



MODUL
MARKER INFLAMASI PADA COT



PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS UDAYANA

2019

PETUNJUK UMUM

1. Tujuan Pembelajaran

Memahami dampak cedera otak traumatik (COT) terhadap proses inflamasi.

Membandingkan pendapat-pendapat/teori-teori yang ada dan kemudian mengambil kesimpulan akhir.

Membantu dalam mempelajari efek yang ditimbulkan / diharapkan.

2. Cara Pelaksanaan

Modul digunakan sebagai pegangan dalam pelaksanaan pembelajaran secara mandiri.

Pada setiap kegiatan selalu dilakukan pencatatan pada buku catatan harian (log book).

Pada setiap pelaksanaan perkuliahan, selalu difasilitasi oleh dosen.

3. Penilaian/Evaluasi

Penilaian dilakukan terhadap proses dan hasil akhir pembelajaran yang dilakukan. Pada akhir pelaksanaan pembelajaran dilakukan pembuatan tinjauan pustaka.

4. Aturan Pelaksanaan

Tidak diperkenankan terlambat hadir saat kegiatan perkuliahan.

Mengirimkan surat keterangan apabila berhalangan hadir saat kegiatan perkuliahan.

PEMERIKSAAN MARKER INFLAMASI PADA COT

PENGANTAR

Peningkatan respon inflamasi sistemik dapat tercermin dari adanya peningkatan jumlah sel inflamasi, seperti neutrofil, monosit, limfosit, platelet ataupun dari adanya peningkatan kadar biomarker inflamasi, seperti *C-reactive protein* (CRP) dan *erythrocyte sedimentation rate* (ESR) (Pan dkk., 2017). ESR dan CRP adalah dua pemeriksaan laboratorium yang sudah umum digunakan untuk memonitor progresivitas penyakit inflamasi, namun pemeriksaannya belum terlalu rutin dilakukan pada pasien trauma. Selain itu, pemeriksaan ESR dan CRP juga belum tentu tersedia di setiap rumah sakit. Di sisi lain, hasil hitung jumlah leukosit dan platelet dapat diperoleh melalui pemeriksaan darah lengkap atau *complete blood count* (CBC) yang cenderung lebih rutin dilakukan dibandingkan dengan pemeriksaan ESR dan CRP pada pasien trauma, terutama untuk memonitor perdarahan yang terjadi akibat trauma melalui hasil kadar hemoglobin dan hematokrit. Pemeriksaan CBC juga lebih tersedia di setiap rumah sakit, bahkan di beberapa puskesmas sekalipun. Pemeriksaan sederhana dalam hemogram seperti CBC tentunya menjadi alat yang lebih murah dan lebih tersedia dalam praktik kedokteran sehari-hari (Azab dkk., 2012).

CBC adalah teknik pemeriksaan rutin yang mudah, murah, dan memberi kita informasi tentang kandungan darah, seperti sel darah merah dan putih, platelet, jumlah dan dimensi subkelompok sel termasuk lebar distribusi sel darah merah, lebar distribusi platelet, serta parameter seperti PLR dan NLR. NLR telah diusulkan sebagai penanda untuk terjadinya disfungsi endotel dan inflamasi pada populasi yang beragam, serta memiliki nilai prognostik dan prediktif (Demirkol dkk., 2014). PLR yang meningkat tidak hanya dapat digunakan sebagai penanda kondisi medis akut, namun juga dapat berperan sebagai prediktor mortalitas jangka panjang. Platelet dapat melepaskan tromboksan dan mediator inflamasi lainnya, sehingga pada pasien dengan jumlah platelet yang lebih tinggi dapat menyebabkan peningkatan reaksi inflamasi (Balta dkk., 2013).

Pemeriksaan CBC adalah pemeriksaan penunjang yang sederhana dan dapat menyediakan beberapa data penting secara sekaligus mengenai penanda-penanda yang dapat bermanfaat dalam praktik kedokteran sehari-hari, sehingga disarankan untuk dilakukan sebelum melakukan pemeriksaan penunjang lainnya yang lebih mahal dan invasive (Demirkol dkk., 2014). Penjelasan lebih mendalam mengenai kadar NLR, PLR, CRP, dan ESR dalam mendeteksi proses inflamasi akan disampaikan pada sub-bab berikutnya.

A. NLR

Neutrofil direkrut masuk ke lokasi cedera dalam waktu 1 jam pasca TBI dan mampu melepaskan mediator inflamasi yang dapat menginduksi kematian neuron dan cedera otak sekunder. Meningkatnya jumlah neutrofil perifer dapat meningkatkan kerusakan BBB, kerusakan jaringan otak, dan kematian sel neuron yang berdampak pada meningkatnya reaksi inflamasi dan semakin memperburuk kerusakan jaringan otak (Zhou dkk., 2014).

NLR adalah cerminan dari derajat respon inflamasi (neutrofil) dan status imun (limfosit) yang menunjukkan adanya peningkatan rekrutmen sel-sel imun dan pelepasan sitokin inflamasi apabila kadarnya meningkat. Beberapa penelitian terbaru menunjukkan bahwa *neutrophil to lymphocyte ratio* (NLR) sangat mudah untuk diukur dan dapat berperan sebagai prediktor hasil klinis dari penyakit-penyakit kanker, kardiovaskuler, dan stroke. Selain itu, beberapa studi juga menemukan bahwa kadar NLR yang abnormal berasosiasi dengan penyakit autoimun seperti psoriasis, *ulcerative colitis*, *rheumatoid arthritis*, *systemic lupus erythematosus*, *Sjorgen's syndrome*, dan *Behcet's disease*. NLR yang tinggi pada pasien dengan perdarahan intraserebral spontan secara bermakna berhubungan dengan kejadian mortalitas di rumah sakit dan mortalitas pada hari ke-90. Kadar NLR dengan *cut-off* 7,5 memiliki potensi yang signifikan secara statistik untuk memprediksi kematian dan hasil klinis yang buruk, terlepas dari waktu uji laboratorium dan volume hematoma pada kasus perdarahan intraserebral spontan (Gao dkk., 2015).

