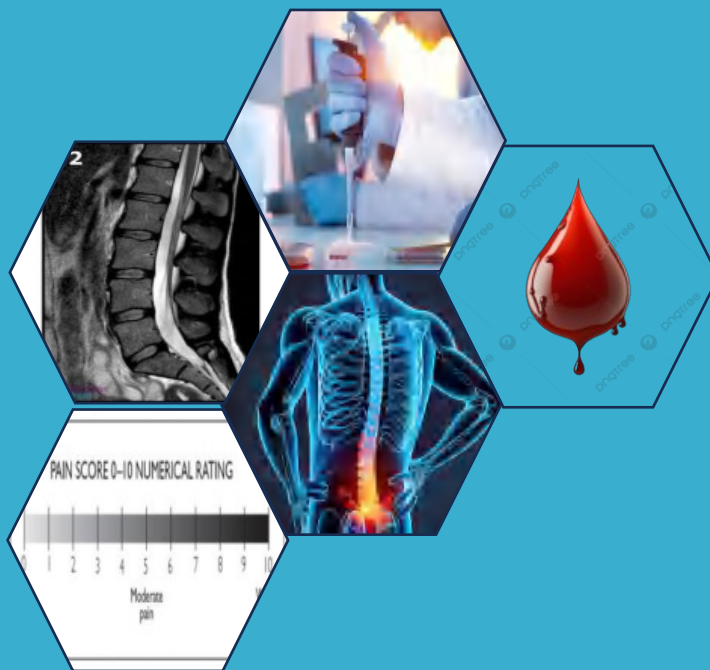


HUBUNGAN ANTARA KADAR NEUTROFIL LIMFOSIT RATIO DAN INTERLEUKIN-17A DENGAN INTENSITAS NYERI CAMPURAN (NOSISEPSI DAN NEUROPATIK) DAN DERAJAT HERNIA NUKLEUS PULPOSUS PADA PASIEN NYERI PUNGGUNG BAWAH

THE RELATIONSHIP BETWEEN NEUTROFIL LYMPHOCYTE RATIO AND INTERLEUKIN-17A LEVELS WITH MIXED PAIN INTENSITY (NOCICEPTIVE AND NEUROPATHIC) AND DEGREE OF HERNIATED NUCLEUS PULPOSUS IN LOW BACK PAIN PATIENTS



**FEBRINA RAMBU
C155202004**

**PROGRAM STUDI NEUROLOGI
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

2025



Optimized using
trial version
www.balesio.com

**HUBUNGAN ANTARA KADAR NEUTROFIL LIMFOSIT RATIO DAN
INTERLEUKIN-17A DENGAN INTENSITAS NYERI CAMPURAN (NOSISEPSI
DAN NEUROPATIK) DAN DERAJAT HERNIA NUKLEUS PULPOSUS PADA
PASIEEN NYERI PUNGGUNG BAWAH**

FEBRINA RAMBU

C155202004



PEMBIMBING:

Dr. dr. Susi Aulina, Sp.S(K)

Dr. dr. Jumraini Tammasse, Sp.S(K), Subsp.NRE

Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM

PENGUJI:

dr. Muh. Iqbal Basri, M.Kes., Sp.S(K)

Dr. dr. Audry Devisanty Wuysang, M.Si., Sp.S(K)

PROGRAM STUDI NEUROLOGI

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

2025



HALAMAN PENGAJUAN

**HUBUNGAN ANTARA KADAR NEUTROFIL LIMFOSIT RATIO DAN
INTERLEUKIN-17A DENGAN INTENSITAS NYERI CAMPURAN (NOSISEPSI
DAN NEUROPATIK) DAN DERAJAT HERNIA NUKLEUS PULPOSUS PADA
PASIEEN NYERI PUNGGUNG BAWAH**

Tesis

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar dokter spesialis

Program Studi Neurologi

FEBRINA RAMBU

C155202004

PROGRAM STUDI NEUROLOGI

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

2025



HALAMAN PENGESAHAN TESIS

HUBUNGAN ANTARA KADAR NEUTROFIL LIMFOSIT RATIO DAN INTERLEUKIN-17A DENGAN INTENSITAS NYERI CAMPURAN (NOSISEPSI DAN NEUROPATIK) DAN DERAJAT HERNIA NUKLEUS PULPOSUS PADA PASIEEN NYERI PUNGGUNG BAWAH

Disusun dan diajukan oleh :

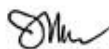
Febrina Rambu
NIM : C155202004

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Tesis
Pada tanggal 30 Januari 2025
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Pada
Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Neurologi
Departemen Neurologi
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin
Makassar

Mengesahkan:

Pembimbing Utama,



Dr. dr. Susi Aulina, Sp.S(K)

Pembimbing Pendamping,



Dr. dr. Jumraini Tamminasse, Sp.S(K), Subsp. NRE
NIP. 19680723 200003 2 001

Ketua Program Studi Neurologi
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin




Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK
NIP. 19680530 199603 2 001

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin




Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK
NIP. 19680530 199603 2 001

**PERNYATAAN KEASLIAN TESIS
DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA**

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis berjudul "**Hubungan antara Kadar Neutrofil Limfosit Ratio dan Interleukin-17A dengan Intensitas Nyeri Campuran (Nosisepsi dan Neuropatik) dan Derajat Hernia Nukleus Pulposus pada Pasien Nyeri Punggung Bawah**" adalah benar karya saya dengan arahan dari tim pembimbing Dr. dr. Susi Aulina, Sp.N(K) sebagai Pembimbing Utama dan Dr. dr. Jumraini Tammasse, Sp.N(K), Subs. NRE sebagai Pembimbing Pendamping. Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. 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. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini adalah karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut berdasarkan aturan yang berlaku.

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

Makassar, 31 Januari 2025



BRINA RAMBU

NIM : C155202004



Optimized using
trial version
www.balesio.com

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan puji dan syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas berkat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul HUBUNGAN ANTARA KADAR NEUTROFIL LIMFOSIT RATIO DAN INTERLEUKIN-17A DENGAN INTENSITAS NYERI CAMPURAN (NOSISEPSI DAN NEUROPATIK) DAN DERAJAT HERNIA NUKLEUS PULPOSUS PADA PASIEN NYERI PUNGGUNG BAWAH. Tesis ini dapat tersusun dengan baik berkat kerja keras, ketekunan, kesabaran, bantuan, dan kerja sama dari berbagai pihak. Pada kesempatan ini, penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar- besarnya kepada semua pihak yang terlibat secara langsung maupun tidak langsung

Pada kesempatan pertama, penulis mengucapkan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada kedua orang tua saya, Bapak Markus Rambu dan Ibu Esther Sampe, serta saudara saya (Windiana Rambu; Novrani Rambu) atas doa, kasih sayang, motivasi, kesabaran, dan dukungan yang telah diberikan sehingga penulis dapat menyelesaikan pendidikan dengan baik.

Tesis ini dapat diselesaikan berkat bantuan dan partisipasi berbagai pihak. Dalam kesempatan ini, penulis menghaturkan terima kasih yang tulus kepada Dr. dr. Susi Aulina, Sp.N(K) sebagai Ketua Komisi Penasihat / Pembimbing Utama, Dr. dr. Jumraini Tammasse, Sp.N(K), Subs.NRE sebagai Anggota Penasihat / Sekretaris Pembimbing, Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM sebagai Anggota Komisi Penasihat / Pembimbing Metode Penelitian dan Statistik, dr. Muhammad Iqbal Basri, M.Kes., Sp.S(K) sebagai Anggota Tim Penilai, serta Dr. dr. Audry Devisanty Wuysang, M.Si., Sp.S(K) sebagai Anggota Tim Penilai, yang telah memberikan waktu dan bimbingan sejak proposal hingga seminar hasil penelitian. Serta kepada Ketua Program Studi PPDS Neurologi Prof. dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.N(K), DFM yang telah banyak membantu dan mendukung penulis dalam menyelesaikan studi sebagai PPDS Neurologi.

Terima kasih kepada staf Neurologi: Bapak Isdar Ronta, Sdr. Syukur, Sdr. Ade, Bapak Arfan, dan Ibu I Masse, yang telah membantu masalah administrasi, fasilitas perpustakaan, serta penyelesaian tesis ini. Terima kasih juga saya ucapkan kepada dr. Yusran Ady Fitrah, Ph.D yang telah mendukung dalam penyelesaian tesis. Terima kasih kepada para teman sejawat dan sahabat saya dr. Maulida, dr. Rani Kerinci, dr. Muhammad Iqbal, dan GCS 15, serta seluruh teman sejawat PPDS Neurologi yang turut membantu selama penyelesaian masa studi PPDS Neurologi. Kebersamaan dan persaudaraan merupakan hal yang tak terlupakan. Semoga persaudaraan ini tetap terjaga sampai seterusnya. Penulis menyampaikan permohonan maaf yang sebesar-besarnya kepada semua pihak atas segala kesalahan yang terjadi selama penyusunan tesis. Penulis berharap karya akhir ini dapat memberikan sumbangan terhadap perkembangan neurologi di masa depan. Semoga Tuhan Yang Maha Esa selalu menyertai setiap langkah pengabdian kita.

Jumat, 31 Januari 2025
Yang menyatakan



Febrina Rambu



ABSTRAK

FEBRINA RAMBU. HUBUNGAN ANTARA KADAR NEUTROFIL LIMFOSIT RATIO DAN INTERLEUKIN-17A DENGAN INTENSITAS NYERI CAMPURAN (NOSISEPSI DAN NEUROPATIK) DAN DERAJAT HERNIA NUKLEUS PULPOSUS PADA PASIEN NYERI PUNGGUNG BAWAH (dibimbing oleh Susi Aulina dan Jumraini Tammasse)

Latar Belakang dan Tujuan: Nyeri punggung bawah (LBP) mempengaruhi 80% individu di seluruh dunia dan menyebabkan kecacatan yang signifikan. Gangguan disk intervertebralis (IDD), penyebab utama LBP, mengakibatkan nyeri kronis, gangguan fungsi, dan tantangan ekonomi. Proses degeneratif, sitokin inflamasi, dan matriks ekstraseluler yang terganggu memainkan peran kunci dalam patologi IDD. Studi ini bertujuan untuk menyelidiki hubungan antara rasio neutrofil-limfosit serum (NLR) dan kadar interleukin-17A (IL-17A) pada pasien dengan nyeri punggung bawah (LBP) akibat herniasi nukleus pulposus (HNP), neuropatik, dan intensitas nyeri nociceptive.

Bahan dan Metode: Studi potong lintang observasional ini dilakukan pada pasien dengan HNP. Diagnosis HNP didasarkan pada temuan radiologis. Alat penilaian NRS digunakan untuk mengukur intensitas nyeri. NLR dihitung dari tes darah rutin, dan kadar IL-17A diukur dengan metode ELISA.

Hasil: Studi ini melibatkan 62 pasien HNP, sebagian besar laki-laki (51,6%), dengan usia rata-rata 45,5 tahun. Tingkat keparahan HNP menunjukkan ekstrusi (40,3%), protrusi (38,7%), dan pembengkakan (21,0%). Median NLR adalah 2,34, dan IL-17A adalah 129,65 pg/mL. NLR berkorelasi positif dengan NRS nociceptive ($r = 0.472$) dan NRS neuropatik ($r = 0.345$), sementara IL-17A berkorelasi dengan NRS nociceptive ($r = 0.518$) dan NRS neuropatik ($r = 0.390$). NLR berbeda secara signifikan antara derajat HNP ($p = 0.010$). Namun, IL-17A tidak menunjukkan hasil yang signifikan ($p = 0,144$).

