

**STUDI PUSTAKA TERHADAP PERUBAHAN KADAR NEUTROFIL  
PADA PASIEN *CANCER PAIN* YANG MENDAPATKAN TERAPI  
FENTANIL**



**OLEH :**

**ANDI ALMAWATI**

**C0111710338**

**PEMBIMBING :**

**dr. Nur Surya Wirawan, Sp.An-KMN ,Mkes**

**DISUSUN**

**SEBAGAI SALAH SATU SYARAT UNTUK MENYELESAIKAN STUDI  
PADA PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**2020**

**HALAMAN  
PENGESAHAN**

Telah disetujui untuk dibacakan pada seminar akhir di Departemen Ilmu Anestesia  
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanudin dengan judul :

**"STUDI PUSTAKA TERHADAP PERUBAHAN KADAR NEUTROFIL  
PADA PASIEN CANCER PAIN YANG MENDAPATKAN TERAPI  
FENTANIL"**

**Hari, Tanggal** : Jumat, 2 Oktober 2020  
**Waktu** : 13.00 - selesai  
**Tempat** : Via Zoom

Makassar, 2 - Okt - 2020



(dr. Nur Surya Wirawan, Sp.An-KMN (Mkes))  
No. 20422 200801 1 007

Skripsi ini diajukan oleh : **BALAMAN PENGESAHAN**

Nama : Andi Almarazi

NIM : 0211171138

Fakultas/Program Studi : Fakultas/Sarjana Keokteran

Judul Skripsi : STUDI PUSTAKA TERHADAP PERUBAHAN KADAR HEMOGLOBIN PADA PASIEN CANCER PANKREAS YANG MENDAPATKAN TERAPI PUSTAKA

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar sarjana keokteran pada Fakultas Keokteran Universitas Hamparibin

**DEWAN PENGUJI**

Pembimbing : dr. Nur Surya Wijaya, Sp.A., EMK, M.Kes

Penguji I : dr. Ari Saeni Palharung, Sp.A., KDC

Penguji II : dr. Abdul Wakil Sp.Aa

Ditayarkan di : Makassar

Tanggal : 1 - Okt - 2020



**DEPARTEMEN ILMU ANASTESI, PERAWATAN INTENSIF DAN  
MANAJEMEN NYERI  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN  
2020**

**TELAH DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK**

**Judul Skripsi :**

**STUDI PUSTAKA TERHADAP PERUBAHAN KADAR NEUTROFIL PADA  
PASIEN CANCER PAIN YANG MENDAPATKAN TERAPI FENTANIL**



**(dr. Nur Surya Wirawan, Sp.An-KMN, M.Kes)  
(198204222008011007)**

### LEMBAR PERNYATAAN ANTI PLAGIARISME

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya:

Nama : ANDE ALMAMATI  
NIM : CE1171328  
Tempat & tanggal lahir : Ngren, 02 Mei 1999  
Alamat Tempat Tinggal : Jl. Sianda N Raya  
Alamat email : andealmamati77@gmail.com  
Nomor HP : 08130280489

Dengan ini saya nyatakan bahwa Skripsi dengan judul "Studi Perilaku Terhadap Perubahan Kadar Nitrat di Puluh Pesisir Gunung Paik yang Mendapatkan Tunggai Pasang" adalah hasil karya saya. Apabila ada kutipan atau pendataan dari hasil karya orang lain baik berupa tulisan, foto, gambar, atau ilustrasi lain yang tidak dapat diklasifikasi atau belum dipublikasi, telah dikonfirmasi sesuai dengan ketentuan akademik.

Saya menyangkal plagiarisme adalah kejahatan akademik, dan sebaliknya akan menyetujui sanksi yang harus berupa pembatalan skripsi dan sanksi akademik lainnya. Pernyataan ini saya buat dengan sadar dan benarnya.

Makassar, 3 Oktober 2020

Yang Menyatakan,

  
Ande Almamati  
CE1171328

## Studi Pustaka terhadap Perubahan Kadar Neutrofil pada Pasien *Cancer Pain* yang Mendapatkan Terapi Fentanil

### ABSTRAK

**Latar Belakang:** Kanker merupakan penyakit atau kelainan pada tubuh sebagai akibat dari sel-sel tubuh yang tumbuh dan berkembang abnormal di luar kewajaran. Hingga saat ini kanker masih menjadi masalah utama kesehatan yang dapat mengenai siapapun. Perkembangan teknologi sekarang ternyata dapat meningkatkan *Survival Rates* dari pasien, namun menyisakan tantangan baru yaitu kualitas hidup. Salah satu keluhan utama pasien adalah *Cancer Pain* yang mengharuskan diberikannya analgetik ringan hingga kuat. Fentanil merupakan pilihan analgetik yang sangat efektif dalam mengurangi nyeri berat pada pasien kanker bahkan hingga seratus kali lebih kuat daripada morfin. Berbagai mekanisme kerja dari fentanil ini masih menjadi pertanyaan salah satunya adalah efek terhadap respon inflamasi. Oleh karena itu ingin dibahas lebih lanjut mengenai efek perubahan kadar neutrophil pada pasien yang mendapatkan terapi fentanil.

**Metode:** Pada literatur ini dilakukan pencarian studi literatur menggunakan kata kunci yang sesuai dengan topik, kemudian dilakukan penyaringan dengan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditentukan.

**Hasil:** Dari 7681 studi yang ditemukan, terdapat 5 studi yang dipublikasikan dari PubMed, google scholar dan Science Direct guna menjelaskan mengenai bagaimana perubahan kadar neutrofil setelah pemberian terapi fentanil

**Kesimpulan:** Berbagai memperlihatkan bahwa fentanil memiliki peran terhadap respon inflamasi. Fentanil telah terbukti dapat menekan sitokin pro-inflamasi seperti TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-2, IL-6 dan IL-8 yang memiliki peran dalam aktivasi dari neutrofil. Mekanisme utamanya diperkirakan melalui jalur TLR4/p-GSK-3 $\beta$ . Dalam studi uji manusiapun menunjukkan pasien yang diberikan fentanil memiliki kadar limfosit dan neutrophil yang lebih rendah dibandingkan dengan pasien yang tanpa mendapatkan terapi fentanil.

**Kata kunci:** *Cancer Pain*, Fentanil, Inflamasi, Neutrofil

## Literature Study of Changes in Neutrophil Levels in Cancer Pain Patients Receiving Fentanyl Therapy

### ABSTRACT

**Background:** Cancer is a disease or disorder in the body as a result of the body's cells growing and developing abnormally. Until now, cancer is still a major health problem that can affect anyone. Current technological developments can actually increase the survival rates of patients, but it leaves a new challenge, namely the quality of life. One of the main complaints of the patient is Cancer Pain, which requires giving mild to strong analgesics. Fentanyl is an analgesic option which is very effective in reducing severe pain in cancer patients, even up to a hundred times stronger than morphine. The various mechanisms of action of fentanyl are still in question, one of which is the effect on the inflammatory response. Therefore, we want to discuss further the effect of changes in neutrophil levels in patients receiving fentanyl therapy.

