et

al. yang menunjukkan bahwa $NLR \geq 2$ memprediksi hasil yang buruk pada dua jenis kanker yang berbeda. Selain penelitian kanker, nilai $NLR \geq 2$ diidentifikasi sebagai nilai batas yang signifikan dalam berbagai studi klinis yang menyelidiki hubungan antara NLR dan penyakit inflamasi seperti lupus eritematosus sistemik ($NLR = 2,065$) dan rheumatoid arthritis ($NLR = 2,12 \pm 0,83$ dalam kelompok pasien).²⁰

Turgut et al. mengevaluasi secara retrospektif NLR prabedah dan prediktabilitas nyeri pasca operasi dalam pasien mereka yang dilakukan pada 140 pasien yang menjalani operasi ortognatik. Mereka membagi pasien menjadi dua kelompok yaitu kelompok dengan $NLR \geq 2$ dan kelompok dengan $NLR < 2$, dan menemukan bahwa kebutuhan analgesik dengan kelompok $NLR \geq 2$ secara signifikan tinggi, dan mereka menafsirkan ini sebagai hubungan $NLR \geq 2$ dengan peningkatan nyeri pascabedah.²⁰

Daoudia et al. mengevaluasi sikap terkait nyeri pra bedah dan kebutuhan analgesik pascabedah dalam penelitian mereka pada 60 pasien yang menjalani kolesistektomi laparoskopik. Mereka menentukan sikap individu terhadap rangsangan nyeri pra bedah menggunakan "*situational pain scale*" dan menentukan keadaan emosional menggunakan "skala ansietas dan depresi rumah sakit". Mereka mencatat jumlah total analgesik yang diminta untuk nyeri pada 48 jam pertama pasca operasi sebagai "*unitary dosage*". Mereka menunjukkan bahwa kebutuhan analgesik pascabedah dari mereka yang memiliki skor *situational pain scale* tinggi adalah tinggi, dan ini adalah pasien dengan $NLR < 2$ dan keadaan emosi yang buruk. Kesimpulannya, mereka menyatakan bahwa ada hubungan antara *unitary*

dosage pascabedah dan *situational pain scale* pra bedah, dan skala anxietas dan depresi menggambarkan status emosional dan NLR mewakili status inflamasi berkorelasi dengan nyeri pasca operasi.²⁰

Mekanisme pertahanan lini pertama dalam peran utama neutrophil sebagai respon sistem imun bawaan dan merangsang proses granulopoiesis menyebabkan peningkatan neutrofil, kemudian disertai dengan penurunan limfopoiesis dan penurunan apoptosis neutrophil tetapi peningkatan apoptosis limfosit sehingga terjadi neutrofilia dan limfositopenia. Peningkatan produksi neutrofil dan destruksi limfosit yang ditandai dengan rasio neutrophil limfosit (NLR) akan menyebabkan pelepasan sitokin inflamasi, salah satunya adalah interleukin-6 (IL-6).^{41,42}

2.2 Interleukin-6 (IL-6)

Interleukin 6 (IL-6) termasuk sitokin pro inflamasi yang telah dipelajari pada mekanisme degenerasi diskus dan juga mediator nosiseptif. Meskipun IL-6 berperan pada respon fase akut, IL-6 juga berperan pada inflamasi kronik, autoimunitas, disfungsi sel endotel dan fibrogenesis karena berhubungan dengan generasi dan propagasi dari inflamasi kronik.²¹ IL-6 juga menstimulasi pertumbuhan dan proliferasi sejumlah sel imun sebagai respon pertahanan. Karena itu, IL-6 dapat dijadikan sebagai marker utama terjadinya inflamasi kronik pada manusia.²²

Sebuah studi dengan hewan coba yang mengalami alodinia dibandingkan dengan kontrol menunjukkan peningkatan kadar IL-6 dan TNF- α , serta terdapat korelasi positif antara kadar sitokin dan severitas nyeri. Lalu terdapat penelitian