Kesimpulan: Korelasi signifikan ditemukan antara tingkat NLR dan NRS nyeri nociceptive/neuropatik pada pasien HNP, serta tingkat IL-17A. NLR bervariasi secara signifikan berdasarkan tingkat keparahan HNP, menunjukkan potensinya sebagai biomarker. Namun, IL-17A tidak menunjukkan hubungan signifikan dengan tingkat keparahan HNP, menunjukkan perannya dalam peradangan daripada perkembangan penyakit.



ABSTRACT

FEBRINA RAMBU. ***THE RELATIONSHIP BETWEEN NEUTROFIL LYMPHOCYTE RATIO AND INTERLEUKIN-17A LEVELS WITH MIXED PAIN INTENSITY (NOCICEPTIVE AND NEUROPATHIC) AND DEGREE OF HERNIATED NUCLEUS PULPOSUS IN LOW BACK PAIN PATIENTS*** (Under Supervisor by, Susi Aulina and Jumraini Tammasse)

Background and Objectives. Low back pain (LBP) affects 80% of individuals globally and causes significant disability. Intervertebral disc disorders (IDDs), a major LBP contributor, result in chronic pain, impaired function, and economic challenges. Degenerative processes, inflammatory cytokines, and disrupted extracellular matrix play key roles in IDD pathology. This study aims to investigate the relationship between serum neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and interleukin-17A (IL-17A) levels in patients with LBP due to herniated nucleus pulposus (HNP), neuropathic, and nociceptive pain intensity.

Materials and Methods. This observational cross-sectional study was conducted in patients with HNP. HNP diagnosis is based on radiological findings. NRS assessment tool used to measure pain intensity. NLR was calculated from routine blood tests, and IL-17A levels were measured with an ELISA method.

Results. This study included 62 HNP patients, predominantly male (51.6%), with a mean age of 45.5 years. HNP severity showed extrusion (40.3%), protrusion (38.7%), and bulging (21.0%). Median NLR was 2.34, and IL-17A was 129.65 pg/mL. NLR correlated positively with nociceptive ($r = 0.472$) and neuropathic NRS ($r = 0.345$), while IL-17A correlated with nociceptive ($r = 0.518$) and neuropathic NRS ($r = 0.390$). NLR significantly differed across HNP degrees ($p = 0.010$). However, IL-17A showed no significant result ($p = 0.144$).

Conclusions. Significant correlations were found between NLR levels and nociceptive/neuropathic pain NRS in HNP patients, and IL-17A levels. NLR varied significantly across HNP severity, suggesting its potential as a biomarker. However, IL-17A showed no significant relationship with HNP severity, indicating its role in inflammation rather than disease progression.

Keywords: Herniated nucleus pulposus, low back pain, neutrophil-lymphocyte ratio, interleukin-17A.



DAFTAR ISI

HALAMAN LEMBAR PENGESAHAN.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN.....	iv
UCAPAN TERIMA KASIH.....	vi
ABSTRAK.....	vii
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR GAMBAR.....	ix
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR ALGORITMA.....	xi
DAFTAR GRAFIK.....	xii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar belakang.....	1
1.2 Rumusan masalah.....	19
1.3 Hipotesis penelitian.....	19
1.4 Tujuan penelitian.....	19
1.5 Kerangka teori dan kerangka konsep.....	20
1.6 Manfaat penelitian.....	21
BAB II METODOLOGI PENELITIAN.....	22
2.1 Desain penelitian.....	22
2.2 Tempat dan waktu penelitian.....	22
2.3 Populasi dan sampel penelitian.....	22
2.4 Kriteria inklusi dan eksklusi.....	23
2.5 Definisi operasional.....	23
2.6 Prosedur penelitian.....	26
2.7 Alur penelitian.....	27
2.8 Parameter Pengamatan.....	27
2.9 Izin Studi dan Kelayakan Etik.....	27
BAB III HASIL PENELITIAN.....	28
3.1. Karakteristik Subjek Penelitian.....	28
3.2. Korelasi Kadar Serum NLR, IL17A terhadap Intensitas Nyeri (NRS).....	29
3.3. Perbandingan Kadar Serum NLR, IL-17A dengan Derajat HNP.....	31
BAB IV PEMBAHASAN.....	34
4.1. Karakteristik Subjek.....	34
4.2. Korelasi NLR, IL-17A terhadap Nyeri.....	35
4.3. Hubungan antara NLR, IL-17A dengan derajat HNP.....	36
BAB V KESIMPULAN.....	38
5.1. Kesimpulan.....	38
5.2. Saran.....	38
DAFTAR PUSTAKA.....	39



DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Ilustrasi Diskus Intervertebralis sehat dan Degeneratif.	6
Gambar 2. Ilustrasi perubahan degeneratif diskus.	7
Gambar 3. Skema mengenai kejadian Degeneratif Diskus Intervertebralis (DDI). ..	8
Gambar 4. Lumbar Spine normal dan tipe herniasi.	10
Gambar 5. Gambaran Radiologi Degeneratif diskus berdasarkan derajat herniasi	12
Gambar 6. Skala Penilaian NRS.....	12
Gambar 7. Lembar penilaian PainDETECT versi Bahasa Indonesia	13
Gambar 8. Kaskade perekrutan neutrofil dari vasculature menuju jaringan.....	14
Gambar 9. Produksi IL-17A dan jalur sinyal pada Intervertebral Diskus	15
Gambar 10. Fenotipe degenerasi cakram yang dominan dan tanda-tanda ECM pada tiap fenotipe.....	16
Gambar 11. Gambaran pengaruh IL-17 terhadap sirkulasi.	17



DAFTAR TABEL

Tabel 1. Derajat Herniasi Degeneratif Diskus	11
Tabel 2. Definisi Operasional	23
Tabel 3. Karakteristik Demografi Subjek Penelitian	28
Tabel 4. Nilai NRS, NLR, IL-17A	29
Tabel 5. Perbandingan NLR dan IL-17A dengan Derajat HNP	32



DAFTAR ALGORITMA

Algoritma 1. Kerangka Teori.....	20
Algoritma 2. Kerangka Konsep	21
Algoritma 3. Alur Penelitian	27



DAFTAR GRAFIK

Grafik 1. Korelasi antara NLR dengan NRS Nosisepsi.....	30
Grafik 2. Korelasi antara NLR dengan NRS Neuropatik.....	30
Grafik 3. Korelasi antara IL-17A dengan NRS Nosisepsi	31
Grafik 4. Korelasi antara IL-17A dengan NRS Neuropatik.....	31
Grafik 5. Perbandingan NLR dengan Derajat HNP	32
Grafik 6. Perbandingan IL-17A dengan Derajat HNP	33



BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Nyeri Punggung Bawah (NPB) merupakan kondisi yang umum terjadi pada masyarakat global sebesar 80%. Insidensi Nyeri Punggung Bawah <1% dengan prevalensi sekitar 8% pada fasilitas kesehatan primer berdasarkan data global. Nyeri Punggung Bawah merupakan penyebab disabilitas ke enam di dunia. Onset kasus Nyeri Punggung Bawah semakin meningkat seiring pertambahan usia dengan puncak usia 40-50 tahun, disabilitas paling tinggi pada usia 80-84 tahun. Berdasarkan jenis kelamin, NPB lebih banyak mempengaruhi perempuan dibanding laki-laki.(Mattiuzzi et al., 2020; Wang et al., 2022) Data survei Kesehatan Indonesia tahun 2018 memaparkan prevalensi penyakit muskuloskeletal sebesar 11,9%, dengan Nyeri Punggung Bawah pada praktik sehari-hari sebesar 17-31% dari total populasi.(Kesehatan RI, 2018) Pada Kelompok studi Nyeri PERDOSSI menemukan penderita Nyeri Punggung Bawah sebesar 18,37% dari keseluruhan nyeri. NPB sebagian besar membaik dengan cepat, tetapi 4% hingga 25% pasien akan berubah menjadi kronik.(Nieminen et al., 2021) Pasien dengan Nyeri Punggung Bawah di RSUD Sinjai tahun 2022 ada sebesar 52 pasien. Pasien dengan penyebab Hernia Nukleus Pulposus sebesar 14 pasien dengan kelompok usia terbanyak pada usia 60-75 tahun.(Nadraini et al, 2024)

Gangguan Diskus Intervertebralis secara signifikan berdampak pada kualitas hidup dengan menyebabkan nyeri kronis, keterbatasan fungsional, dan beban ekonomi. Penyakit ini mengubah kualitas hidup dengan menurunkan efisiensi kehidupan sehari-hari hingga dalam pekerjaan yang mengakibatkan muncul masalah dalam bidang ekonomi.(Costăchescu et al., 2022; Xia et al., 2024) Gangguan ini dapat menyebabkan ketidakstabilan tulang belakang kronis, mengubah tinggi cakram dan mekanika tulang belakang, yang selanjutnya memperburuk rasa sakit dan keterbatasan fungsional.(Stergar et al., 2019)

Faktor biomekanikal, psikologikal, dan psikososial merupakan faktor-faktor yang menyebabkan Nyeri Punggung Bawah. Salah satu penyebab primer Nyeri Punggung Bawah adalah Degeneratif Diskus Intervertebralis dengan insidensi sebesar 26-49%.



Diskus Intervertebralis dimulai pada usia dewasa muda dan semakin bertambah usia disertai cedera patologis. Proses penuaan seluler diskus intervertebralis dan fungsi *Extracellular matrix* regulasi pada ECM berkorelasi dengan degeneratif diskus pada dapat menyebabkan inflamasi. Bersama dengan inflamasi terjadi

pertumbuhan nervus nosisepsi pada diskus aneural yang dapat menyebabkan nyeri. Faktor lain yang berkontribusi pada degeneratif diskus antara lain beban dan cedera mekanikal, pemasokan nutrisi yang rendah, genetik, merokok, obesitas, diabetes, dan aterosklerosis.(Bradley and Rajendran, 2022; Mohd Isa et al., 2023; Nieminen et al., 2021)

Nyeri pada *Intervertebral Disc Disorder* merupakan suatu kejadian kompleks dimana pada banyak kasus ditemukan kombinasi kelainan struktural, deformitas mekanikal, dan aktivitas mediator inflamasi. Akar saraf spinal yang terjepit sering kali menyebabkan nyeri kronik akibat kompresi struktural, pertumbuhan ujung saraf ke *Intervertebral Disc* yang degenerasi, dan akibat pengeluaran konstan mediator inflamasi.(Shnayder et al., 2023)

Salah satu faktor kunci dalam perkembangan *Intervertebral Disc Disorder* adalah sintesis sitokin pro-inflamasi yang meningkat. IDD dimediasi oleh pelepasan sejumlah besar sitokin pro-inflamasi oleh sel NP, serta oleh makrofag, neutrofil, limfosit T, dan limfosit B. Sitokin yang disintesis menginduksi serangkaian reaksi patofisiologis yang menyebabkan degenerasi, oksidasi, autophagy, penuaan, dan apoptosis sel *Intervertebral Disc*. Ketidakseimbangan dalam produksi sitokin atau ekspresi reseptor sitokin dan atau disregulasi proses sitokin berkontribusi pada berbagai gangguan patologis, termasuk IDD.(Shnayder et al., 2023)

Interleukin (IL) memainkan peran penting dalam patofisiologi degeneratif diskus intervertebralis. Berbagai interleukin seperti IL-17, IL-1 β , dan IL-6 terlibat dalam perkembangan Degeneratif Diskus Intervertebralis melalui jalur pro-inflamasi dan efek pada biologi sel cakram.(Li et al., 2023) IL-17A telah teridentifikasi sebagai faktor proinflamasi penting yang terkait dengan kondisi inflamasi, penyakit autoimun seperti spondilitis ankylosing, rheumatoid arthritis, psoriasis, dan *inflammatory bowel disease*. Studi secara klinis menemukan peningkatan level IL-17A pada serum dan diskus intervertebralis pada pasien *Intervertebralis Disc Degeneration* (IDD).(Peng et al., 2024)