**Methods:** In this literature, a literature study was searched using keywords in accordance with the topic, then filtered with predetermined inclusion and exclusion criteria.

**Results:** Of the 7681 studies found, there were 5 studies published from PubMed, Google Scholar and Science Direct to explain how the changes in neutrophil levels after giving fentanyl therapy

**Conclusions:** Various studies have shown that fentanyl has a role in the inflammatory response. Fentanyl has been shown to suppress pro-inflammatory cytokines such as TNF- $\alpha$ , Il-1, Il-2, IL-6 and IL-8 which have a role in the activation of neutrophils. The main mechanism is thought to be via the TLR4 / p-GSK-3 $\beta$  pathway. Human trials have also shown that patients given fentanyl had lower levels of lymphocytes and neutrophils than patients who were not given fentanyl therapy.

**Keywords:** Cancer Pain, Fentanyl, Inflammation, Neutrophils

## KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadiran Allah SWT, yang telah melimpahkan Rahmat dan Hidayah-Nya sehingga skripsi penelitian yang berjudul “STUDI PUSTAKA TERHADAP PERUBAHAN KADAR NEUTROFIL PADA PASIEN *CANCER PAIN* YANG MENDAPATKAN TERAPI FENTANIL” dapat dilaksanakan dan diselesaikan sebagai salah satu syarat kelulusan pada Pendidikan Dokter (S1) di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Shalawat dan salam semoga tetap tercurahkan kepada baginda Rasulullah Muhammad SAW. Beliau yang telah mengantarkan umat manusia dari gelapnya zaman kebodohan menuju zaman yang penuh peradaban.

Dalam penyusunan skripsi ini banyak hambatan dan rintangan namun semua dapat terlewati berkat adanya bimbingan dari berbagai pihak baik secara moral maupun spiritual. Untuk itu pada kali ini penulis ingin menyampaikan terima kasih kepada:

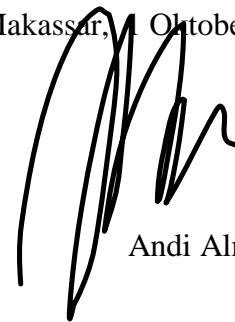
1. Prof. dr. Budu, PhD, SpM(K), M.Med selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
2. dr Nur Surya Wirawan Sp. An- KMN M,kes sebagai dosen pembimbing yang telah bersedia meluangkan waktu untuk memberikan arahan selama penyusunan skripsi.
3. Dr Ari Santri pallinrunji dan Sp.An dr abdul wahab Sp.An sebagai dosen penguji yang telah bersedia meluangkan waktu untuk memberikan arahan selama penyusunan skripsi.



4. Seluruh jajaran Dosen dan Staff Departemen Anestesi Program Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang telah membantu dalam proses penelitian berjalan.
5. Seluruh jajaran Dosen dan Staf Program Pendidikan Dokter (S1) Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
6. Kedua Orang tua, adik , serta keluarga saya yang telah memberikan dukungan baik materi dan doa selama penyusunan skripsi ini.
7. Salas dan muti yang telah memberikan dukungan serta doa selama penelitian sampai penyusunan skripsi ini selesai.
8. Teman – teman saya Dufan roy, atta, yoland, atikah, nela, rifqi,efryan, arina, cantik, alifah, widya, tenri dan juga alfian
9. Teman teman vitreous yang telah melewati masa perkuliahan di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
10. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah memberikan dukungan selama penyusunan skripsi ini.

Penulis memohon maaf atas segala kesalahan yang dibuat, semoga skripsi ini dapat bermanfaat untuk penelitian-penelitian selanjutnya di masa mendatang dalma rangka mencerdaskna kehidupan bangsa.

Makassar, 1 Oktober 2020



Andi Almawati

# DAFTAR ISI

<b>BAB 1</b> .....	7
<b>PENDAHULUAN</b> .....	7
<b>1.1 Latar Belakang</b> .....	7
<b>1.2 Rumusan Masalah</b> .....	8
<b>1.3 Tujuan Penelitian</b> .....	8
<b>1.4 Manfaat Penelitian</b> .....	8
1.4.1 Manfaat secara Teoritik .....	8
1.4.2 Manfaat secara aplikatif .....	8
<b>BAB II</b> .....	10
<b>TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	10
<b>2.1 Nyeri</b> .....	10
2.1.1 Definisi Nyeri .....	10
2.1.2 Patofisiologi nyeri .....	10
<b>2.2 Reaksi inflamasi terhadap nyeri</b> .....	11
<b>2.3 Fentanil</b> .....	12
2.3.1 Karakteristik Fentanil .....	12
2.3.2 Farmakokinetik .....	13
2.3.3 Fentanil dan Respon Inflamasi Pembedahan .....	13
<b>BAB III</b> .....	15
<b>KERANGKA TEORI DAN KONSEP</b> .....	15
<b>3.1 Kerangka Teori</b> .....	15
<b>3.2 Kerangka Konsep</b> .....	15
<b>BAB IV</b> .....	16
<b>4.1 Jenis Penulisan</b> .....	16
<b>4.2 Sumber Data</b> .....	16
<b>4.3 Kriteria Inklusi dan Ekslusi</b> .....	16
4.3.1 Kriteria Inklusi .....	16
4.3.2 Kriteria Ekslusi .....	16
<b>4.4 Alur Penulisan</b> .....	17
<b>BAB V</b> .....	18
<b>PEMBAHASAN</b> .....	18
<b>5.1 Hubungan Kanker dengan Neutrofil</b> .....	18
<b>5.2 Karakteristik Neutrofil pada Nyeri Cancer Pain</b> .....	18

<b>5.3 Karakteristik Neutrofil pada Nyeri Cancer Pain setelah Pemberian Fentanyl .....</b>	<b>19</b>
<b>BAB VI.....</b>	<b>23</b>
<b>KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>28</b>
<b>6.1 Kesimpulan .....</b>	<b>23</b>
<b>6.2 Saran .....</b>	<b>28</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>29</b>

## **BAB 1**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1 Latar Belakang**

Kanker merupakan penyakit atau kelainan pada tubuh sebagai akibat dari sel-sel tubuh yang tumbuh dan berkembang abnormal di luar kewajaran dan sangat liar (Junaidi, 2007). Menurut Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), pada tahun 2021 diperkirakan akan terdapat kurang lebih 15 juta kasus kanker baru di seluruh dunia. Jumlah penderita kanker di dunia terjadi penambahan setiap tahun 6,25 juta jiwa dan diperkirakan dalam 10 tahun mendatang sebanyak 9 juta orang akan meninggal akibat penyakit yang mengerikan ini. (Yayasan Kanker Indonesia, 2006).