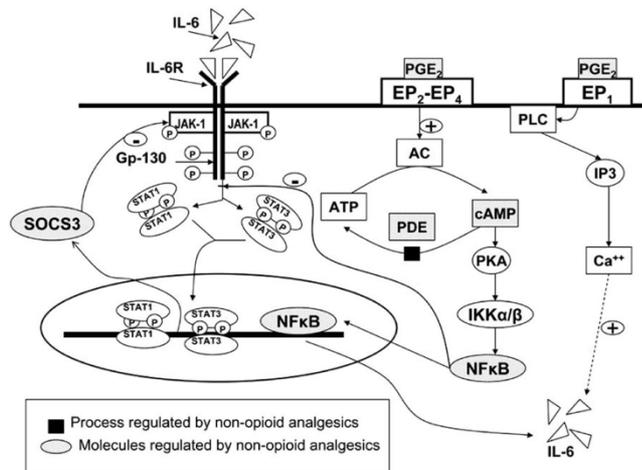
yang menghubungkan antara kadar sitokin dalam plasma yaitu TNF- α , sTNFR1 (reseptor 1 TNF terlarut), IL-6 dan IL-1 β dengan nyeri menemukan bahwa semuanya berkorelasi positif dengan intensitas nyeri.²² Penelitian oleh Licciardone et al., yang membandingkan profil sitokin pada pasien dengan nyeri berat dan tanpa nyeri dan mengukur kadar IL-6, ditemukan hasil bahwa IL-6 berhubungan signifikan dengan tingkat keparahan nyeri.²³

Setelah terjadi cedera, konsentrasi plasma IL-6 bisa dideteksi dalam 60 menit dengan konsentrasi puncak antara 4 sampai 6 jam, dan dapat bertahan sampai 10 hari. Sehingga dipertimbangkan sebagai marker yang sangat relevan dari derajat kerusakan jaringan dalam prosedur pembedahan yang berhubungan dengan morbiditas pascabedah.

Nyeri dan sistem imun saling mempengaruhi, menjadikannya sulit untuk menentukan apakah dengan memotong jalur nyeri akan mengurangi produksi sitokin inflamasi atau sebaliknya. Pada pendapat tradisional nyeri disebabkan oleh semata-mata adanya migrasi dari leukosit sehubungan dengan mediator inflamasi yang diproduksi. Pendapat terbaru saat ini bahwa respon nyeri inflamasi tidak semata-mata terbatas hanya akibat migrasi leukosit. Diyakini bahwa sitokin proinflamasi berperan pada proses nosisepsi yang bermula pada imun, neural dan sel glia (mikroglia dan astrosit) yang berada di perifer dan sentral sistem saraf, dan sitokin ini dapat menjadi pemicu efek jangka panjang dan jangka pendek yaitu hipereksitabilitas dan perubahan ekspresi fenotip nosiseptor, abnormal dari proses sinyal nosisepsi, hal tersebut disebabkan secara langsung oleh sitokin atau mediator yang terbentuk akibat sitokin itu sendiri.^{39,40}

Beberapa temuan mendukung adanya kemungkinan bahwa IL-6 mempunyai efek modulasi pada nosisepsi dan nyeri pada manusia. Cedera pada jaringan yang disebabkan oleh trauma atau pembedahan menimbulkan nyeri yang timbul segera dan terlokalisasi. Nyeri ini berlanjut setelah cedera awal, mengimplikasikan bahwa dihasilkan zat yang memperpanjang nyeri. IL-6 dihasilkan dengan jumlah yang cukup berarti pada lokasi luka bedah. IL-6 memasuki sirkulasi sistemik, dimana konsentrasinya berhubungan dengan tingkat beratnya pembedahan, dan karenanya, berhubungan dengan beratnya cedera jaringan. Pada 24 sampai 36 jam setelah pembedahan, kadar IL-6 dalam plasma mencapai nilai preoperatif, karena produksinya berkurang.^{39,40}

Regulasi efek PGE2 terhadap sintesis IL-6 telah dilaporkan oleh beberapa penelitian terutama pada in vitro dan in vivo. Diduga bahwa PGE2 menginduksi produksi dari IL-6 melalui sub tipe reseptor prostaglandin yaitu EP yang akan mengaktifkan NF- κ B. Produksi IL-6 dipengaruhi oleh reseptor agonis PG, dengan menstimulasi EP maka akan terjadi induksi peningkatan IL-6, PGE2 menstimulasi sintesis IL-6 dengan memobilisasi Ca dari ekstrasel ke intrasel melalui EP1 sementara reseptor EP2 dan EP4 adalah reseptor G-protein-coupled yang dapat mengaktifasi kadar *Cyclic Adenosine Monophosphate* (cAMP) selanjutnya akan mengaktifasi *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells* (NF- κ B) dan akan meningkatkan sintesis IL-6. Beberapa obat yang telah digunakan untuk penghambatan produksi IL-6 diantaranya indometasin yang dapat menurunkan IL6 dalam 18 jam pascatrauma.^{39,41}