Beberapa peneliti telah melakukan penelitian mengenai biomarker inflamasi terhadap *Intervertebral Disc Disorder*. Yilmaz et al, meneliti Rasio Neurofil-Limfosit sebagai nilai prediktif klinis pada pasien Herniasi Diskus Lumbar menyimpulkan



neutrofil-limfosit merupakan prediktor independen Herniasi Diskus (Yilmaz et al., 2019). Ethemoglu dan Erkoc meneliti korelasi antara Herniasi Diskus dan Respon Inflamasi darah menemukan neutrofil count, rasio neutrofil-limfosit lebih tinggi pada pasien nyeri leher dengan Herniasi Diskus Lumbar dibandingkan dengan pasien nyeri leher disertai MR Cervical normal. Temuan nilai

pada pasien dengan Herniasi Diskus Cervical yaitu, Neutrofil 5.88 ± 2.68 K/ μ L, NLR 2.55 ± 2.30 , dan CRP 0.74 ± 1.13 mg/dl (Ethemoglu and Erkoç, 2020). Peneliti Ozcan-Eksi et al, membandingkan kadar sel darah putih, protein C-reaktif, dan Laju Endap Darah pada pasien Nyeri Punggung Bawah Kronis dengan Subjek normal pada populasi usia yang sama dan gender yang sama menemukan faktor prediktif untuk Nyeri Punggung Bawah Kronik dan *Intervertebral Disc Disorder* berat adalah peningkatan serum monosit dengan nilai cut off $0.42 \times 10^3/\mu$ L, serum basofil $0.025 \times 10^3/\mu$ L, dan peningkatan serum LED diatas 3.5 mm/jam (Özcan-Ekşi et al., 2024). Peneliti Xue et al, mendemonstrasikan temuan peningkatan ekspresi IL-17A pada serum dan jaringan diskus intervertebral pada pasien Herniasi Diskus Lumbal, dan level IL-17A berkorelasi positif dengan nyeri punggung bawah.(Peng et al., 2024) Peneliti Tian dan Liu menemukan pada AF di jaringan diskus intervertebralis yang ruptur memiliki ekspresi IL-17A lebih tinggi daripada AF yang intak.(Peng et al., 2024) Dari beberapa penemuan diatas menggambarkan bagaimana potensi NLR sebagai biomarker Herniasi Diskus dan IL-17A yang berekspresi tinggi pada diskus intervertebralis yang ruptur membuat peneliti tertarik untuk menganalisis hubungan kadar serum darah Neutrofil Limfosit Ratio dan IL-17A pada pasien Nyeri Punggung Bawah *ecause* Hernia Nukleus Pulposus, terkhusus menilai korelasi antara NLR, IL-17A dengan intensitas nyeri dan menilai perbandingan kadar ratio NLR, IL-17A pada derajat HNP untuk meningkatkan pemahaman mengenai kadar inflamasi terhadap nyeri punggung belakang dan derajat Hernia Nukleus Pulposus.

1.1.1. Nyeri Punggung Bawah dan *Intervertebral Disc Disorder*

1.1.1.1. Nyeri Punggung Bawah

Nyeri Punggung Bawah (NPB) merupakan nyeri terlokalisir pada area antara batas tulang rusuk bagian bawah dan lipatan gluteus inferior yang dapat disertai kekakuan otot dengan atau tanpa penjaralan ke paha dan/atau tungkai (sciatica)(Harris et al., 2023). Klasifikasi Nyeri Punggung Bawah berdasarkan durasi dibagi menjadi akut (<6 minggu), subakut (7-12 minggu), kronik (>12 minggu), dan rekuren. Klasifikasi berdasarkan penyakit dasar meliputi Nyeri Punggung Bawah mekanikal, non-mekanikal, dan nyeri menialar (Diwan and Melrose, 2023; Soar et al., 2022)



ri Punggung Bawah berkaitan dengan nyeri nosiseptif dan nyeri nosiseptif timbul akibat kerusakan pada jaringan non neural asi dan aktivasi nosiseptor. Impulse ektopik dihasilkan di Ganglion ermanifestasi sebagai nyeri neuropatik sesuai area dermatom yang an bentuk NPB Radikuler. Nyeri neuropatik didefinisikan sebagai

nyeri yang disebabkan lesi primer sistem saraf somatosensorik.(Chen et al., 2024; Dydyk et al., 2024; Govind, 2007)

Lesi yang memengaruhi integritas akar saraf lumbosakral dapat menyebabkan Nyeri Punggung Bawah Radikuler, Radikulopati, atau keduanya. Radikulopati ditegakkan bila terdapat gejala objektif berupa kehilangan fungsi sensorik, fungsi motorik, dan refleks fisiologis akibat dari blok konduksi. (Govind, 2007) Gejala Nyeri Punggung Bawah Radikuler berupa rasa tajam, tertusuk-tusuk, atau tersetrum listrik yang menjalar dari punggung bawah ke area bokong dan kaki pada satu sisi atau kedua sisi. Selain itu, dapat ditemukan paraesthesia dengan deskripsi gejala seperti kesemutan dan terbakar. Gejala yang lebih berat ditemukan defisit saraf motorik berupa keluhan lemah, mudah Lelah, atau kram sesuai distribusi miotom.(Soar et al., 2022)

Perubahan struktur anatomi normal yang memengaruhi akar saraf sensori atau ganglion akar dorsal saraf spinal menyebabkan nyeri radikuler/radikulopati. Struktur anatomi yang berada disekitar akar saraf antara lain tulang vertebra, kapsul sendi apofisial, anulus fibrosus, otot, dan ligamentum. aktivitas seperti beban berat, gerakan memutar tulang belakang, dan cedera *whiplash* menyebabkan kejadian mekanikal seperti peregangan, robekan atau kontusio pada struktur anatomi sekitar akar saraf. Proses patologi pada struktur anatomi tersebut menyebabkan penyempitan atau kompresi pada area perjalanan akar saraf di kanal spinal atau foramina intervertebral. Kompresi akut atau kronik pada akar saraf spinal menyebabkan proses iskemi, inflamasi, atau edema.(Dydyk et al., 2024; Soar et al., 2022)

Cedera pada jaringan menyebabkan homeostasis jaringan lokal terganggu dimana mengaktivasi sel mast, neutrophil, dan makrofag untuk melepaskan mediator inflamasi seperti ion hidrogen (proton), ion natrium, serotonin, sitokin, bradykinin, histamin, prostaglandin, dan leukotriene. Ada 2 jalur chanel ion yang penting untuk menghasilkan potensial aksi nosiseptor yaitu *Transient Receptor Potential* (TRP) dan *Voltage-gated ion channels*. Mediator inflamasi mengaktifkan dan membuat TRP-channel lokal peka terhadap nosiseptor. TRP-channel juga dapat teraktivasi dengan stimulus fisik atau kimia. Setelah TRP aktif, chanel ini mengubah stimulus fisik atau kimia menjadi potensi aksi melalui modulasi masuknya ion kalsium dan magnesium ke dalam neuron. TRP akan *Voltage-gated ion channels* yang memulai kaskade potensial aksi supra-ambang batas. Melalui jalur ini, stimulus yang menjadi potensial aksi dengan kecepatan yang bervariasi sesuai nulus.(Liu and Kelliher, 2022)



Sensitisasi perifer terjadi ketika mediator pro inflamasi seperti substansi P, CGRP, neurokinin A, dan oksida nitrat bekerja pada 'silent' C untuk menurunkan ambang aktivasi nyeri dan meningkatkan rangsangan neuron. Respons inflamasi juga dapat meluas secara sistemik dengan mengaktifkan sistem simpatis yang mengarah pada pelepasan katekolamin seperti noradrenalin. Noradrenalin kemudian mengaktifkan nosiseptor yang membentuk lingkaran umpan balik positif. Kesimpulan jalur nyeri dimulai dengan aktivasi nosiseptor; pemicuan selanjutnya dari sistem inflamasi, saraf dan endokrin dapat mempotensiasi dan memodulasi respons melalui sejumlah besar perubahan biokimiawi yang kompleks. (Liu and Kelliher, 2022)

Nyeri yang berkepanjangan hingga kronik menyebabkan proses patologi berlanjut hingga sensitisasi sentral. Proses sensitisasi sentral merupakan respons neuronal terhadap stimulus dalam Sistem Saraf Pusat yang beramplifikasi sehingga terjadi hipersensitivitas nyeri akibat respons neuron nosiseptif terhadap input aferen normal meningkat atau ambang batas / *subthreshold*. (Harris et al., 2023)

1.1.1.2. *Intervertebral Disc Disorder*

1.1.1.2.1 Anatomi dan Fisiologi Diskus Intervertebralis

Diskus intervertebralis berbatasan dengan permukaan inferior dari badan vertebra superior berartikulasi dengan permukaan superior dari badan vertebra inferior. Anatomi Diskus Intervertebralis terdiri dari *Nucleus pulposus* (NP), *Annulus fibrous* (AF), dan *Cartilage End Plate* (CEP). Tiga komponen utama ini berfungsi meredam guncangan dalam tulang belakang dan mencegah tulang belakang bergesekan. (Waxenbaum et al., 2024)

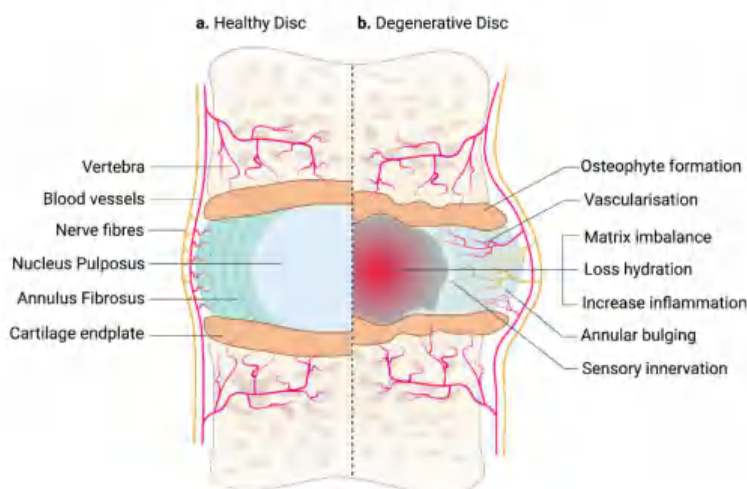
Komposisi NP memiliki sifat yang elastis dan fleksibel terdiri dari air 66%-86%, dengan sisanya kolagen tipe II dan proteoglikan seperti aggrecan dan versican yang lebih besar berikatan dengan asam hialuronat dan beberapa proteoglikan kecil yang kaya akan leusin. Aggrecan sebagian besar bertanggung jawab untuk menahan air didalam NP. Struktur ini juga mengandung kepadatan sel yang rendah. (Mohd Isa et al., 2023; Waxenbaum et al., 2024)



AF terdiri dari kolagen tipe I diselingi proteoglikan, glikoprotein, serat elastis, dan sel yang menghasilkan produk ECM, membentuk jaringan fibrous mengelilingi NP. AF lebih elastis, pada area anterior lebih padat, dan menempel pada badan vertebra dengan fiber Sharpey. Formasi lapisan radial memberikan kekuatan mekanis yang telah ditiru konstruksi produk seperti ban mobil. Struktur ini sangat penting untuk menahan cairan hingga 25 lembar bertumpuk, atau "lamella". Lamella saling

terhubung melalui jembatan translamelar. Jumlah jembatan yang lebih banyak akan memberikan ketahanan yang lebih besar terhadap gaya akan tetapi akan membatasi fleksibilitas dan sebaliknya. (De Cicco and Camino Willhuber, 2024; Mohd Isa et al., 2023; Waxenbaum et al., 2024)

Perubahan komposisi menyebabkan perubahan fungsi diskus selama masa pertumbuhan. Masa perkembangan awal terdiri dari sel notochordal dan proteoglikan, seiring pertumbuhan usia NP berubah menjadi lebih kaya akan proteoglikan ekstraselular dan sel notochordal digantikan dengan sel *chondrocyte-like*. (Kadow et al., 2015)



Gambar 1. Ilustrasi Diskus Intervertebralis sehat dan Degeneratif.