Dengan Penemuan metode terbaru dalam penanganan pasien kanker, maka terjadi peningkatan Survival Rates pada populasi tersebut. Artinya, pasien kanker akan mempunyai umur rata-rata yang lebih panjang akibat perkembangan metode pengobatan terbaru. Oleh karena itu pasien akan mengalami rasa nyeri kanker yang lebih lama, baik akibat penyakitnya sendiri maupun dari pengobatannya. (Wargo BW, 2005)

Penatalaksanaan nyeri kanker masih dibawah standar. Dikatakan bahwa 50% pasien yang mengidap kanker, dan 90% pasien dengan kanker tahap lanjut menderita nyeri. 70% nyeri kanker diakibatkan keterlibatan tumor ke jaringan lunak, visceral, saraf, atau tulang. Selain itu juga bisa berasal dari perubahan struktural tubuh akibat tumor. Sedangkan 25% nyeri kanker berasal akibat pemberian terapi kanker seperti kemoterapi, radioterapi, imunoterapi, dan atau pembedahan. (Warga BW, 2005)

Sekarang ini, berbagai pengobatan nyeri sudah sering dilakukan misalnya seperti pemberian morfin. Namun, selain morfin sering kali digunakan obat anti nyeri berupa fentanil yang rasio kekuatannya seratus kali lebih kuat daripada Morfin. Fentanil yang digunakan dengan dosis besar misalnya pada dosis 50-150 µg/kg mempunyai efek yang sangat baik untuk kategori nyeri berat. (Flood, et al., 2015).

Dalam berbagai bentuk pemberian opioid sering kali dikaitkan dengan berbagai respon inflamasi. Namun berdasarkan teori dari penelitian Roytblat, opioid hanya mempunyai sedikit efek pada komponen inflamasi dari respon stres pembedahan maupun kanker. Opioid seperti fentanil, efektif dalam memperlambat sensitisasi sentral namun tidak efektif menghambat respon inflamasi selama kerusakan jaringan. Pada penderita kanker itu terjadi reaksi inflamasi sistemik, dan sangat erat hubungannya dengan kadar neutrofil sebagai salah satu penandanya (Roytblat, et al., 1996). Hingga saat ini masih kurang informasi mengenai bagaimana perubahan neutrophil ini bisa terjadi pada saat penggunaan fentani, Sehingga ingin dilakukan studi pustaka mengenai bagaimana hubungan pemberian Fentanil terhadap pasien dengan Cancer Pain terhadap kadar neutrofilnya.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang di atas maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut

1. Bagaimana proporsi pemberian fentanil pada pasien cancer pain dan efeknya?
2. Bagaimana hubungan kadar Netrofil pada pasien cancer pain yang mendapatkan fentanil?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui perubahan netrofil pada pasien cancer pain yang mendapatkan terapi fentanil.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Manfaat secara Teoritik**

Manfaat yang diharapkan dalam kajian ini diharapkan didapatkan perubahan karakteristik Netrofil pada pasien *cancer pain* yang mendapatkan fentanil.

### **1.4.2 Manfaat secara aplikatif**

Bagi Praktisi Kesehatan

Manfaat yang diharapkan dalam penelitian ini dapat dijadikan sebagai informasi untuk mengetahui Perubahan Netrofil pada pasien *cancer pain* yang mendapatkan Terapi fentanil

Bagi Masyarakat

Menambah pengetahuan dan wawasan tentang perubahan Netrofil pada pasien *cancer pain* yang mendapatkan terapi fentanil

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Nyeri**

##### **2.1.1 Definisi Nyeri**

The International Study of Pain mendefinisikan nyeri sebagai perasaan sensorik dan emosional tidak menyenangkan yang dihubungkan dengan kerusakan jaringan yang telah atau akan terjadi atau digambarkan seperti mengalami kerusakan jaringan. Nyeri bersifat subyektif karena ambang nyeri setiap individu berbeda-beda.

Ambang nyeri akan turun pada saat kita merasa lelah, cemas, sedih, marah, depresi, bosan, takut, dan terisolasi. Keadaan tidur, istirahat, rasa empati, diversifikasi, dan pengertian akan meningkatkan ambang nyeri. (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)

##### **2.1.2 Patofisiologi nyeri**

Patofisiologi nyeri diawali dengan pengeluaran mediator-mediator inflamasi, seperti bradikinin, prostaglandin (PGE<sub>2</sub> dan PGE<sub>a</sub>), histamin, serotonin, dan substansi P yang akan merangsang ujung-ujung saraf bebas. Stimulus ini akan diubah menjadi impuls listrik yang dihantarkan melalui saraf menuju ke sistem saraf pusat. Adanya impuls nyeri akan menyebabkan keluarnya endorfin yang akan berikatan dengan reseptor m, d, dan k di sistem saraf pusat. Terikatnya endorfin pada reseptor tersebut akan menyebabkan hambatan pengeluaran mediator di perifer, sehingga akan menghambat penghantaran impuls nyeri ke otak. (Runtuwene T, 2001)

Pada keganasan, nyeri yang disebabkan oleh aktivasi nosiseptor disebut nyeri nosiseptif; sedangkan nyeri yang ditimbulkan oleh gangguan pada sistem saraf disebut nyeri neuropatik. Nyeri nosiseptif terjadi akibat kerusakan jaringan yang potensial yang dapat disebabkan oleh penekanan langsung tumor, trauma, inflamasi, atau infiltrasi ke jaringan yang sehat dan dapat berupa nyeri somatik maupun viseral. Nyeri somatik terjadi

akibat terkenanya struktur tulang dan otot, bersifat tajam, berdenyut, serta terlokalisasi dengan jelas. Nyeri viseral adalah nyeri nosiseptif yang disebabkan oleh penarikan, distensi, atau inflamasi pada organ dalam toraks dan abdomen. Nyeri viseral bersifat difus, tidak terlokalisasi, dan dideskripsikan sebagai tegang atau kejang disertai rasa mual dan muntah. (Kurnianda J., 2003)

## **2.2 Reaksi inflamasi terhadap nyeri**

Inflamasi adalah respons jaringan terhadap berbagai macam trauma. Hal ini merupakan bagian terpenting dari imunitas innate, juga merupakan inisiator dan juga regulator yang penting pada respons imun adaptif. Inflamasi melibatkan mikrovaskularisasi jaringan yang terkena, terutama venula post capiler. Sistem imun pasien yang menjalani pembedahan dipengaruhi oleh tindakan anestesi maupun tindakan pembedahan itu sendiri. (Beilin B, dkk, 2004)

Aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal dan sistem saraf simpatis akan aktif seiring stres pembedahan, transfusi darah, hipotermia, hiperglikemia, dan nyeri. Tindakan anestesi menyebabkan penekanan langsung aktifitas sistem imunitas seluler dan neuro-hormonal sehingga berpengaruh terhadap fungsi sel imunokompeten serta ekspresi dan sekresi mediator inflamasi. Imunosupresi oleh anestesi khususnya terjadi pada penderita kanker, seperti disfungsi natural killer (NK) dan limfosit yang mempercepat pertumbuhan dan metastasis sel-sel ganas sehingga akan memperburuk prognosis. (Shin K, dkk. 2008)