Gambar 2. Hipotesis regulasi IL-6

Dikutip dari: Hamza M, Dionne RA. Mechanisms of non-opioid analgesics beyond cyclooxygenase inhibition. *Curr Mol Pharmacol*. 2009 Jan;2(1):1-14.

2.3 Dekompresi dan Stabilisasi Posterior

Setiap tahun insidensi trauma medula spinalis diperkirakan 43-77 per 1000.000 populasi di Amerika yang mencapai 20.000 kasus pertahun dan 50–70% berumur antara 15 - 35 tahun, sedangkan 4–14% berumur kurang dari 15 tahun. Penyebab paling sering adalah kecelakaan motor (40%), jatuh dari ketinggian (21%), penganiayaan (15%) dan trauma olahraga (13%). Pada anak-anak yang tersering adalah oleh karena olahraga (24%) dan aktifitas wisata air (13%). Lokasi paling sering trauma spinal adalah daerah servikal (29%), Thorakal (24%), Lumbal (37%) dan sakral (10%).^{26,27}

Pembedahan dekompresi dan stabilisasi vertebra adalah prosedur bedah yang dilakukan untuk memperbaiki instabilitas tulang belakang. Prosedur ini dilakukan sebagai salah satu modalitas terapi untuk menangani penyebab utama nyeri punggung bawah, yaitu ketidakstabilan vertebra lumbar yang dapat disebabkan kompresi pada sumbu tubuh dan/ atau beban torsional yang berlebihan.^{1,2}

Fusi intercorpus lumbal posterior dengan tulang autogenik pertama kali dilakukan oleh Cloward pada tahun 1943 dan dengan tulang alogenik pada tahun 1946. Nyeri punggung bawah dan nyeri tungkai bawah dapat dihilangkan dengan mendekomposisi secara radikal struktur saraf dan menstabilkan vertebra lumbal secara struktural dengan mengisi celah sendi terdekortikasi dengan blok ilium. Penonjolan krista iliaka ditempelkan dalam ruang diskus yang dievakuasi. Menyeimbangkan gaya yang dihasilkan oleh graft yang diposisikan dan mengisi 80% atau lebih ruang diskus, menghentikan pergerakan di antara vertebra yang berdekatan.²⁸

2.4 Nyeri Pascabedah

2.4.1 Definisi Nyeri

International Association for Study of Pain (IASP), mendefinisikan nyeri sebagai suatu pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan yang secara tipikal disebabkan oleh, atau menyerupai, kerusakan jaringan aktual atau potensial. Nyeri memiliki 2 komponen utama, yaitu komponen emosional (psikologis) dan sensorik (fisik). Nyeri merupakan pengalaman sensoris yang bersifat multidimensional yang dapat dinilai dari berbagai sisi. Nyeri dapat dinilai berdasarkan intensitas (ringan, sedang dan berat), kualitas (tumpul, tajam, terbakar, dll), waktu dan lamanya berlangsung (transien, intermiten, persisten), dan penyebaran (superficial atau dalam, terlokalisir atau difus).^{29,30}

Nyeri pascabedah merupakan bagian penting yang harus

diperhatikan karena dapat mempengaruhi berbagai hal dalam perawatan pasien. Penanganan nyeri yang tidak adekuat dapat menyebabkan terjadinya efek-efek fisiologis yang akan mempengaruhi morbiditas dan mortalitas, lamanya penyembuhan, lama rawat di rumah sakit, trauma yang mendalam bagi pasien yang mengalaminya dan juga dapat menyebabkan terjadinya nyeri yang bersifat kronis yang akan bertahan dalam waktu yang lama. Oleh karena itu, penanganan nyeri yang adekuat sangatlah penting.³⁰