(a) terdiri dari 2 bagian : luar : AF fibrous dan center : NP gelatinous, diapit dengan CEP hialin. Arteri memasok regio AF oaling luar, nervus sinuvertebral innervasi AF 1/3 luar.

NP jaringan yang avaskular dan aneural. (b) Degeneratif Diskus Intervertebralis memiliki karakteristik imbalance matrix, dehidrasi, dan inflamasi. Pembuluh darah dan serabut saraf ada di regio dalam AF dan NP. Perubahan struktural pada diskus intervertebralis memengaruhi biomekanik jaringan. (Mohd Isa et al., 2023)

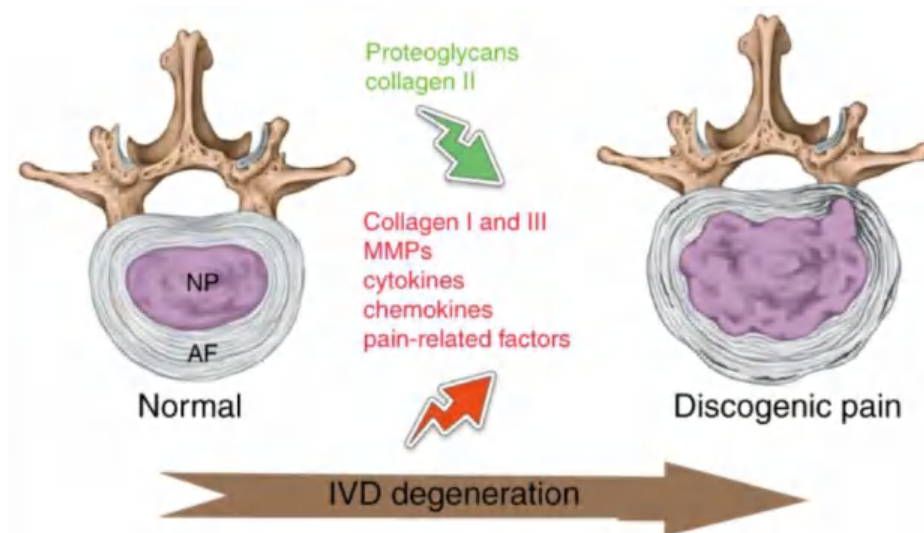
1.1.1.2.2 Degeneratif Diskus Intervertebralis Lumbar dan Nyeri

Perubahan Degeneratif Intervertebralis terjadi mulai sejak usia 1 dekade pertama kehidupan. Pengurangan sel notochordal pada NP memulai proses degeneratif diskus. Jumlah sel yang lebih rendah dapat mengubah fungsi sel di NP selama degeneratif diskus



menghasilkan ketidakseimbangan antara sintesis dan degradasi (matrix). Penurunan yang signifikan pada aggregan menyebabkan penurunan hidrasi jaringan yang juga menyebabkan glikosaminoglikan melibatkan penurunan tekanan osmotik matriks IVD. Pengurangan II dan peningkatan sintesis kolagen tipe I terjadi dengan transisi ke g fibrilasi, dan peningkatan aktivitas enzim pengurai matriks, yang

mengakibatkan berkurangnya elastisitas dan integritas mekanis diskus. Fungsi penahan beban diskus juga berubah karena berkurangnya hidrasi. Pada AF, perubahan degeneratif ditunjukkan dengan delaminasi lamela dan peningkatan insiden fisura radial. Diskus degeneratif telah mengurangi tinggi diskus dan respons mekanis yang abnormal terhadap beban. (Mohd Isa et al., 2023)



Gambar 2. Ilustrasi perubahan degeneratif diskus.

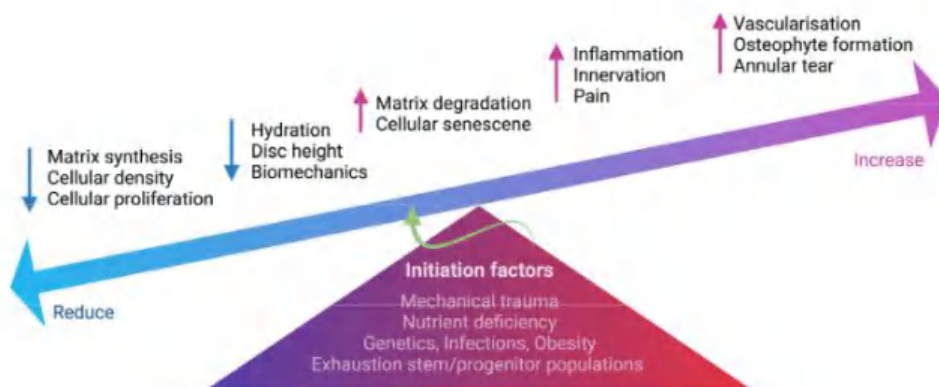
Pada DDI, proteoglikan dan kolagen tipe II menurun, digantikan dengan kolagen tipe I dan III pada ECM. Peningkatan sitokin, kemokin, dan faktor yang berkaitan dengan nyeri secara sinergis berkontribusi dengan perkembangan nyeri diskogenik. DDI Degeneratif Diskus Intervertebralis, NP Nukleus Pulposus, AF Annulus Fibrosus.

Molekul besar seperti sitokin pro-inflamasi, protein serum, dan mediator neurogenik memasuki diskus sehingga memicu peradangan selama degeneratif diskus berlangsung seiring proteoglikan yang berkurang. Sel NP dan AF, serta makrofag, sel T, dan neutrofil mengeluarkan sitokin proinflamasi tingkat lebih tinggi seperti Tumor Necrosis Faktor alpha ($\text{TNF-}\alpha$), interferon- γ ($\text{IFN-}\gamma$), IL-1 β , IL-10, IL-4, IL-6, IL-17, IL-2, IL-8, dan chemokin seperti chemokin receptor 6 (CCR6) DAN c-c Chemokin ligand 20 (CCL20) yang diketahui menyebabkan degeneratif diskus melalui mediator inflamasi. IL-1 β dan $\text{TNF-}\alpha$ menstimulasi enzim degradatif matriks, termasuk disintegrin A dan dengan motif thrombospondin (ADAMTS)-4 dan ADAMTS-5, IMP-2, MMP-1, MMP-13, MMP-3, dan MMP-14). Sebaliknya, ECM metalloproteinases (TIMP)-1, TIMP-3 dan TIMP-2 berkurang. Ini menyebabkan penurunan regulasi ekspresi anabolik ECM. Ini mengalami dehidrasi, degeneratif, dan penurunan pertukaran



metabolik. Akibat perubahan, mobilitas menjadi berkurang dan mencetuskan gejala. (Mohd Isa et al., 2023)

Pertumbuhan saraf kedalam IVD diamati lebih besar pada diskus yang nyeri dibandingkan diskus yang tidak nyeri. Diskus melepaskan sitokin untuk menarik sel imun. Inflamasi meningkatkan neovaskularisasi disekitar NP yang ekstrusi melalui Vascular Endotel Growth Factor (VEGF). Diskus dan sel imun memproduksi sitokin seperti IL-1 dan TNF- α yang menginduksi ekspresi neurotropin seperti NGF dan faktor neurotropik yang diturunkan dari otak (BDNF) sebagai akibat dari pertumbuhan saraf ke dalam cakram aneural. Serabut saraf nosiseptif bertumbuh ke sepertiga bagian dalam AF dan ke dalam NP pada diskus degeneratif pasien LBP kronis. Degeneratif diskus yang berhubungan dengan nyeri punggung diskogenik bersifat inflamasi yang menginduksi pelepasan mediator neurogenik untuk menginisiasi pertumbuhan saraf kedalam IVD aneural sehingga terjadi nyeri nosisepsi pada diskus degeneratif yang nyeri. (Mohd Isa et al., 2023)



Gambar 3. Skema mengenai kejadian Degeneratif Diskus Intervertebralis (DDI). Kondisi multifaktorial menginisiasi proses DDI, antara lain trauma mekanik, defisiensi nutrisi, predisposisi genetik, infeksi, obesitas, sel stem dan sel progenitor kelelahan. Homeostasis ECM tidak seimbang akibat dari perubahan selular Diskus Intervertebralis berupa densitas sel, penuaan sel, proliferasi. Degradasi matriks meningkat menyebabkan pertumbuhan serat saraf ke Diskus Intervertebralis, berkontribusi pada nyeri diskogenik. Selama DDI terbentuk Vaskularisasi, *annular tear*, dan formasi osteophyte.



Intelektus Pulposus

Intelektus pulposus merupakan evolusi dari DDI, biasanya berasosiasi dengan osteoarthritis, disertai pengaruh berbagai faktor seperti genetik, lingkungan, dan perilaku. Beban mekanik penting untuk memelihara diskus

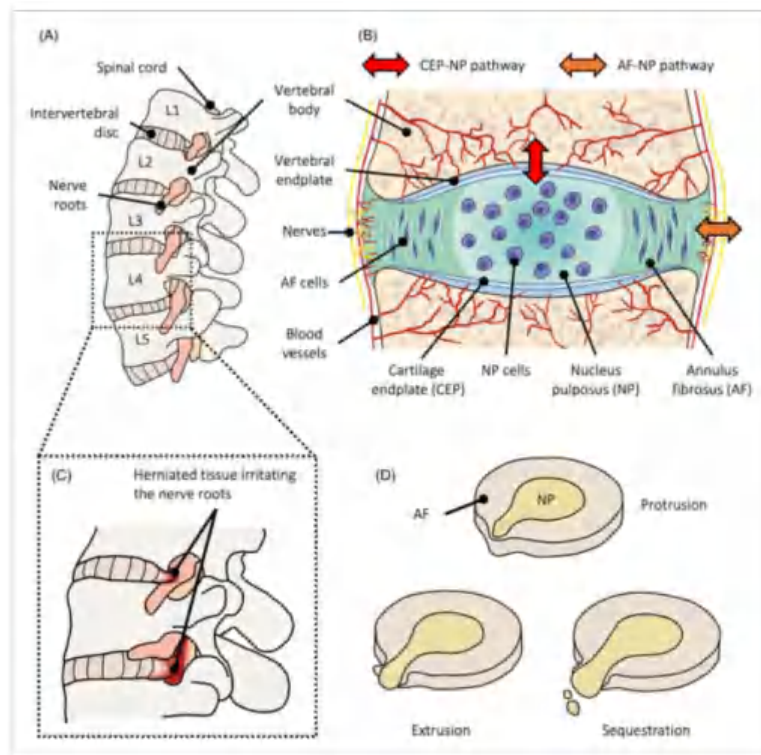
intervertebralis, namun paparan yang lama terhadap beban yang berlebihan berkorelasi dengan kejadian DDI.(De Cicco and Camino Willhuber, 2024)

Herniasi Diskus merupakan konsekuensi perubahan degeneratif pada AF, dimana AF melemah dan menyebabkan komposisi diskus migrasi keluar dari margin AF. Pada situasi stress kronik, karakteristik diskus berubah. AF mengalami degeneratif myxomatous dan fokasi cyst, menyebabkan fiber AF bengkak, sehingga terjadi gangguan dan disorganisasi pada fiber. NP juga mengalami perubahan menjadi dehidrasi, fibrosis, dan nekrosis, sehingga beban berlebihan yang berulang menyebabkan NP herniasi melalui AF yang robek. Herniasi Diskus dapat terjadi akibat trauma akut dan perubahan degeneratif kronik.(De Cicco and Camino Willhuber, 2024; Kadow et al., 2015; Zhou et al., 2024)