Leukosit merupakan bagian dari imunitas innate (bawaan). Komponen selular imunitas innate terdiri atas beberapa tipe sel dan banyak ditemukan pada tempat masuknya patogen. Contoh sel tersebut adalah sel natural killer (NK), sel polimorfonuklear (PMN), makrofag, dan sel dendrit. (Fold JD, dkk, 2008)

Neutrofil/limfosit rasio (NLR) merupakan marker sederhana respons inflamasi. Nilai NLR darah perifer digunakan sebagai parameter yang memberikan informasi hubungan antara lingkungan inflamasi dan fisiologi stres. Hasil penelitian yang telah dilakukan menunjukkan perbedaan yang



signifikan nilai NLR selama periode pascaoperasi. Nilai pascaoperatif NLR pada pasien SC yang menjalani anestesi spinal lebih rendah dibanding dengan pasien yang menjalani anestesi umum.( Erbas M,dkk. 2015)

Penelitian ini dilakukan berdasarkan pada besarnya pengaruh leukosit terhadap status imun pasien yang diberikan agen anestesi terhadap perubahan neutrofil dan status imunitas pasien. Penelitian ini bertujuan melihat efek fentanil terhadap nilai neutrofil pada pasien dengan tindakan anestesi umum.

Dalam berbagai bentuk pemberian opioid sering kali dikaitkan dengan berbagai respon inflamasi. Namun berdasarkan teori dari penelitian Roytblat, opioid hanya mempunyai sedikit efek pada komponen inflamasi dari respon stres pembedahan maupun kanker. Opioid seperti fentanil, efektif dalam memperlambat sensitisasi sentral namun tidak efektif menghambat respon inflamasi selama kerusakan jaringan. Pada penderita kanker itu terjadi reaksi inflamasi sistemik, dan sangat erat hubungannya dengan kadar netrofil sebagai salah satu penandanya (Roytblat, et al., 1996).

## **2.3 Fentanil**

### **2.3.1 Karakteristik Fentanil**

Fentanil merupakan agonis opioid sintetis derivat fenilpiperidin yang strukturnya menyerupai meperidin. Sebagai analgesik, fentanil 75-125 kali lebih poten dibandingkan dengan morfin. Dalam praktek klinik, fentanil diberikan dalam rentang dosis yang luas. Dosis 1-5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  intravena diberikan untuk mendapatkan efek analgesia. Fentanil dosis 2-20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  intravena dapat diberikan untuk mengurangi respon kardiovaskular pada tindakan laringoskopi dan intubasi endotrakea karena cara kerjanya memblok rangsang nyeri, depresi tonus simpatis sentral, dan aktivasi tonus vagal. Fentanil dengan dosis 2-20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  intravena juga dapat digunakan untuk mengatasi perubahan tiba-tiba akibat stimulasi saat pembedahan. Sementara dosis besar fentanil 50-150  $\mu\text{g}/\text{kg}$  intravena digunakan dalam surgical anesthesia sebagai obat anestesi tunggal.( Flood, P, dkk. 2015)  
Fentanil dosis besar sebagai anestetik tunggal mempunyai keunggulan dalam stabilitas hemodinamik dikarenakan:

- a) tidak adanya efek langsung pada depresi jantung,
- b) tidak adanya pelepasan histamin,
- c) supresi respon stres akibat pembedahan.

Kelemahan fentanil sebagai agen anestesi tunggal adalah:

- a) gagalnya pencegahan respon sistem saraf simpatis akibat rangsang nyeri yang hebat selama pembedahan,
- b) kemungkinan sadarnya pasien,
- c) kemungkinan depresi napas pascabedah. (Flood, P, dkk. 2015)

### **2.3.2 Farmakokinetik**

Pemberian dosis tunggal fentanil intravena mempunyai mula kerja lebih cepat dan durasi yang lebih singkat dibandingkan morfin. Onset yang lebih cepat ini menunjukkan bahwa fentanil mempunyai sifat larut lemak yang tinggi sehingga mudah melalui sawar darah otak. Sedangkan untuk durasinya yang singkat menunjukkan redistribusi cepat ke jaringan lemak, otot skeletal, serta paru-paru. Hal ini dikaitkan dengan menurunnya kadar konsentrasi fentanil di plasma. Paru juga berperan sebagai tempat penyimpanan yang besar dan inaktif dari fentanil, dengan perkiraan 75% dari dosis inisial fentanil ditangkap saat melewati paru pertama kali. Fungsi non respirasi dari paru ini membatasi jumlah inisial obat yang mencapai sirkulasi sistemik dan dapat memainkan peran besar dalam profil farmakokinetik fentanil. Ketika beberapa dosis fentanil intravena diberikan atau ketika diberikan secara infus kontinu, saturasi progresif dari jaringan terjadi. Hasilnya, konsentrasi plasma fentanil tidak menurun secara cepat, dan durasi analgesia, sama halnya dengan depresi ventilasi, bisa memanjang. (Flood, P, dkk, 2015,. Miller, R. D. Dkk, 2011)

### **2.3.3 Fentanil dan Respon Inflamasi Pembedahan**

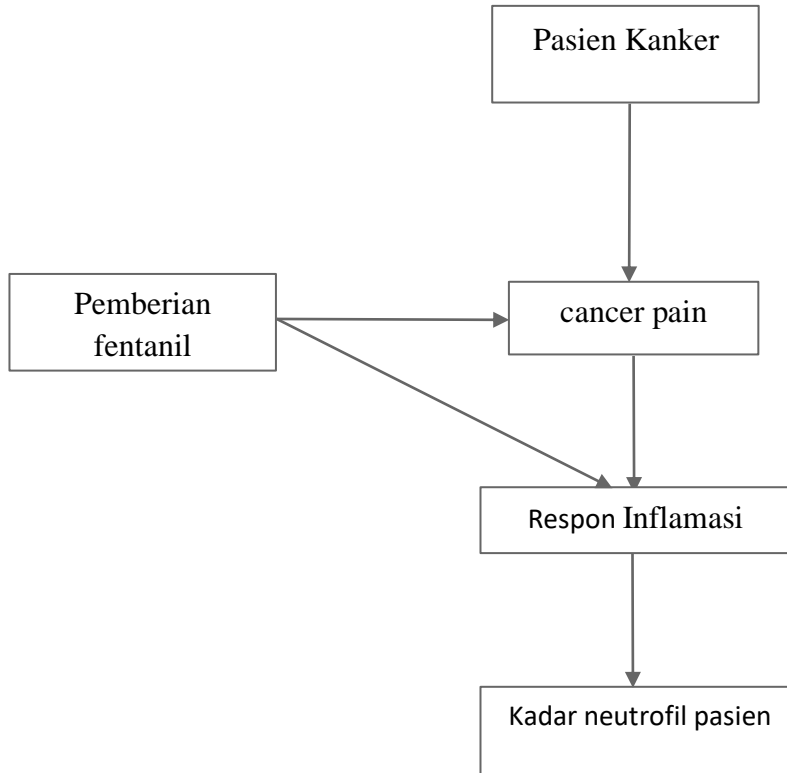
Sistem imun merupakan mediator yang penting pada keadaan hiperalgesia. Kerusakan jaringan akibat pembedahan memberikan dampak pada saraf sensorik, baik secara langsung maupun tidak langsung. baik secara langsung maupun tidak langsung. Hiperalgesia merupakan bagian dari proses adaptif yang dimediasi oleh sitokin dan berlangsung selama kerusakan jaringan dan proses inflamasi.<sup>13</sup>