2.4.2 Patofisiologi Nyeri Pascabedah

Pembedahan merupakan suatu peristiwa yang bersifat bifasik terhadap tubuh yang berimplikasi pada pengelolaan nyeri. Pertama, selama operasi berlangsung, terjadi kerusakan jaringan tubuh yang menghasilkan suatu stimulus noksius. Kedua, terjadi respon inflamasi pada jaringan tersebut pascabedah yang bertanggung jawab terhadap munculnya stimulus noksius. Segera setelah terjadi kerusakan jaringan, ujung saraf sensorik seketika terpapar oleh sejumlah produk kerusakan sel dan mediator inflamasi yang memicu aktivitas nosiseptif. *Inflammatory soup* ini mencakup prostaglandin (PG), serotonin, histamin, bradikinin, purin, sitokin, *eicosanoid*, dan neuropeptida yang bekerja pada reseptor spesifik pada saraf sensorik dan juga memiliki interaksi yang penting. Kedua proses yang terjadi ini, selama masa pembedahan dan pascabedah akan mengakibatkan sensitisasi susunan saraf sensorik. Pada tingkat perifer, terjadi penurunan nilai ambang reseptor nyeri (nosiseptor), sedangkan pada tingkat sentral terjadi peningkatan eksitabilitas neuron spinal yang terlihat dalam transmisi nyeri. Akibat perubahan

sensitisasi ini, nyeri pascabedah ditandai dengan gejala *hiperalgesia* (suatu stimulus noksius lemah yang normal menyebabkan nyeri, kini dirasakan sangat nyeri), *allodinia* (suatu stimulus lemah yang normal tidak menyebabkan nyeri, kini terasa nyeri) dan *prolonged pain* (nyeri menetap walaupun stimulus sudah dihentikan).^{31,32}

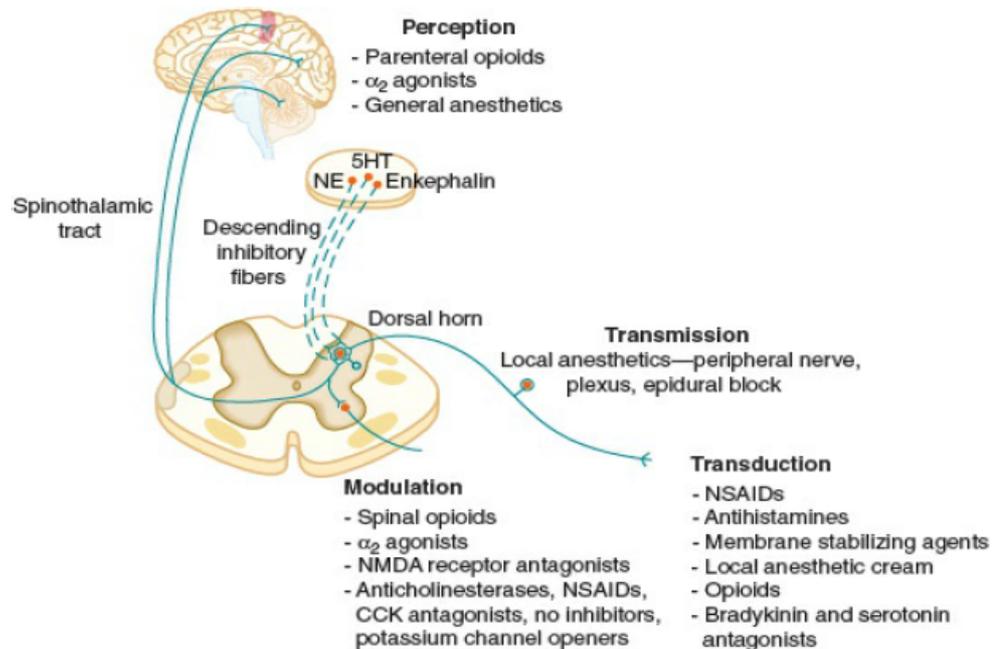
Ada empat proses yang harus dilalui dalam proses nyeri yaitu:³³⁻³⁵