Fisura pada AF menyebabkan NP ekstrusi dan menginisiasi pertumbuhan nervus sensori dan vaskularisasi kedalam AF dan NP hingga berkontribusi pada nyeri diskogenik. *Bone spurs* lanjut bertumbuh dan menyebabkan kanal spinal menyempit, memberikan tekanan pada *spinal cord* atau akar saraf hingga bermanifestasi menjadi nyeri radikuler. Secara morfologi, Thompson et al. yang pertama kali menemukan skema tingkatan perubahan diskus lumbar manusia area *midsagittal*. Grade I : NP *bulging*, lamella AF terpisah, ketebalan hyalin pada CEP tidak seragam, dan batas yang bulat pada *vertebral body*. Grade II : jaringan fiber putih pada perifer di NP, antara lamella AF ada benda *mucinous*, ketebalan CEP irreguler, dan margin *vertebral body* lancip. Grade III : jaringan fiber terkonsolidasi diobservasi pada NP, infiltrasi benda *mucinous* pada AF yang meluas, batas antara AF dan NP menghilang, defek fokal pada CEP, dan osteofit pada margin *vertebral body*. Grade IV : celah horizontal sejajar dengan CEP di NP, disrupsi fokal pada AF, *fibrocartilage* yang meluas dari tulang subkondral, sklerosis fokal dan irreguler pada tulang subkondral, dan osteofit lebih kecil dari 2 mm pada *vertebral body*. Grade V : celah meluas melalui NP dan AF, sklerosis difus pada CEP dan osteofit lebih besar dari 2 mm pada *vertebral body*.(Mohd Isa et al., 2023)

Diskus dapat berherniasi ke arah sentral, paramedian, posterolateral, atau lateral. Herniasi ke sentral hingga menekan kanal spinal bermanifestasi gejala bilateral atau sindrom Kauda equina. Herniasi secara lateral dapat menekan akar nervus hingga nyeri. Akar nervus yang tertekan akan mencetus respons inflamasi mediator (phospholipase A2; prostaglandin E2; leukotrienes; dan sitokin IL-1 α , IL-1 β , IL-6, dan TNF- α), sehingga sensitivitas saraf meningkat dan *firing* menurun. Nervus yang meregang 10-15% dari panjang menyebabkan disfungsi fisiologikal.(Soar et al., 2022)





Gambar 4. Lumbar Spine normal dan tipe herniasi.

(A) Lumbar spine; (B) diskus intervertebral sehat; (C) herniasi diskus intervertebralis dengan penjepitan akar saraf; (D) tipe herniasi dengan tingkat severitas dari protrusion hingga sequesterasi. (Zhou et al., 2024)

1.1.1.3 Diagnosis *Intervertebralis Disc Disorder* dan Penilaian Skala Nyeri

Diagnosis ditegakkan melalui anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang. Pemeriksaan penunjang berupa pencitraan rutin untuk nyeri punggung bawah dengan sinar-X atau metode pencitraan lanjutan tidak terkait dengan efek yang bermakna secara klinis pada hasil pasien.

MRI merupakan penunjang baku emas untuk mendiagnosis nyeri punggung bawah pada pasien dengan penyakit degeneratif. MRI memperbaiki hasil pada pasien dengan radikulopati lumbosakral yang dirujuk untuk injeksi steroid epidural. Ada pandangan urangnya manfaat utama tidak boleh menghentikan penggunaan



emukan kondisi penyakit yang serius (Kikuchi, 2017).
an antara gambaran MRI dan mekanisme nyeri terkait dievaluasi
after gambaran yang memiliki probabilitas tertinggi terkait dengan
h. Daftar ini terdiri dari perubahan Modic tipe I, degeneratif diskus,

defek endplate, herniasi diskus, stenosis kanal tulang belakang, kompresi saraf, dan infiltrasi lemak otot (van der Graaf *et al.*, 2023). Pada penelitian sebelumnya melaporkan bahwa gambaran MRI abnormal yang ditemukan pada nyeri punggung kronik adalah perubahan spondylodegeneratif, terutama herniasi diskus, sedangkan stenosis kanal tulang belakang, keselarasan abnormal, fraktur, infeksi, tumor primer, dan metastasis tulang belakang. Peningkatan sinyal diskus pada gambar dengan *weight* T2 dikaitkan dengan dehidrasi diskus lumbal, yang sering berhubungan dengan degeneratif diskus lumbal. Area sinyal yang meningkat dapat diidentifikasi di dalam diskus atau di sepanjang annulus diskus. Zona intensitas tinggi ini menunjukkan area peradangan yang meningkat, diduga terkait dengan robekan diskus atau robekan annular berhubungan dengan nyeri punggung kronis. Selain perubahan di dalam diskus, perubahan pada area endplate yang berdekatan dengan diskus (modic changes) dapat terjadi (Khan, Sylvania dan Bahuguna, 2018). Pasien dengan nyeri punggung bawah kronik memiliki prevalensi degeneratif diskus yang lebih tinggi pada MRI dibandingkan dengan individu tanpa gejala, dan ada implikasi kuat bahwa degeneratif diskus menyebabkan punggung bawah kronik (Bonnheim *et al.*, 2023).

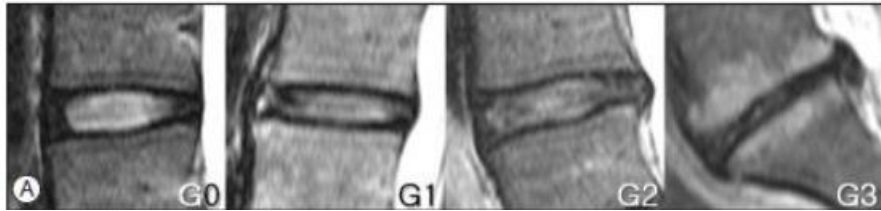
Tabel 1. Derajat Herniasi Degeneratif Diskus

Derajat	Herniasi	Keterangan
0	Normal	Tidak melampaui batas badan vertebra yang berdekatan
1	Diffuse bulging	Nonfocal, non-osseous material yang meluas melebihi ruang diskus normal secara melingkar pada tampilan sagital berurutan
2	Protrusion	Nukleus pulposus terdapat di dalam annulus fibrosus tetapi dengan kelainan kontur
3	Extrusion	Nukleus pulposus memanjang melalui annulus fibrosus tetapi masih berdekatan dengan nukleus inang
4	Sequestration	migrasi fragmen bebas dari fragmen hernia yang keluar dari ruang diskus.

Sumber: (Kim, Lee dan Lim, 2013)

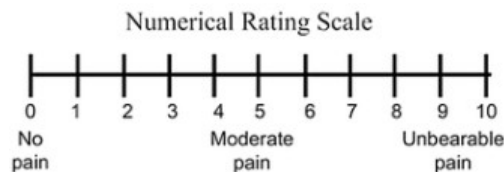


Ada 3 klasifikasi derajat degeneratif meliputi herniasi, fisura annular, dan degeneratif. Klasifikasi untuk herniasi dan degeneratif diskus. Herniasi diskus adalah tonjolan lokal di ruang intervertebralis. Gambaran kelainan pada MRI meliputi diskus bulging G0, protrusion G1, extrusion G2, dan sequestration G3. Gambaran herniasi, penemuan diskus pada tampilan sagital berurutan disajikan pada Gambar 1.1 (Kim, Lee dan Lim, 2013).



Gambar 5. Gambaran Radiologi Degeneratif diskus berdasarkan derajat herniasi

Penilaian intensitas nyeri dengan *Self Report* menggunakan *Numeric Rating Scale* (NRS). Dimana nyeri dinilai dengan angka menurut yang dirasa pasien, dengan 0 mewakili tidak ada rasa nyeri dan 10 mewakili rasa nyeri terberat yang dirasakan. (Wang et al., 2020) Pada suatu study di *primary care* menemukan, sensitivitas NRS nilai 1 adalah 71% dan spesifisitas 85%, kemudian sensitivitas NRS nilai 4 adalah 63% dan spesifisitas 85%. (Krebs et al., 2007)



Gambar 6. Skala Penilaian NRS

Salah satu alat yang digunakan untuk skrining pasien dengan nyeri neuropatik adalah PainDETECT. Alat ini telah divalidasi kedalam bahasa indonesia dengan penemuan sensitivitas 78,3% dan spesifisitas 78,7%. PainDETECT merupakan pengukuran nyeri berdasarkan laporan pasien mengenai deskripsi nyeri, kemudian disimpulkan apakah pada nyeri kronik ada komponen nyeri neuropatik yang terlibat. (Freyhagen et al., 2006; Margareta et al., 2021)



BAGIAN NEUROLOGI
RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO
MAKASSAR – SULAWESI SELATAN

pinDETECT	KUESIONER NYERI
Tanggal : _____	Nama Pasien : _____ Usia : _____

Pindahkan skoring dari kuesioner nyeri
 Jumlah skor : _____

Jumlahkan skor dengan angka berikut, tergantung pada pola dan perjalanan nyeri yang ditandai. Kemudian hitung jumlah skor akhir.

	0	
	-1	Jika ditandai, atau
	+1	Jika ditandai, atau
	+1	Jika ditandai

Serangan-serangan nyeri diantara rasa nyeri yang ada

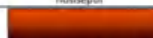
	+2	Jika ya
---	----	---------

Rasa nyeri menjalar?

SKOR AKHIR

HASIL SKORING

SKOR AKHIR

noisepetil 	tidak jelas 	neuropatik 
Kemungkinan kecil komponen nyeri neuropatik terlibat (<13%)	Ambiga namun dapat ditemui komponen nyeri neuropatik	Kemungkinan besar komponen nyeri neuropatik terlibat (>19%)

Lembar ini tidak menggantikan diagnosis medis.
 Lembar ini digunakan untuk melakukan skrining adanya komponen nyeri neuropatik.

Gambar 7. Lembar penilaian PainDETECT versi Bahasa Indonesia

1.1.2. Serum Sel Darah Putih

Sel darah putih sistemik, terutama sel kekebalan seperti makrofag dan neutrofil, memainkan peran penting dalam patofisiologi herniasi disk dan nyeri terkait. Ketika diskus intervertebralis (IVD) mengalami herniasi, itu dapat memicu respons imun karena paparan nukleus pulposus (NP) ke sistem kekebalan tubuh, yang biasanya merupakan situs istimewa kekebalan. Paparan ini menyebabkan peradangan, yang merupakan faktor kunci dalam timbulnya rasa sakit yang terkait dengan hernia diskus.(Xu et al., 2023; Ye et al., 2022)

Klasifikasi Leukosit berdasarkan keberadaan granul pada sitoplasma dibagi menjadi Granulosit dan Agranulosit.