Opioid diketahui mempunyai sedikit efek pada komponen inflamasi dari respon stres pembedahan, bahkan pada peningkatan dosis selama anestesi umum. Opioid, seperti fentanil ataupun morfin, efektif dalam meminimalisir respon stress dan dapat memperlambat mula sensitisasi sentral, namun tidak memiliki efek pada respon inflamasi selama kerusakan jaringan. Efek opioid optimal pada saat sensitisasi sentral belum terjadi. Namun jika sensitisasi sentral sudah terjadi, dosis besar opioid akan dibutuhkan untuk menekan nyeri akut pascabedah. Penggunaan opioid dibatasi oleh resiko yang dapat timbul, seperti sedasi yang berkepanjangan, depresi pernapasan pascabedah, dan peningkatan toleransi opioid. (Taylor, N. Dkk, 1997)

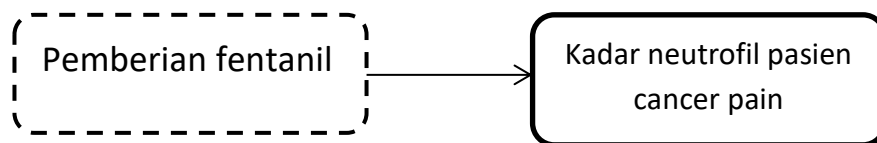
## BAB III

### KERANGKA TEORI DAN KONSEP



#### 3.1 Kerangka Teori



#### 3.2 Kerangka Konsep



**Keterangan :**

-  : Variabel bebas
-  : Variabel terikat

## **BAB IV**

### **4.1 Jenis Penulisan**

Jenis penulisan ini adalah literature review atau kajian literatur. Studi kajian literatur merupakan serangkaian metode yang berkenaan dengan pengumpulan data yang berhubungan pada sebuah topik tertentu yang didapat dari berbagai sumber seperti jurnal, buku, internet, dan pustaka lainnya. Dengan mengumpulkan, mengidentifikasi, mengevaluasi melalui pengumpulan data-data yang sudah ada yang berkaitan dengan perubahan karakteristik neutrofil setelah pemberian fentanil pada pasien cancer pain. Metode pengumpulan data pustaka, atau penelitian yang obyek penelitiannya didapatkan melalui beragam informasi kepustakaan seperti jurnal ilmiah dan dokumen hasil penelitian.

### **4.2 Sumber Data**

Sumber data dalam rencana penulisan ini berasal dari data sekunder. Data sekunder adalah data yang tidak diperoleh dari pengamatan langsung, tetapi merupakan hasil dari penelitian yang dilakukan oleh peneliti sebelumnya yang terdapat dalam data kepustakaan seperti jurnal ataupun artikel. Sumber kepustakaan berasal dari jurnal penelitian online yang menyediakan jurnal artikel gratis dalam format PDF, seperti: Pubmed, Google Scholar, Science Direct sumber relevan lainnya. Sumber-sumber lain seperti buku teks dari perpustakaan, hasil penelitian nasional, dan data kesehatan nasional juga digunakan.

### **4.3 Kriteria Inklusi dan Eksklusi**

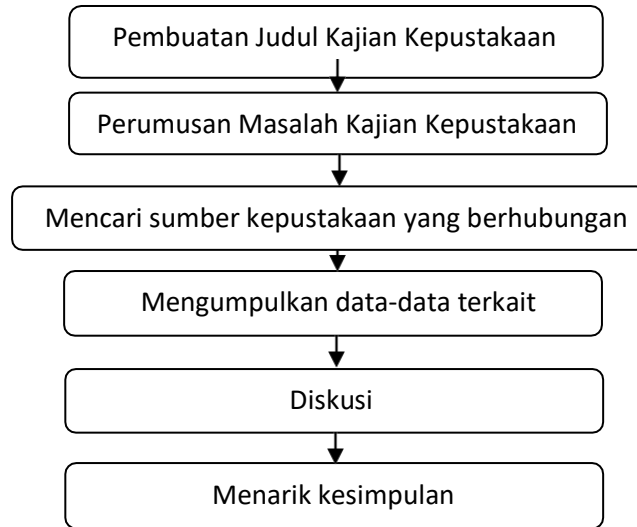
#### **4.3.1 Kriteria Inklusi**

- a. Data kepustakaan berupa jurnal, penelitian dari beberapa peneliti sebelumnya dan juga artikel review dari sumber yang dapat dipercaya.
- b. Tahun terbitan 2010-2020
- c. Subjek dengan bahasan cancer pain yang diberikan fentanyl

#### **4.3.2 Kriteria Eksklusi**

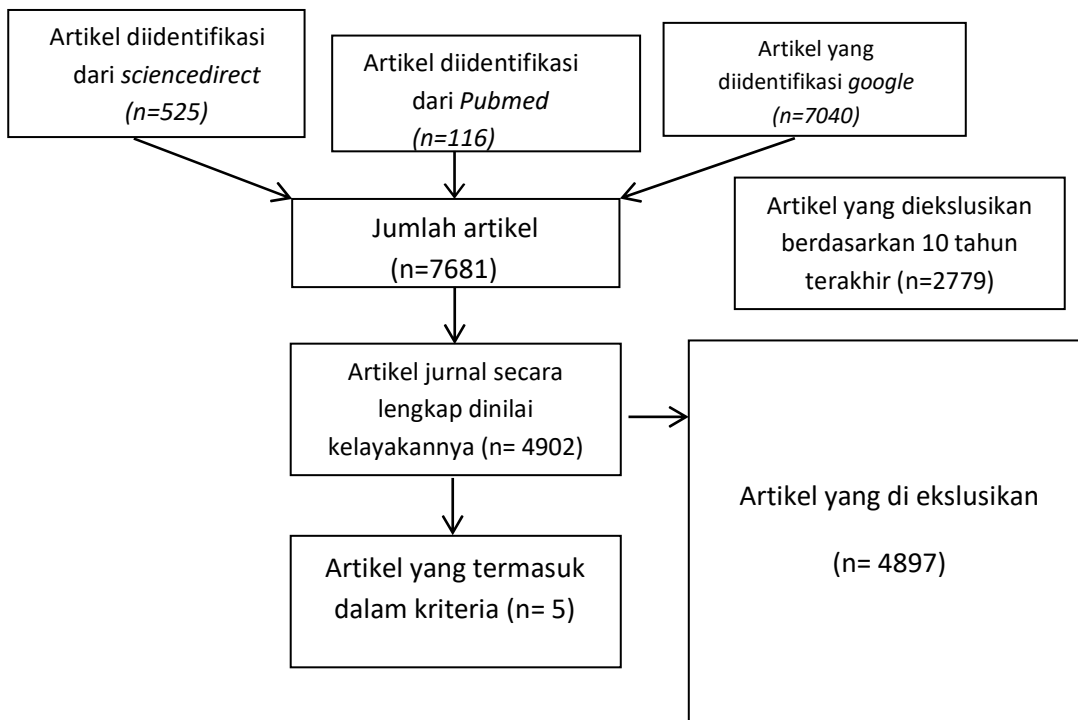
- a. Studi yang tidak menjelaskan karakteristik neutrofil
- b. Jurnal yang tidak dapat di akses

#### 4.4 Alur Penulisan



**Gambar 4.1** Diagram alur penulisan kajian kepustakaan

Berdasarkan hasil pencarian didapatkan sebanyak 7681 artikel dari pencarian kata kunci kemudian dilakukan *screening* sesuai kriteria inklusi dan eksklusi didapatkan 5 artikel untuk selanjutnya dilakukan review.