1. Proses transduksi, merupakan proses pengubahan rangsang nyeri menjadi suatu aktifitas listrik yang akan diterima di ujung saraf oleh reseptor khusus oleh neuron afferen primer. Rangsang ini dapat berupa rangsang mekanik (tekanan), mediator inflamasi (prostaglandin, nerve growth faktor, sitokin, interleukin), ATP (*adenosine triphosphate*), proton dan suhu yang akan ditransduksi oleh reseptor spesifik seperti *acid sensing ion channels* (ASIC) sebagai reseptor temperatur, Transient receptor potential cation channel (TRP), *tyrosine kinase* (TrkA) sebagai reseptor inflamasi atau reseptor tekanan. Awal kerusakan dan inflamasi menyebabkan serabut C dan A δ mengalami perubahan yang disebut *sensitisasi*, peningkatan aktivitas nosiseptor dan perubahan aktivitas kanal ion dan reseptor membran. Proses transduksi ini dapat dihambat oleh OAINS dan gabapentin.
2. Proses transmisi, merupakan penyaluran isyarat listrik yang terjadi pada proses transduksi melalui serabut A δ bermielin dan serabut C tak bermielin melalui *sodium channels* (NaCh) dan *voltage gated calcium channels* (VDCC) and *potassium channels* dari neuron perifer ke dorsal

root ganglion dan dorsal horn di medula spinalis. Proses ini dapat dihambat oleh obat anestesi lokal.

3. Proses modulasi adalah proses amplifikasi sinyal neural terkait nyeri. Proses ini terutama terjadi di kornu dorsalis medula spinalis, dan mungkin juga terjadi di tingkat lainnya. Serangkaian reseptor opioid seperti mu, kappa, dan delta dapat ditemukan di kornu dorsalis. Modulasi adalah sistem penghambatan terhadap sinyal nyeri yang sampai di otak. Penghambatan yang dimaksudkan disini adalah “descending inhibitory pathway”. Ada beberapa mekanisme yang berperan pada sistem modulasi, salah satu mekanisme tersebut adalah “endogenous pain modulation system”. Penghambatan disini diperankan oleh opioid endogen. Opioid tersebut antara lain: endorphine, enkephalin dan dynorphin yang bekerja pada reseptor opioid yang ada di medula spinalis (dorsal horn) dan menghasilkan inhibisi presinaps. Kedua adalah sistem inhibisi segmental yang ditandai adanya inhibisi lokal yang dilakukan oleh GABA dan glisin. Pada proses ini opioid memegang peranan penting dalam penanganan nyeri pascabedah.
4. Persepsi, hasil akhir dari interaksi yang kompleks dari proses transduksi, transmisi dan modulasi yang di transmisikan ke otak melalui 2 *ascending pathways* (spinothalamic, dari lamina V ke korteks, dan parabrachial, dari lamina I ke area hypothalamic) dan *descending pathways* (dari otak melalui area peri-aqueductal grey

(PAG) dan rostro-ventral medulla (RVM)) yang pada akhirnya menghasilkan suatu proses subyektif yang dikenal sebagai persepsi nyeri.



Gambar 3. Empat elemen proses terjadinya nyeri.

Dikutip dari: Forero M, Adhikary SD, Lopez H, Tsui C, Chin KJ, . The Erector Spinae Plane Block A Novel Analgesic Technique in Thoracic Neuropathic Pain. *Reg Anesth Pain Med.* 2016;41:621-7.

2.4.3 Tatalaksana Nyeri Pascabedah Vertebra (Dekompresi dan Stabilisasi Posterior)

Tatalaksana nyeri akut pascabedah saat ini mulai mengalami perubahan paradigma dari penggunaan analgesic step ladder *World Health Organization* (WHO) beralih menjadi penggunaan teknik *Procedure Specific Post-operative Pain Management* (PROSPECT). Hal ini dikarenakan WHO analgetik step ladder dikembangkan terutama untuk pasien dengan nyeri kanker yang sifatnya cenderung akan menjadi semakin berat seiring dengan

waktu. Tatalaksana WHO analgetic step ladder dianggap tidak relevan dengan sifat nyeri akut pascabedah yang sifatnya cenderung akan semakin berkurang seiring dengan waktu.³⁶

Rekomendasi PROSPECT untuk manajemen nyeri peri-operasi pada pasien yang menjalani operasi tulang belakang Kompleks:³⁷