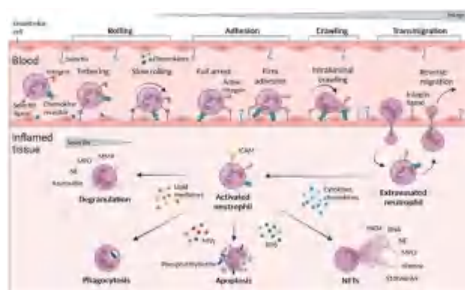
orphonuklear) / Granulosit

terdapat dalam granulosit yaitu neutrofil, basofil, dan eosinofil. Tiap sel memiliki karakteristik morfologi yang berbeda-beda. Neutrofil memiliki granula yang kecil, azurophilic granule (lisosom), dan granule yang spesifik. Eosinofil memiliki granula yang besar, eosinophilic granule, dan granule yang spesifik. Basofil memiliki granula yang besar, basophilic granule, dan granule yang spesifik. Granulosit dapat dibedakan berdasarkan morfologi nukleus, ukuran, dan warna granula (Sari et al., 2024)

1.1.2.1.1. Neutrofil

Neutrofil adalah komponen vital sel darah putih dalam kondisi normal populasinya 50-70% (3.000-7.000 sel/ml). (Tsioumpekou et al., 2023) Secara tradisional dilihat sebagai fagosit berumur pendek antara 13-19 jam, memainkan peran penting dalam sistem kekebalan tubuh terutama dalam konteks peradangan, infeksi, dan kanker. Selain itu, memainkan peran dalam respon inflamasi akut dan kronis, serta meningkatkan resolusi peradangan. (Maier-Begandt et al., 2023)

Perekutan neutrofil dari sirkulasi darah ke jaringan yang cedera selama respon inflamasi mengikuti aktivasi dan kaskade adhesi meliputi *rolling*, *slow rolling*, *adhesion*, *adhesion strengthening*, *crawling*, dan transmigrasi. Kaskade ini diregulasi oleh *ligand* Selektif, antarlain Selectin, integrins $\beta 2$, dan reseptor chemokin. (Gambar 8). (Maier-Begandt et al., 2023)



Gambar 8. Kaskade perekrutan neutrofil dari vasculature menuju jaringan

1.1.2.2. MN (Mononuklear) / Agranulosit

Sel agranulosit dibagi menjadi limfosit dan monosit. Sel agranulosit berisikan granula azurophilic, dan kurang granula spesifik. (Tigner et al., 2024)

1.1.2.2.1. Limfosit

Limfosit sejenis sel darah putih, memiliki peran penting dalam peradangan dan proses degeneratif. Kisaran normal untuk total limfosit dalam darah tepi adalah sekitar 1,200-3,475 sel/ μ l, terhitung 20,3-49,3% dari total sel darah putih. (Kokuina et al., 2019)

Pada diskus herniasi ditemukan Limfosit T dan Limfosit B. Pada studi dengan mencit, Sel Th1 sangat meningkat pada hari ke 14 dan berkurang pada hari 28, sedangkan Th2 meningkat pada hari ke 28. Infiltrasi Limfosit T didapatkan pada hari ke 3 dan mencapai



21. (Ye et al., 2022)

Neutrophil Ratio

Ratio (NLR) merupakan refleksi dari sistem imun bawaan (neutrofil)

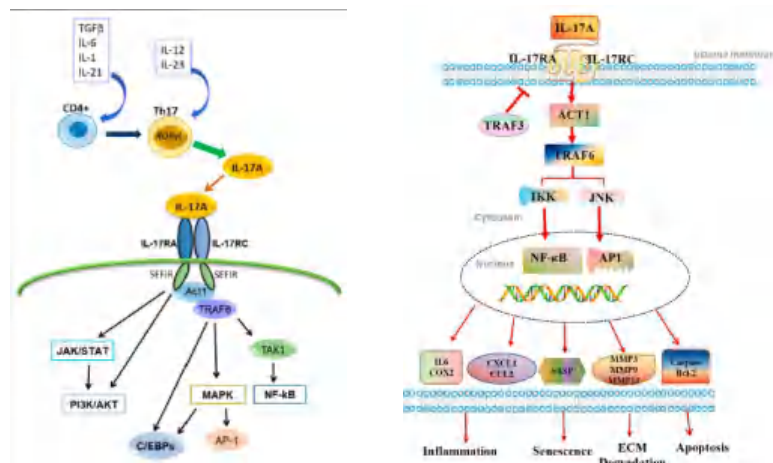
1. Parameter ini dapat diperoleh dari pemeriksaan darah rutin

absolute neutrophil counts dengan *absolut lymphocyte counts*. Nilai

normal NLR di laboratorium berada pada rentang 1-3. Nilai NLR meningkat pada fase stress akut, dan dipengaruhi oleh usia, IMT Obesitas, penggunaan steroid, Hormon endogen, HIV, Infark Miokard Akut, Stroke, Emboli Pulmo, Diabetes Tipe 2, Cancer, Trauma, dan Stress emosional. Nilai NLR menggambarkan proses inflamasi akut dan kronik pada suatu penyakit.(Buonacera et al., 2022)

1.1.2.4. Interleukin 17A

IL-17 disekresikan oleh Limfosit helper 17 (Th17) dan stimulasi makrofag sehingga mensekresikan sitokin proinflamasi. Interleukin 17A secara signifikan meningkatkan sintesis COX-2 dan Prostaglandin-E2 (PGE2) melalui aktivasi MAPK/AP-1 di sel Nukleus Pulposus yang memancing respon inflamasi pada IDD.(Shnayder et al., 2023). Dalam kasus Hernia Nukleus Pulposus, IL-17 merupakan sitokin yang dikeluarkan oleh AF dalam kondisi inflamasi lokal.



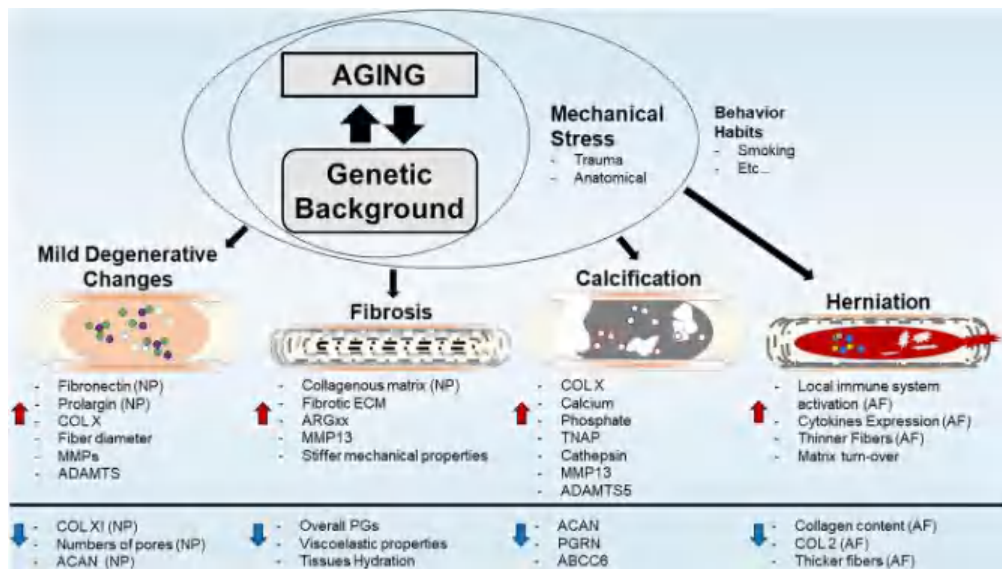
Gambar 9. Produksi IL-17A dan jalur sinyal pada Intervertebral Diskus

1.1.2.5. Hubungan antara HNP, Nyeri dan IL-17A

Herniasi diskus merupakan temuan klinis penting yang terkait dengan nyeri radikuler, perubahan neurologis, dan proses katabolisme matriks secara keseluruhan. Degenerasi AF yang diikuti dengan perubahan struktur tulang belakang membuat pasien rentan mengalami herniasi diskus intervertebralis. Hal ini dapat mengakibatkan kompresi saraf, diikuti manifestasi klinis berupa nyeri radikuler. Selain itu, pada suatu studi



diskus menunjukkan pentingnya integritas annulus fibrosus terhadap membantu mengeksplorasi respon lokal progresif saat kejadian HNP logis berupa kaskade inflamasi, respons imun, dan remodeling ("Alterations in ECM signature underscore multiple sub-phenotypes degeneration," 2020)



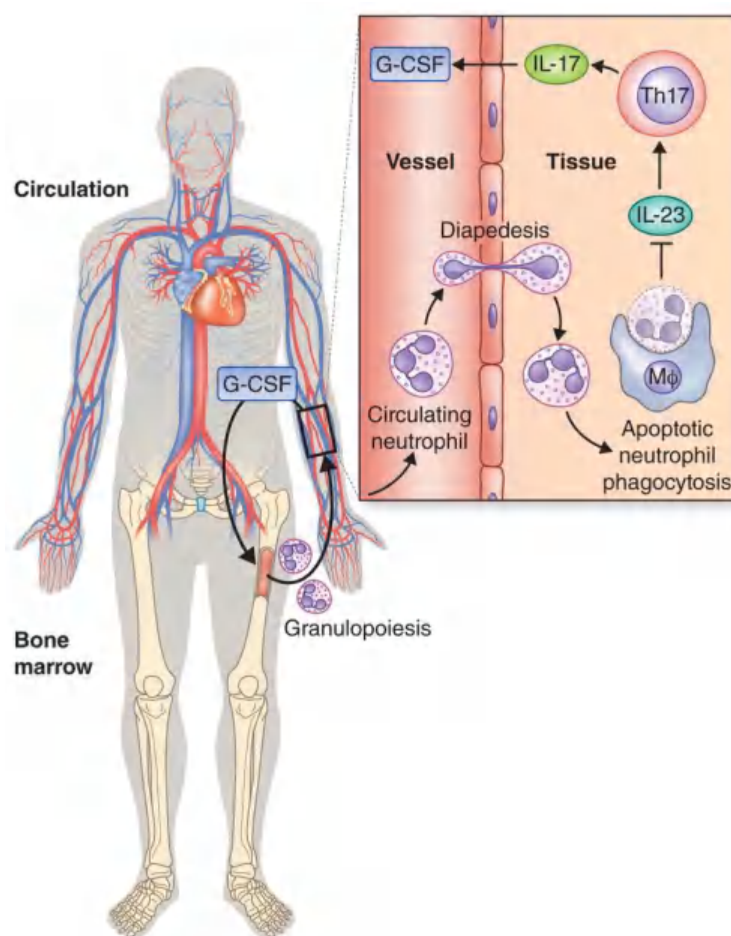
Gambar 10. Fenotipe degenerasi cakram yang dominan dan tanda-tanda ECM pada tiap fenotipe

Kaskade inflamasi bekerja sama mempengaruhi ketidakseimbangan metabolisme Ekstraselular Matriks. Studi menemukan bahwa tekanan mekanis abnormal yang bekerja pada diskus intervertebralis dapat mengaktifkan jalur NF- κ B, sehingga menginduksi ekspresi TNF- α . Dalam kondisi inflamasi, sitokin TNF- α meningkatkan ekspresi IL-1 β , IL-6, IL-8, dan COX2 di NP. Kemudian dalam sel AF TNF- α menginduksi produksi IL-17.(Pan et al., 2023) TNF- α dan IL-17 secara sinergis mengaktifkan jalur sinyal NF- κ B, mempromosikan produksi kemokin dan enzim pendegradasi matriks ekstraseluler yang dapat memperkuat respon inflamasi pada IDD.(Zhao et al., 2020)

IL-17 memiliki peran dalam homeostasis neutrofil mengatur mekanisme umpan balik neutrofil rheostat (neurostat). Mekanisme neurostat menjaga keseimbangan antara granulopoieses, pelepasan neutrofil matang dari sumsum tulang ke dalam sirkulasi, ekstravasasi neutrofil yang bersirkulasi, dan pembersihan neutrofil apoptosis. Selama peradangan, IL-23 yang disekresikan sel imun bawaan menginduksi IL-17 yang mendorong granulopoiesis dan mobilisasi neutrofil matur dari sumsum tulang dengan



ingkatan regulasi faktor perangsang koloni granulosit. Neutrofil sumsum tulang bersirkulasi dalam darah dan dapat diekstravasasi adang.(Gambar 12)(Zenobia and Hajishengallis, 2015)



Gambar 11. Gambaran pengaruh IL-17 terhadap sirkulasi.