**Gambar 4.2.** Bagan jurnal atau artikel publikasi yang layak dan digunakan

## BAB V

### PEMBAHASAN

#### 5.1 Hubungan Kanker dengan Neutrofil

Keganasan adalah pertumbuhan abnormal sel tumor, dan banyak mediator inflamasi yang terlibat, misalnya sitokin, kemokin, prostaglandin, dan siklooksigenase menyebabkan pertumbuhan tumor dengan menekan sistem kekebalan, meningkatkan resistensi terhadap apoptosis, dan meningkatkan angiogenesis (Agung, 2020). Pada banyak pasien dengan kanker stadium lanjut, peningkatan jumlah neutrofil dalam darah ditemukan. Mekanisme induksi neutrofilia pada tumor tidak pasti, produksi *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF) adalah mekanisme yang mungkin terjadi. Selain itu, sitokin lain seperti *granulocyte colony-stimulating factor* (G-CSF), *interleukin*-(IL-) 1, dan IL-6 yang diproduksi oleh tumor tampaknya berkontribusi pada peningkatan jumlah neutrofil dalam darah. Neutrofilia sering dikaitkan dengan respon inflamasi terhadap infeksi dan kerusakan jaringan, neutrofil merupakan bukti untuk konsep inflamasi terkait kanker yang memicu perkembangan tumor. (Eileen, 2015)

Selain itu peradangan juga terjadi pada keganasan atau kanker. Proses yang dikaitkan dengan kepatuhan dan invasi leukosit ke jaringan yang terluka. Hal ini dimodulasi oleh sejumlah mediator termasuk sitokin, kemokin, prostaglandin dan substansi P. Sistem saraf pusat (SSP) dilaporkan merespons rangsangan inflamasi perifer dengan memulai respons inflamasi lokal, juga dikenal sebagai peradangan saraf. Ada banyak fitur penting dalam perkembangan neuroinflamasi, termasuk aktivasi glial, akumulasi sitokin proinflamasi, dan ekspresi molekul adhesi. Neuroinflamasi adalah peradangan pada sistem saraf tepi dan SSP. Respon inflamasi yang berlebihan mengaktifkan mikroglia, yang menyebabkan pelepasan faktor pro-inflamasi, termasuk interleukin (IL) -1 $\beta$ , IL-6 dan *tumor necrosis factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ). Pada gilirannya, faktor pro-inflamasi dapat memperburuk reaksi peradangan saraf, degenerasi saraf dan fungsi otak. (Wang *et al.* 2018)

Sitokin memainkan peran penting dalam respon inflamasi akibat kanker. Sitokin memiliki efek terlokalisasi dalam mediasi dan mempertahankan respons inflamasi, serta memulai perubahan sistemik yang terjadi. Setelah stres besar, sitokin utama yang dilepaskan termasuk IL-1, *tumor necrosis factor  $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), dan IL-6. IL-1 dan TNF- $\alpha$  dilepaskan dari aktivasi makrofag dan monosit pada jaringan yang rusak. Ini selanjutnya akan merangsang produksi dan pelepasan, terutama IL-6, sebagai sebagai respons fase akut. (Agung, 2020)

#### 5.2 Karakteristik Neutrofil pada Nyeri Cancer Pain

Neutrofil adalah garis pertahanan pertama melawan mikroorganisme invasif. Jumlah leukosit, neutrofil, dan limfosit dapat berubah sebagai respons karena berbagai hormon, sitokin, dan reaktan fase akut. Neutrofil diproduksi di dalam tali hematopoietik yang diselingi dalam sinus vena sumsum tulang, dan jumlah neutrofil yang bersirkulasi dipertahankan dengan keseimbangan yang baik antara granulopoiesis, penyimpanan dan pelepasan sumsum tulang, marginasi intravaskular, pembersihan, apoptosis dan destruksi. Regulator utama granulopoiesis adalah faktor perangsang koloni granulosit (G-CSF). Interleukin (IL) -6 dan IL-8 juga dikenal untuk meningkatkan produksi neutrofil secara in vitro dan in vivo. Produksi mediator imun dikaitkan dengan luasnya trauma bedah, dan juga dipengaruhi oleh teknik anestesi. (Inagi, 2016)

Dalam subkelas leukosit, NLR (neutrophiltolymphocyte ratio) meningkat yang disebabkan oleh respons stres/nyeri yang menyebabkan peningkatan produksi neutrofil dan peningkatan limfosit apoptosis. NLR dalam darah perifer adalah penanda sederhana untuk respons inflamasi sistemik. Beberapa subkelas leukosit menunjukkan bahwa peningkatan neutrofil dan penurunan limfosit akan meningkatkan NLR yang terkait dengan percepatan mortalitas dan morbiditas pada penderita karsinoma. Peningkatan NLR dari nilai awal menunjukkan prognosis yang buruk untuk kelangsungan hidup pada semua jenis pasien karsinoma. Neutrofil berhubungan dengan keadaan hiperkoagulasi dan viskositas darah yang menyebabkan kerusakan lapisan endotel pada mikrovaskuler. Beberapa penelitian menunjukkan peningkatan jumlah NLR menunjukkan peningkatan inflamasi dan terkait dengan kerusakan organ, risiko kardiovaskular, dan kematian jika terjadi keganasan. (Agung, 2020) Kapasitas neutrofil untuk secara langsung membunuh sel tumor baik in vitro maupun in vivo telah dilaporkan sejak lama. Juga, neutrofil dari hewan pembawa tumor dilaporkan telah meningkatkan aktivitas sitotoksik. Dan baru-baru ini, neutrofil yang diisolasi dari darah beberapa individu sehat menunjukkan sitotoksitas langsung terhadap beberapa garis sel tumor. Oleh karena itu, peran pasti dari neutrofil dalam tumor masih menjadi hal yang kontroversial. (Eileen, 2015)