- Rekomendasi pra bedah dan intra-operasi
 - Oral atau i.v. parasetamol (Grade D)
 - Oral atau i.v. Inhibitor spesifik NSAID / COX-2 (Grade A)
 - i.v. Infus ketamin (Grade A)
- Rekomendasi pascabedah
 - Analgesia epidural dengan anestesi lokal dan dengan atau tanpa opioid (Grade B)
 - Oral atau i.v. parasetamol (Grade D)
 - Oral atau i.v. Inhibitor spesifik NSAID/COX-2 (Grade A)
 - Opioid sebagai obat penyelamat (Grade D)

2.4.4 Penilaian Nyeri

Nyeri merupakan masalah yang sangat subjektif yang dipengaruhi oleh psikologis, kebudayaan dan hal-hal lainnya. Karena itu mengukur intensitas nyeri merupakan masalah yang relatif sulit. Pengukuran kualitas nyeri menolong dalam hal terapi yang diberikan dan penilaian efektivitas pengobatan. Definisi nyeri yang jelas sangat dibutuhkan karena nyeri memberikan gambaran kerusakan jaringan atau kerusakan organ atau reaksi emosional. Ada beberapa macam metode yang umumnya digunakan untuk

pada jaringan yang mengalami inflamasi, yang secara alami terdapat pada sel-sel yang berperan dalam sistem imun, misalnya granulosit, monosit, makrofag dan limfosit. Sel-sel ini bila diperlukan misalnya terjadi trauma jaringan akan diproduksi dalam jumlah yang besar kemudian dilepaskan ke sirkulasi.^{14,15}

Kerusakan jaringan akan menyebabkan dilepaskannya sejumlah mediator-mediator inflamasi dan substansi berupa sitokin (NF alfa, Interleukin 1B, Interleukin 6), ion K, H, serotonin, bradikinin, histamin, prostaglandin dan lain-lain. Eksudasi dari pembuluh darah menghasilkan terkumpulnya mediator-mediator tersebut pada daerah trauma. Proses ini memfasilitasi pergerakan leukosit pada permukaan endotel kapiler dan venula. Aktivasi dari sel endotel oleh sitokin proinflamasi menginduksi pengeluaran selektin yang menyebabkan ikatan leukosit pada permukaan endotel. Produksi sitokin yang berlanjut akan menstimulasi sel endotel untuk mengeluarkan intraceluler adhesion molecule-1 (ICAM-1) dan vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) yang merupakan molekul-molekul adesi kuat untuk leukosit melekat pada endotel. Leukosit juga secara langsung menghasilkan integrin yang membantunya untuk adesi pada permukaan endotel. Sitokin kemoatraktan (kemokin), produk-produk bakteri dan komponen-komponen komplemen memediasi pergerakan leukosit pada daerah inflamasi. Infiltrasi neutrofil merupakan pertanda utama adanya inflamasi akut, sedangkan limfosit dan monosit merupakan pertanda untuk inflamasi kronik.¹⁴

Infiltrasi leukosit merupakan hal penting untuk menghilangkan mikroorganisme dan debris, namun di sisi lain leukosit dapat menyebabkan kerusakan akibat adanya produksi oksigen reaktif dan enzim proteolitik. Beberapa

penelitian menunjukkan peranan leukosit setelah suatu trauma dalam kejadian iskemi reperfusi. Respon inflamasi merupakan kontrol untuk membatasi infeksi dan memicu terjadinya perbaikan jaringan. Namun perlu diingat bahwa respon inflamasi yang berlebihan justru dapat menimbulkan kerusakan baik lokal maupun sistemik. Beberapa faktor memainkan peranan penting dalam regulasi dan perbaikan pada respon inflamasi akut. Studi yang terbaru menunjukkan bahwa sistem saraf parasimpatis memiliki peranan dalam regulasi inflamasi akut. Neuron aferen pada jaringan yang rusak atau terinfeksi menunjukkan inflamasi dan menghantarkan informasi ini ke otak melalui nervus vagus. Respon eferen yang muncul adalah pelepasan asetilkolin yang akan berinteraksi dengan reseptor asetilkolin nikotinic pada leukosit untuk memperbaiki respon inflamasi lokal, sehingga secara seimbang akan dikeluarkan sitokin proinflamasi (TNF alfa, IL-1, IL-12, IFN gamma) dan sitokin antiinflamasi (IL-10).^{15,40}