IL-17 mempromosikan granulopoiesis dan mobilisasi neutrofil dewasa dari sumsum tulang dengan bertindak melalui peningkatan faktor perangsang koloni granulosit. Setelah dilepaskan dari sumsum tulang, neutrofil yang bersirkulasi biasanya dapat keluar ke jaringan yang terinfeksi atau meradang. (Zenobia and Hajishengallis, 2015)

Studi yang melibatkan IL-17 pada tulang belakang tikus menggambarkan keterlibatan IL-17 dalam regulasi nyeri neuropatik. Ditemukan aktivitas eksitatori di akar neuron dorsal belakang. Perilaku diuji dengan uji von Frey dan rangsangan mekanis dinamis, dan ekspresi IL-17 dan reseptornya, dideteksi dengan pewarnaan



memunculkan potensial medan yang ditimbulkan oleh serat C direkam (Liu et al., 2023)

IL-17 merupakan salah satu komponen sitokin pro-inflamasi yang meningkatkan eksitabilitas nosisepsi dan menyebabkan hiperalgesia, serta infiltrasi sel imun ke jaringan yang cedera, serta dicurigai memiliki

peran penting dalam inisiasi nyeri kronik dan progresivitasnya.(Jiang et al., 2022; McGonagle et al., 2019) Suatu studi mendapatkan indikasi IL-17A memiliki potensi sebagai mediator nyeri dengan menargetkan receptor IL-17 pada neuron nosisepsi yang menyebabkan sensitiasi fiber C nosisepsi.(Richter et al., 2012)

Neutrofil berperan dalam menghubungkan peradangan perifer dengan aktivasi imun di berbagai daerah di Sistem Saraf Pusat, terutama korteks prefrontal (PFCTX). Selama nyeri inflamasi yang persisten, peningkatan regulasi gen imun, seperti S100A8, S100A9, dan LCN2 di PFCTX, menyebabkan infiltrasi neutrofil dan peningkatan aktivasi neuron PFCTX. Gen tertentu, seperti S100A8 dan S1009, hanya diregulasi dalam PFTX, menunjukkan perubahan spesifik lokasi dari interaksi neuroimun di SSP mungkin merupakan target potensial untuk pengendalian nyeri. (Totsch and Sorge, 2017; Yang et al., 2022)

Reseptor P2X7 yang sensitif terhadap ATP pada monosit/makrofag perifer dan sel glial pusat memainkan peran khusus dalam perkembangan nyeri kronis. Sel T yang memasuki sistem saraf pusat (SSP) memproduksi sitokin yang mempengaruhi sensitisasi sentral dengan mengaktifkan atau menghambat respons sel glial sentral. (Totsch and Sorge, 2017; Yang et al., 2022)

Ada bukti yang semakin berkembang bahwa sel-sel imun mempengaruhi nyeri melalui keterlibatan mereka dalam sensitisasi perifer dan sensitisasi sentral. Pertama, sel-sel imun yang awalnya berada di perifer berperan pada neuron sensorik nociceptif perifer untuk meningkatkan eksitabilitasnya secara langsung atau tidak langsung dengan memediasi pelepasan mediator dari sel-sel imun lainnya, seperti CXCL1, IL-10, IL-1 β , IL-6, IL17A. Kemudian, beberapa sel imun bermigrasi ke dalam sistem saraf pusat dan berpartisipasi dalam sensitisasi sentral bersama dengan sel glial sebagai respons terhadap berbagai rangsangan. Sebagai contoh, neutrofil dapat secara sinergis menyebabkan nyeri kronis dengan melepaskan mediator inflamasi dan merekrut makrofag serta sel T. Neutrofil juga dapat menginduksi sensitisasi nociceptif dengan melepaskan mediator inflamasi, seperti histamin dan leukotrien. Sel-sel mast juga berkontribusi pada perekrutan neutrofil dan makrofag.(Totsch and Sorge, 2017; Yang et al., 2022)



1.2 Rumusan masalah

- 1.2.1. Apakah terdapat hubungan Neutrofil Limfosit Ratio, Interleukin-17A terhadap nilai NRS nyeri nosisepsi dan NRS nyeri neuropatik pada pasien Hernia Nukleus Pulposus?
- 1.2.2. Apakah terdapat hubungan antara Neutrofil Limfosit Ratio, Interleukin-17A dengan derajat Hernia Nukleus Pulposus?
- 1.2.3. Berapa nilai Neutrofil Limfosit Ratio dan Interleukin-17A pada tiap derajat Hernia Nukleus pulposus?

1.3 Hipotesis penelitian

- 1.3.1. Semakin tinggi kadar NLR dan IL-17A semakin tinggi intensitas nyeri NRS Nosisepsi dan NRS Neuropatik.
- 1.3.2. Semakin tinggi kadar NLR dan IL-17A semakin berat derajat HNP.
- 1.3.3. Nilai NLR, IL-17A meningkat pada tiap derajat Hernia Nukleus Pulposus.

1.4 Tujuan penelitian

1.4.1. Tujuan umum

- 1.4.1.1. Mengetahui hubungan antara kadar NLR dan IL-17A dengan intensitas nyeri dan derajat HNP pada pasien nyeri punggung bawah.

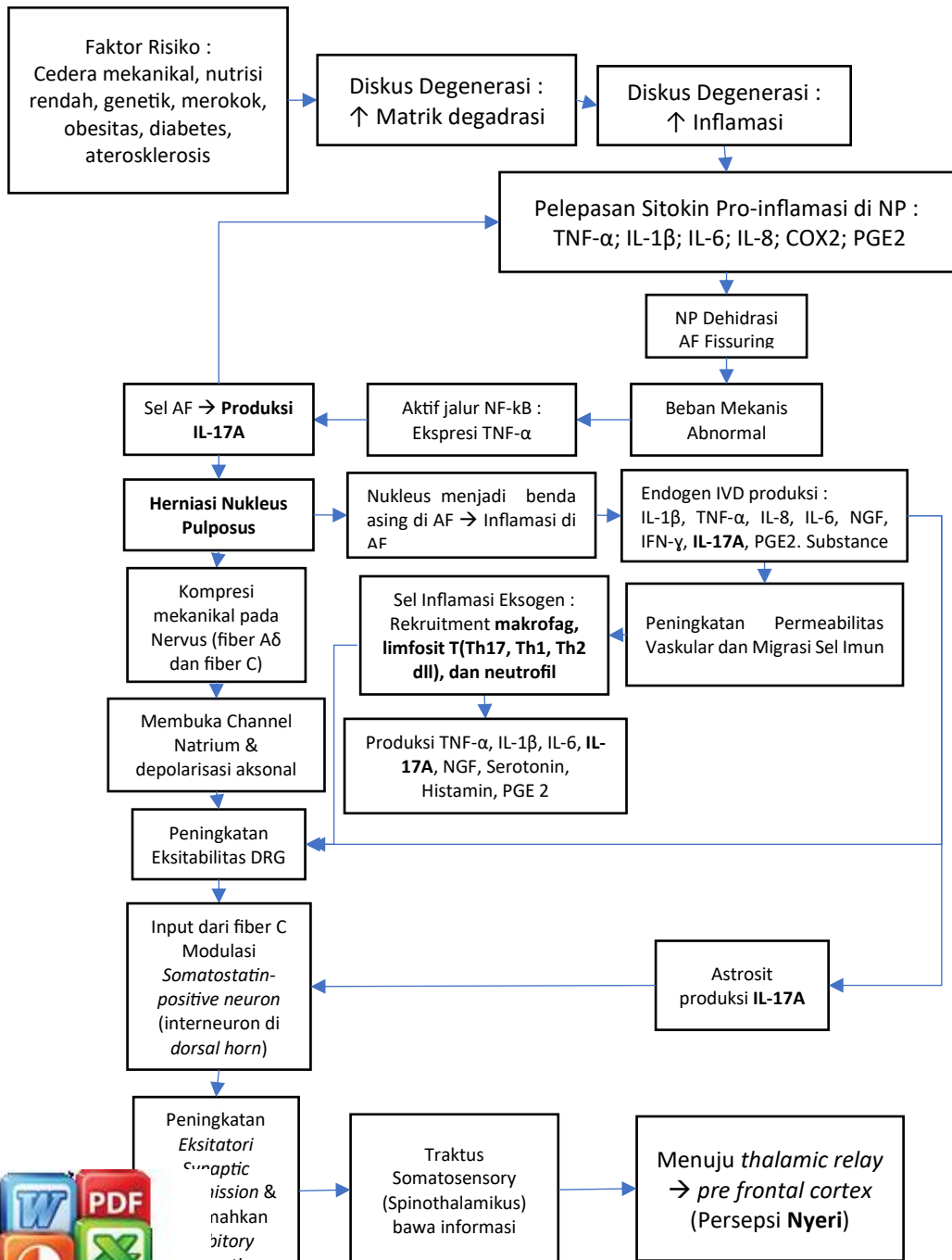
1.4.2. Tujuan Khusus

- 1.4.2.1. Menghitung korelasi kadar NLR terhadap NRS Nyeri Nosisepsi.
- 1.4.2.2. Menghitung korelasi kadar NLR terhadap NRS Nyeri Neuropatik.
- 1.4.2.3. Mengukur perbandingan kadar NLR dengan tiap derajat HNP.
- 1.4.2.4. Menghitung korelasi kadar IL-17A terhadap NRS Nyeri Nosisepsi.
- 1.4.2.5. Menghitung korelasi kadar IL-17A terhadap NRS Nyeri Neuropatik.
- 1.4.2.6. Mengukur perbandingan kadar IL-17A dengan tiap derajat HNP.



1.5 Kerangka teori dan kerangka konsep

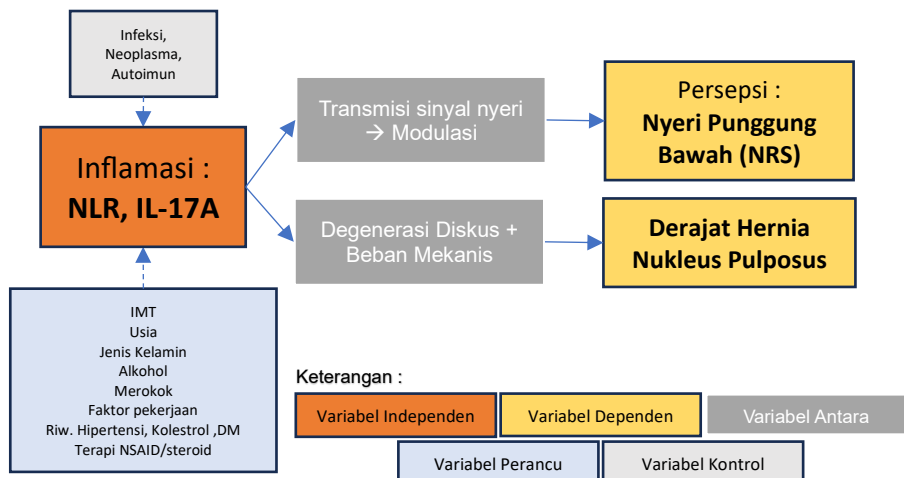
1.5.1. Kerangka teori



Algoritma 1. Kerangka Teori



1.5.2. Kerangka konsep



Algoritma 2. Kerangka Konsep

1.6 Manfaat penelitian

1.6.1. Manfaat teoritis

- 1.6.1.1. Menambah wawasan dan pengetahuan ilmiah mengenai kadar serum NLR, IL-17A sebagai parameter nyeri punggung bawah dan derajat keparahan herniasi nukleus pulposus
- 1.6.1.2. Mengembangkan dasar-dasar ilmiah mengenai faktor inflamasi pada nyeri punggung bawah dengan herniasi nukleus pulposus

1.6.2. Manfaat aplikatif

- 1.6.2.1. Jika hipotesa terbukti, dapat memberikan potensi NLR, IL-17A sebagai pertimbangan skrining pasien Nyeri Punggung Bawah dengan kecurigaan HNP.
- 1.6.2.2. Membantu klinisi dalam mempertimbangkan dalam pemilihan terapi pada pasien dengan nyeri punggung bawah.