### **5.3 Karakteristik Neutrofil pada Nyeri Cancer Pain setelah Pemberian Fentanyl**

Prosedur anestesi pada pasien kanker dikaitkan dengan respons inflamasi ini. Respon stres akibat kanker atau *cancer pain* dapat memicu perubahan leukosit sistemik, yaitu leukositosis, neutrofilia, atau limfopenia. Sistem yang diaktifkan neuroendokrin selama anestesi dan operasi menghasilkan pelepasan hormon neuroendokrin dan sitokin. Pemberian anestesi bertujuan untuk mengurangi nyeri. Selama anestesi terjadi perubahan sistem imun yang mempengaruhi respon fisiologis. (Agung, 2020)



Opioid juga memodulasi respon imun melalui reseptor opioid yang langsung diekspresikan ke sel imun itu sendiri. Reseptor opioid kappa berperan dalam mengatur berbagai kondisi inflamasi. Penemuan Baik opioid endogen dan eksogen mempengaruhi respons antibodi, imunitas yang dimediasi sel, fagositosis, kemotaksis, respons neutrofil, dan fagosit mononuklear. Fentanyl menghambat peningkatan NLR dari nilai baseline. Fentanil mampu menekan peningkatan IL-6, IL-8 dan malondialdehyde setelah pembukaan kembali klem aorta lebih baik dibandingkan fentanil. Aktivasi reseptor opioid sentral memberikan pengaruh pada sistem kekebalan perifer melalui stimulasi sistem saraf simpatis dan organ limfoid. Fentanil dapat menghambat aktivasi neutrofil yang terpapar ke lipopolisakarida dengan menurunkan aktivasi sitokin inflamasi dan p38 MAPKs invitro. Penekanan respon stres neuroendokrin oleh fentanil selama operasi juga mempengaruhi fungsi sistem kekebalan tubuh, sehingga menghasilkan prognosis yang baik selama pasien selesai menjalani perawatan di unit perawatan intensif. (Agung, 2020)

Fentanyl, opiat potensi tinggi, banyak diresepkan untuk mengobati nyeri akut dan kronis. Masih belum diketahui apakah fentanil melemahkan peradangan saraf di BV-2, oleh karena itu efek fentanil pada peradangan saraf yang diinduksi LPS dalam sel BV-2 dan mekanisme molekulernya diselidiki dalam penelitian ini. Studi saat ini mengungkapkan bahwa pretreatment 5  $\mu\text{mol}$  / 1 fentanil menghambat pelepasan IL - 1 $\beta$ , TNF -  $\alpha$  dan IL - 10 yang diinduksi LPS, serta mRNA dan tingkat protein TLR4 di sel BV - 2. Proses ini dikaitkan dengan peningkatan level protein p-GSK-3 $\beta$ . Peningkatan regulasi IL-1 $\beta$  dan TNF- $\alpha$  terlibat dalam perkembangan inflamasi sistemik dan kegagalan organ. Sebaliknya, IL-10 memiliki kemampuan untuk menekan sintesis beberapa sitokin pro-inflamasi. Fentanil mampu menurunkan kadar IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  dan IL-10 pada peradangan saraf yang diinduksi LPS. Namun, mekanisme molekuler yang sesuai yang bertanggung jawab atas efek yang disebutkan di atas masih belum jelas. Fentanyl pretreatment menunjukkan peran protektif selama inflamasi yang diinduksi LPS, melalui penargetan jalur pensinyalan TLR4/p-GSK-3 $\beta$ , yang pada akhirnya menghambat sitokin pro-inflamasi. (Wang *et al.* 2018)

Sebuah studi in vitro menunjukkan bahwa fentanil menurunkan ekspresi sitokin inflamasi seperti TNF- $\alpha$ , IL-6 dan IL-8 yang diinduksi oleh lipopolisakarida (LPS) pada neutrofil manusia. Jumlah leukosit dan neutrofil pasca operasi secara signifikan lebih rendah pada pasien yang menerima anestesi berbasis fentanil. Jumlah neutrofil lebih tinggi pada pemberian fentanil adalah peningkatan pelepasan neutrofil dari sumsum tulang oleh sitokin inflamasi. Pemberian IL-8 dengan cepat meningkatkan jumlah granulosit dan leukosit polimorfonuklear tanpa mempengaruhi waktu transit baik melalui genitotik maupun post-mitosis sumsum tulang. Selain G-CSF, IL-6 dan IL-3 merangsang granulopoiesis in vivo. Fentanil melemahkan ekspresi sitokin proinflamasi

termasuk TNF- $\alpha$ , IL-6, dan IL-8 in vitro. Penurunan transmigrasi neutrofil melalui lapisan tunggal sel endotel dengan inkubasi bersama dengan fentanil, dan ini menunjukkan bahwa sejumlah kecil neutrofil bermigrasi ke jaringan yang rusak dari pembuluh mikro.

Pada penelitian *Inagi 2016* ditemukan penurunan kadar rata-rata neutrofil pasien pre dan post operative (n=20) yaitu pada pasien Preoperative: rata-rata 3274 +/- 1264 dan pada pasien Post operatif : 1349 +/- 51,8. Dibandingkan dengan remifentanil penurunan kadar neutrofil remifentanil lebih tinggi dari fentanyl. Hanya ada sedikit penelitian tentang hubungan antara fentanil dan immunosupresi. Fentanil dosis tinggi menekan pelepasan sitokin dari neutrofil dan monosit yang telah distimulasi. Infus fentanil terus menerus menghambat proliferasi splenosit yang diinduksi oleh concanavalin A. Meskipun penurunan peningkatan leukosit dan neutrofil pada kelompok remifentanil mungkin terkait dengan penurunan proliferasi neutrofil, apakah penekanan peningkatan jumlah leukosit dan neutrofil secara langsung menyebabkan immunosupresi masih belum diketahui. (**Inagi, 2016**)

Fentanil elektif menghambat aktivasi sel inflamasi yaitu pengurangan fagositosis, produksi sitokin (interleukin (IL) -1, IL-6, dan *tumor necrosis factor* (TNF)), dan ekspresi molekul adhesi. Fentanil melemahkan hiperstimulasi. Pemberian fentanil mengurangi tingkat aktivasi monosit dan granulosit. Perawatan awal menurunkan responsivitas sel-sel ini setelah stimulasi dan mengurangi pelepasan mediator inflamasi humoral. Pemaparan monosit dan granulosit manusia ke fentanil menghasilkan pengurangan yang signifikan dalam kemotaksis, fagositosis, aktivitas oksidatif, dan kemampuan sel untuk merespon molekul stimulasi seperti TNF- $\alpha$ . Pemberian fentanil akut dan kronis juga melemahkan produksi sitokin. Fentanil menghambat produksi TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-2, dan IL-6. Selain itu, dapat menekan ekspresi molekul adhesi pada sel inflamasi dan mengurangi pengikatan sel ke endothelium dan menghasilkan penurunan ekspresi reseptor permukaan CD 11b / CD 18, CD 16, dan CD 35. Kanker menginduksi hiperstimulasi sel inflamasi. Plasma pasien dapat menginduksi aktivasi monosit dan granulosit naif; pra-pengobatan sel ini dengan fentanil mengurangi aktivasi spontan dan terinduksi. Pemberian fentanil dapat mengurangi produksi sitokin pro-inflamasi yaitu, kadar IL-6 dan IL-8. Perannya dalam pengaturan produksi protein fase akut dan pertumbuhan serta diferensiasi sel B dan T, IL-6 juga bertindak sebagai pirogen. Produksi IL-8 selanjutnya menghasilkan neutrofilaktivasi dan degranulasi dan peningkatan regulasi molekul adhesi (CD 11 / CD 18) (22). Selain itu terjadi pengurangan ekspresi semua komponen kompleks integrin  $\beta$ 2 yang merupakan kelompok reseptor neutrofil. Kompleks ini terdiri dari rantai  $\beta$  konstan (CD 18) yang dihubungkan ke variabel  $\alpha$  unit; CD 11a / CD 18 (antigen terkait fungsi leukosit-1), CD 11b / CD 18 (Mac-1), dan CD 11c / CD 18 (p150). Molekul CD 11b adalah komponen terpenting