Selain itu, dengan menggunakan *cut-off* kadar NLR sebesar 7,35 didapatkan bahwa kelompok dengan kadar NLR tinggi memiliki tingkat perdarahan intraventrikular yang lebih tinggi (29,7% vs 16,8%), volume ICH (median 23,9 vs 6,0 cm³), dan skor GCS yang lebih rendah (9,4 ± 4,5 vs 12,9 ± 3,2) dibandingkan dengan kelompok kadar NLR rendah pada pasien perdarahan intraserebral. Kadar NLR yang tinggi (> 7,35) berhubungan dengan tingkat survival jangka pendek yang buruk pada pasien perdarahan intraserebral akut (Gao dkk., 2015).

NLR juga dapat digunakan sebagai faktor prognostik independen untuk memprediksi hasil klinis pada bulan ke-6 dan tahun ke-1 pasca TBI. Kadar NLR yang tinggi pada pasien TBI berhubungan dengan hasil klinis yang buruk. Bahkan, suatu penelitian menyebutkan bahwa NLR berkorelasi positif terhadap hs-CRP (r = 0,313; p = 0,006) dan ESR (r = 0,249; p = 0,019) pada pasien dengan penyakit inflamasi autoimun *Takayasu's arteritis* (Pan dkk., 2017).

B. PLR

Selain NLR, *platelet to lymphocyte ratio* (PLR) juga dapat berperan sebagai penanda yang potensial untuk menentukan beratnya reaksi inflamasi. Platelet memainkan peranan penting dalam proses imunomodulator dan inflamasi. Platelet dapat menginduksi terjadinya pelepasan sitokin inflamasi dan berinteraksi dengan berbagai sel, termasuk neutrofil, limfosit-T, serta makrofag yang akan berdampak pada inisiasi ataupun eksaserbasi dari proses inflamasi. PLR dapat digunakan sebagai penanda reaksi inflamasi yang potensial dan bermanfaat sebagai penanda prognostik respon inflamasi dari beberapa penyakit, seperti kanker, emboli paru, perdarahan intrakranial, penyakit kardiovaskuler, dan penyakit inflamasi (Pan dkk., 2017).

PLR lebih unggul daripada jumlah platelet atau jumlah limfosit sendiri dalam memprediksi hasil neurologis dan lebih akurat dalam menunjukkan tingkat reaksi inflamasi yang tinggi. Jumlah platelet meningkat secara bertahap dan jumlah limfosit menurun dengan meningkatnya kuartil PLR. Kadar PLR yang tinggi ketika masuk ruang intensif secara signifikan berhubungan dengan hasil klinis neurologis jangka pendek pada pasien perdarahan intrakranial akut.

Suatu penelitian menemukan bahwa kadar PLR yang lebih tinggi terdapat pada kelompok pasien *Takayasu's arteritis* dibandingkan dengan kelompok control, serta pada pasien dengan penyakit *Takayasu's arteritis* aktif dibandingkan dengan pasien *Takayasu's arteritis* dalam remisi. Kadar PLR yang tinggi dapat terbukti sebagai indikator dari peningkatan respons inflamasi yang berhubungan dengan penyakit *Takayasu's arteritis* (Pan dkk., 2017). Bahkan, suatu penelitian menyebutkan bahwa PLR berkorelasi positif terhadap hs-CRP ($r = 0,239$; $p = 0,010$) dan ESR ($r = 0,270$; $p = 0,010$) pada pasien dengan penyakit inflamasi autoimun *Takayasu's arteritis* (Pan dkk., 2017).

DAFTAR PUSTAKA

- Pan, L., Du, J., Li, T. & Liao, H. 2017. Platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio associated with disease activity in patients with Takayasu's arteritis: a case-control study. *BMJ Open*, 7:e014451.
- Azab, B., Shah, N., Akerman, M. & McGinn, J. T., Jr. 2012. Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of all-cause mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis*, 34:326-34.
- Demirkol, S., Balta, S., Unlu, M., Arslan, Z., Cakar, M., Kucuk, U., Celik, T., Arslan, E., Turker, T., Iyisoy, A. & Yokusoglu, M. 2014. Neutrophils/lymphocytes ratio in patients with cardiac syndrome X and its association with carotid intima-media thickness. *Clin Appl Thromb Hemost*, 20:250-5.
- Balta, S., Demirkol, S. & Kucuk, U. 2013. The platelet lymphocyte ratio may be useful inflammatory indicator in clinical practice. *Hemodial Int*, 17:668-9.
- Gao, S. Q., Huang, L. D., Dai, R. J., Chen, D. D., Hu, W. J. & Shan, Y. F. 2015. Neutrophil-lymphocyte ratio: a controversial marker in predicting Crohn's disease severity. *Int J Clin Exp Pathol*, 8:14779-85.
- Zhou, Y., Wang, Y., Wang, J., Anne Stetler, R. & Yang, Q. W. 2014. Inflammation in intracerebral hemorrhage: from mechanisms to clinical translation. *Prog Neurobiol*, 115:25-44.