1.6.3. Manfaat metodologi

- 1.6.3.1. Penelitian ini dapat dijadikan sebagai referensi oleh peneliti lain yang berkeinginan untuk melakukan penelitian terkait parameter serum darah pada Nyeri Punggung Bawah dengan Herniasi Nukleus Pulposus.



BAB II METODOLOGI PENELITIAN

2.1 Desain penelitian

Desain penelitian merupakan penelitian observasional analitik dengan desain *cross-sectional*.

2.2 Tempat dan waktu penelitian

2.2.1. Tempat penelitian

Sampel penelitian akan diambil di RSUP Wahidin Sudirohusodo dan RS jejaring Pendidikan. Pemeriksaan sampel dilakukan di Hasanuddin University Medical Research Center (HUM-RC)

2.2.2. Waktu penelitian

Penelitian akan dilaksanakan pada bulan November – Desember 2024

2.3 Populasi dan sampel penelitian

2.3.1. Populasi penelitian

Populasi penelitian adalah pasien Nyeri Punggung Bawah.

2.3.2. Sampel penelitian

Sampel penelitian adalah pasien terdiagnosa dengan Hernia Nukleus Pulposus di RSUP Wahidin Sudirohusodo dan RS jejaring Pendidikan yang memenuhi kriteria inklusi dan setuju untuk ikut dalam penelitian. Pengambilan sampel dilakukan sesuai tujuan penelitian (*purposive sampling*).

2.3.3. Perkiraan besar sampel

Besar sampel yang diperlukan untuk pengujian dua sisi diperoleh dengan rumus (Lemeshow, 1997) sebagai berikut :

$$n = \left\{ \frac{Z_{\alpha} + Z_{\beta}}{0.5 \ln \left(\frac{1+r}{1-r} \right)} \right\}^2 + 3$$

$$n = \left\{ \frac{2.33 + 1.64}{0.5 \ln \left(\frac{1 + (-0.478)}{1 - (-0.478)} \right)} \right\}^2 + 3$$

$$n = 61$$



α = tingkat kepercayaan 99% (2.33)

β = kekuatan penelitian 95% (1.65)

r = Koefisien korelasi antara IL-17 dengan VAS (0.478)

Berdasarkan rumus di atas, didapatkan besar sampel minimal sebesar 61 sampel.

2.4 Kriteria inklusi dan eksklusi

2.4.1. Kriteria inklusi

Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah :

- 2.4.1.1. Pasien yang didiagnosa Nyeri Punggung Bawah ecausa Hernia Nukleus Pulposus yang telah menjalani pemeriksaan MRI.
- 2.4.1.2. Pasien pada fase eksaserbasi akut.
- 2.4.1.3. Setuju ikut serta dalam penelitian.

2.4.2. Kriteria eksklusi

Kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah :

- 2.4.2.1. Pasien nyeri punggung bawah dengan penyebab Infeksi, Neoplasma, dan Autoimun.
- 2.4.2.2. Pasien yang konsumsi alkohol untuk meredakan nyeri.
- 2.4.2.3. Pasien yang terapi NSAID atau steroid dalam 24 jam terakhir.

2.5 Definisi operasional

Tabel 2. Definisi Operasional

DEFINISI	SKALA
NUMERIC RATING SCALE 	Skala nyeri standar yang digunakan untuk mengukur intensitas nyeri. Nyeri yang dinilai berdasarkan penilaian pasien. Terdapat 2 komponen nyeri, yaitu nyeri Nosisepsi yang terasa pegal, tumpul tidak nyaman di punggung dan nyeri Neuropatik / nyeri radikulopati yang dirasa panas atau seperti listrik atau kesemutan atau tajam menjalar sesuai dermatom saraf tulang belakang.

DERAJAT HERNIA NUKLEUS PULPOSUS (GAMBARAN MRI VERTEBRA)	Derajat Hernia Nukleus Pulposus berdasarkan deskripsi hasil radiologi oleh Spesialis radiologi yang menyatakan ada bulging/protrusio/ekstrusio/sequesterasi. Pada HNP multipel, derajat yang didata adalah derajat terberat.	Nominal 1. Bulging 2. Protrusio 3. Ekstrusio 4. Sequesterasi
NEUTROFIL LIMFOSIT RATIO (NLR)	Dihitung berdasarkan hasil pemeriksaan darah rutin pada pasien yang datang ke poli atau masuk melalui IGD, dengan menggunakan alat Sysmex XN1000 metode flow cytometri. Alat menghitung kadar Neutrofil dan Limfosit, kemudian Nilai Neutrofil dibagi dengan Nilai Limfosit untuk mendapat nilai NLR.	Numerik
INTERLEUKIN- 17A (IL-17A)	Dihitung dari hasil pemeriksaan plasma darah menggunakan alat Thermo Scientific, dengan teknik ELISA (<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>) menggunakan reagen <i>Human IL-17A ELISA Kit</i> dari <i>Bioassay Technology Laboratory</i> katalog nomor E0047Hu.	Numerik
IMT (INDEKS MASSA TUBUH)	Ukuran yang digunakan untuk menilai apakah seseorang memiliki berat-badan yang sehat, kekurangan berat badan, kelebihan berat badan, atau obesitas berdasarkan tinggi dan berat badannya. Berat badan menggunakan alat timbang badan, Tinggi badan menggunakan alat	Nominal 1. Kurus : <18.5 2. Normal : 18.5-24.9 3. Pra-obesitas : 25.0-29.9 4. Obesitas I : 30.0-34.9



	pengukur meteran. Rumus IMT = $\frac{BB}{TB^2}$	5. Obesitas II : 35.0-39.9 6. Obesitas III : ≥ 40.0
RIWAYAT HIPERTENSI, HIPERLIPIDEMIA, DIABETES MELLITUS, MEROKOK, RIW. ANGKAT BEBAN BERAT.	Data Inklusi sebagai data demografi faktor risiko Degenerasi Diskus	Nominal 1. Ya 2. Tidak
USIA	Usia pasien berdasarkan tanda pengenal, yaitu KTP, atau SIM dengan pembulatan dilakukan kebawah. Kategori usia berdasarkan WHO tahun 2021.	Nominal 1. 12-24 tahun (remaja akhir) 2. 25-44 tahun (dewasa) 3. 45-59 tahun (Paruh Baya) 4. ≥ 60 tahun (Lansia)
INFEKSI, NEOPLASMA, AUTOIMUN.	Eksklusi sampel pasien yang memiliki riwayat atau terdeteksi melalui heteroanamnesis, pemeriksaan, ataupun pemeriksaan penunjang secara insidental.	-
ALKOHOL	Eksklusi sampel pasien yang minum alkohol untuk meredakan nyeri, berdasarkan heteroanamnesis.	-
TES ADI 	Eksklusi sampel pasien yang terapi NSAID/steroid dalam 24 jam terakhir sesuai waktu paruh obat yang dikonsumsi berdasarkan heteroanamnesis.	-

2.6 Prosedur penelitian

2.6.1. Cara kerja

- 2.6.1.1. Mengidentifikasi pasien Nyeri Punggung Bawah diskrining dengan skoring PainDETECT disertai pemeriksaan Fisik Straight Leg Test positif yang dirawat jalan dan dirawat inap di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo dan Rumah Sakit jejaring lainnya.
- 2.6.1.2. Seluruh pasien Nyeri Punggung Bawah dengan Hernia Nukleus Pulposus yang memenuhi kriteria inklusi dimasukkan dalam penelitian, kemudian pasien yang masuk kriteria eksklusi dikeluarkan dari penelitian.
- 2.6.1.3. Mencatat intensitas nyeri menggunakan skala NRS.
- 2.6.1.4. Melakukan pengumpulan data MRI lumbal (derajat HNP) dan Darah Rutin (NLR).
- 2.6.1.5. Darah dalam tabung EDTA dikumpulkan dan disentrifus hingga memperoleh plasma darah.
- 2.6.1.6. Plasma Darah disimpan dalam kulkas -20°C di laboratorium HUMRC hingga jumlah sampel tercukupi.
- 2.6.1.7. Setelah target sampel dicapai, sampel Plasma Darah dicampur dengan reagen *Bioassay Technology Laboratory* katalog nomor E0047Hu diperiksa dengan teknik ELISA kemudian kadar IL-17A diukur menggunakan alat Thermo Scientific di Laboratorium HUMRC UNHAS.
- 2.6.1.8. Mengumpulkan data dalam Excel dan analisis data dengan SPSS 27.0.

2.6.2. Alat dan bahan

- 2.6.2.1. Alat pemeriksaan neurologi : Palu Refleks, Palu T.
- 2.6.2.2. Alat pemeriksaan umum : timbangan, meteran
- 2.6.2.3. Lembar pemeriksaan skoring : NRS, PainDETECT
- 2.6.2.4. Sampel DR : Spoit 3cc, Alcohol Swab, Tornuiquet, Tabung EDTA
- 2.6.2.5. Tas Thermal Insulated, Es Batu, Thermometer
- 2.6.2.6. Syemex YN1000

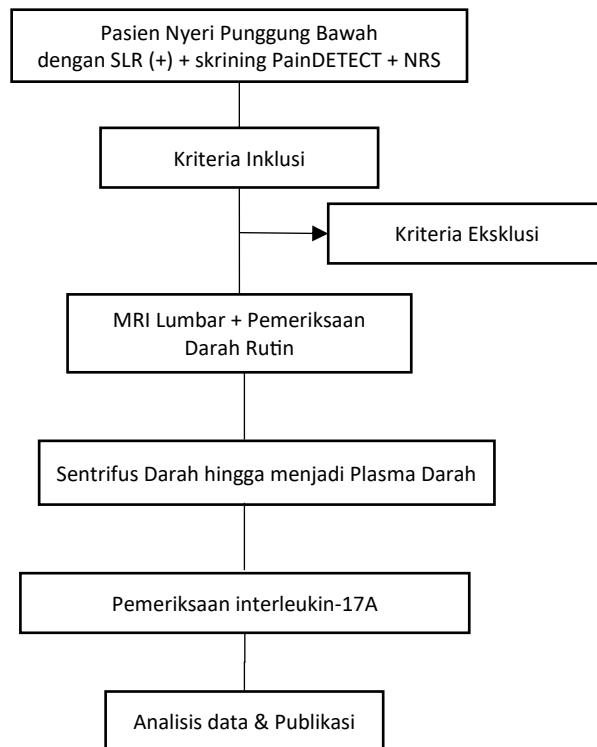


rtific

en *Bioassay Technology Laboratory* katalog nomor E0047Hu

:op

2.7 Alur penelitian



Algoritma 3. Alur Penelitian

2.8 Parameter Pengamatan

Data yang diperoleh diolah dengan analisis statistik menggunakan program SPSS Versi 27.0. Uji normalitas dengan Kolmogorov Smirnov karena sampel penelitian >50. Menentukan korelasi dengan *Spearman*. Menentukan perbedaan antara variabel dengan uji Kruskal Wallis kemudian dilanjutkan uji Dunn.

2.9 Izin Studi dan Kelayakan Etik

Sebelum penelitian ini dilakukan, peneliti meminta kelayakan etik (*ethical clearance*) dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar (No. 31076/UN4.6.8/PT.01.04/2024) dan Izin Penelitian di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo (No Surat 31076/UN4.6.8/PT.01.04/2024).