dari keluarga  $\beta$ 2-integrin dalam memediasi interaksi neutrofil-endotel. Unit a CD11a dan CD 11c tampaknya memainkan peran yang lebih terbatas dalam adhesi neutrofil ke endotel. Karena semua anggota keluarga integrin  $\beta$ 2 berbagi rantai  $\beta$  (CD 18), ekspresi molekul CD 18 dipikirkan untuk mencerminkan perubahan di seluruh kelompok. Namun, pengurangan yang lebih besar secara signifikan dalam komponen kompleks Mac-1 (ekspresi CD 11b dan CD 18). Tidak ada perbedaan ekspresi CD 11a dan CD 11c. (Murphy, 2007)

## BAB VI

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 6.1 Kesimpulan

Kajian Pustaka ini ditujukan untuk mengidentifikasi serta menganalisis bagaimana perubahan neutrophil pada pasien *cancer pain* yang diberikan fentanil. Berbagai studi yang terinklusi memperlihatkan bahwa fentanil memiliki peran terhadap respon inflamasi. Fentanil telah terbukti dapat menekan sitokin pro-inflamasi seperti TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-2, IL-6 dan IL-8 yang memiliki peran dalam aktivasi dari neutrofil. Mekanisme utamanya diperkirakan melalui jalur TLR4/p-GSK-3 $\beta$ . Dalam studi uji manusia menunjukkan pasien yang diberikan fentanil memiliki kadar limfosit dan neutrophil yang lebih rendah dibandingkan dengan pasien yang tanpa mendapatkan terapi fentanil.

#### 6.2 Saran

Keterbatasan dari *Literature Review* ini adalah masih kurangnya studi yang menilai mekanisme kerja dari fentanil ini terhadap proses inflamasi dan secara khusus dalam penilaian atraksi dari neutrophil. Sehingga disarankan kedepannya agar dapat dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai hal tersebut dan dinilai secara seksama dalam uji laboratorium serta efek kedepannya terhadap uji manusia.

## DAFTAR PUSTAKA

Agung Senapathi Tjokorda Gde, Subagiartha I Made, Utara Hartawan I Gusti Agung Gede, Thius Adi Dharma. Comparative effects of remifentanil and fentanyl on inflammatory stress response in mastectomy surgery with general anesthesia: A case series. *Bali Journal of Anesthesiology*. 2020: 4(1); 18-21

Eileen Uribe-Querol, Carlos Rosales. Neutrophils in Cancer: Two Sides of the Same Coin. *Journal of Immunology Research*. 2015:2015; 1-21. Article ID 983698. <https://doi.org/10.1155/2015/983698>

Inagi T, Hoshina H, Suzuki M, Wada M, Bito H, Sakamoto A. Remifentanil-induced alterations in neutrophil numbers after surgery. *JA Clin Rep*. 2016;2(1):5. doi:10.1186/s40981-016-0031-z

Wang J, Jin Y, Li J. Protective role of fentanyl in lipopolysaccharide induced neuroinflammation in BV 2 cells. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2018; 16(4); 3740-3744. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6590>

Murphy, Glenn S., MD; Szokol, Joseph W., MD; Marymont, Jesse H., MD; Avram, Michael J., PhD; Vender, Jeffery S., MD The Effects of Morphine and Fentanyl on the Inflammatory Response to Cardiopulmonary Bypass in Patients Undergoing Elective Coronary Artery Bypass Graft Surgery, *Anesthesia & Analgesia*: June 2007 - Volume 104 - Issue 6 - p 1334-1342. Doi: 10.1213/01.ane.0000264108.47280.f5

Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Control of pain in patients with cancer: a national clinical guideline.

Runtuwene T. Nyeri kanker. Dalam: Meliala KRTAL, Suryamiharja A, Purba JS, Sadeli HA, penyunting. Nyeri neuropatik: patofisiologi dan penatalaksanaan. Jakarta: Kelompok Studi Nyeri PERDOSSI; 2001. h. 121-8.

Kurnianda J. Etiologi dan patogenesis nyeri kanker. *Berkala Neuro Sains* 2003;4 Suppl 2:45-50.

Beilin B, Rusabrov Y, Shapira Y, Royblat L, Greemberg L, Yardeni IZ, dkk. Low-dose ketamine affect immune responses in humans during the early postoperative period. *Br J Anaesth*. 2007;99(4):522-7.

Shin K, Masato K. Anesthetics, immune cells and immune response. *J Anaesth*. 2008;8(1):1-19.

Fold JD. Overview of immunity. Dalam: O'Gorman MRG, Bonnenberg AD, penyunting. Edisi ke-2. *Handbook of human immunology*. New York: CRC Press/Taylor & Francis Group; 2008. hlm. 1-28.

Erbas M, Toman H, Gencer M, Sahin H, Hiras HA, Simsik T. The effect of general and spinal anesthesia on neutrophil to lymphocyte ratio in patient undergoing cesarian section. *Anaesth Pain Intens Care*. 2015;19(4):485–8.

Roussabrov, E. et al., 2008. Effect of Ketamine on Inflammatory and Immune Responses After Short-Duration Surgery in Obese Patients. *The Open Anesthesiology Journal*, Volume 2, pp. 40-45.

Sido, B. et al., 2004. Inflammatory Response After Abdominal Surgery. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 18(3), pp. 439-454.

Dale, O. et al., 2012. Does Intraoperative Ketamine Attenuate Inflammatory Reactivity Following Surgery? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Anesthesia & Analgesia*, 115(4), pp. 934-943.

Flood, P., Rathmell, J. P. & Shafer, S., 2015. *Stoelting's Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice*. 5th penyunt. United States of America: Wolters Kluwer Health.

Miller, R. D. & Pardo, M. C., 2011. *Basics of Anesthesia*. 6th penyunt. Philadelphia: Elsevier Saunders.

Taylor, N. M., Lacoumenta, S. & Hall, G. M., 1997. Fentanyl and the Interleukin-6 Response to Surgery. *Anaesthesia*, 3 October, pp. 112-115.

Kim C, Sakamoto A. Differences in the leukocyte response to incision during upper abdominal surgery with epidural versus general anesthesia. *J Nippon Med Sci*. 2006;73(1):4–9