

***SYSTEMATIC REVIEW: PERAN NEUTROFIL UNTUK
MENENTUKAN GAMBARAN *OUTCOME* PADA
TRAUMATIC SPINAL CORD INJURY***
SKRIPSI



Oleh:

GHULAM RAMADHIANSYAH

NIM: 011911133035

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA**

2022

***SYSTEMATIC REVIEW: PERAN NEUTROFIL UNTUK
MENENTUKAN GAMBARAN *OUTCOME* PADA
TRAUMATIC SPINAL CORD INJURY***

Skripsi

Untuk memenuhi persyaratan tahap sarjana Program Studi Kedokteran

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Penulis

Ghulam Ramadhiansyah

NIM: 011911133035

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

LEMBAR PERSETUJUAN

Skripsi ini telah disetujui untuk diujikan

Tanggal 6 April 2022

Pembimbing I



(Dr. Hamzah dr., Sp.An. KNA.KIC)

Pembimbing II



(Dr. Tedy Apriawan, dr., Sp.BS (K))

Mengetahui,
Ketua Program Studi Kedokteran



(Dr. Purwo Sri Rejeki dr., M. Kes)

LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya:

Nama : Ghulam Ramadhiansyah
Tempat & Tanggal Lahir : Cirebon, 13 Desember 2001
Alamat Tempat Tinggal : Village Garden, Jalan Kalikepiting 87 A, kav. 16,
Surabaya, Jawa Timur
Alamat e-mail : ghulam.ramadhiansyah-2019@fk.unair.ac.id
No. telepon : 08112193290
Judul Karya Akhir : **Systematic Review: Peran Ganda Neutrofil Untuk
Mencatukan Gambaran Outcome pada Traumatic Spinal Cord Injury**

Dengan ini saya menyatakan karya tulis ilmiah yang saya buat sebagai pemenuhan Modul Penelitian 2021/2022 adalah benar-benar hasil karya saya sendiri dan bukan plagiarisme, bukan jiplakan karya orang lain dan belum pernah dipublikasikan dalam segala bentuk jurnal di manapun. Apabila di kemudian hari tulisan naskah saya tidak sesuai dengan pernyataan ini, maka secara otomatis tulisan naskah karya akhir saya dianggap gugur.

Demikian pernyataan ini dibuat dengan sebenarnya.

Surabaya, 31 Maret 2022



MEKARAI
TERAPEI
0731AJX779321982
Ghulam Ramadhiansyah

UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulillah rabbil 'alamin, atas izin Allah dengan segala rahmat dan karunia-Nya sehingga skripsi ini dapat diselesaikan. Terlepas dari kesalahan yang ada pada diri penulis, banyak hal yang penulis ingin sampaikan kepada beberapa pihak yang telah berkontribusi baik secara langsung maupun tidak langsung selama proses pengerjaan dan penyusunan karya tulis ini. Oleh karena itu, penulis bermaksud untuk mengucapkan terima kasih kepada pihak- pihak tersebut, diantaranya:

1. Allah *subhanahu wa ta'ala* yang telah melimpahkan rahmat serta karunia-Nya sehingga penulis diberikan kesehatan dan kemudahan selama proses pengerjaan serta penyusunan karya tulis berupa skripsi ini
2. Kedua orang tua saya, Dasa Sariadi dan Erin Ratnaningsih Masnedi, adik saya Haikal Ardy Manaf, serta seluruh keluarga tercinta yang selalu memberikan dukungan dan semangat, serta mendoakan penulis agar penulis dapat terus menempuh Pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga dan menyelesaikan karya tulis ini.
3. Prof. Dr. Mohammad Nasih, SE., Mt., Ak., CMA sebagai Rektor Universitas Airlangga atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menempuh pendidikan di Universitas Airlangga.
4. Prof. Dr. Budi Santoso, dr., Sp. OG (K) sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menempuh pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
5. Dr. Hamzah, dr., Sp. An. KNA. KIC sebagai dosen pembimbing 1 yang telah membimbing penulis dengan penuh perhatian dan kesabaran, serta banyak memberikan bantuan, perbaikan, dan arahan yang sangat membantu penulis dalam menyusun karya tulis ini.

6. Dr. Tedy Apriawan, dr., Sp. BS (K) sebagai dosen pembimbing 2 yang telah membimbing penulis dengan penuh perhatian dan kesabaran, serta banyak memberikan bantuan, perbaikan, dan arahan sehingga penulis dapat menyusun karya tulis ini.
7. Wiwin Is Effendi, dr., Sp. P (K)., PhD sebagai dosen penguji yang telah berkenan meluangkan waktu dan tenaganya untuk sidang skripsi penulis.
8. Ust. H. Asep Syaefurrachman, S.Ag., M.Pd.I, David Nugraha, S.Ked., Dean Nur Aswitiyah Winganti, Azhar Al-Ghiffari, Hilmy Raihan, Salma Firdaus, Alif Raihan Laksono, Sarah Triwinar Sellynastiti, Firman Syauqi, Hasan Thalib, Malikulsaleh, dan Abdullah Azzizi yang telah menemani, memotivasi, serta menyemangati penulis dalam pembuatan skripsi sehingga mampu menyelesaikan penelitian ini.
9. Seluruh guru dari Sekolah Dasar, Sekolah Menengah Pertama, Sekolah Menengah Atas, serta seluruh dosen Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang sudah mendidik penulis dan memberikan ilmu hingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini.
10. Seluruh teman-teman sejawat Costae 2019 yang telah memberikan dukungan satu sama lain dalam menyelesaikan studi di FK Unair.

Penulis menyadari bahwa penulisan skripsi ini masih membutuhkan penyempurnaan. Oleh karena itu penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi semua pihak yang memerlukan.

Surabaya, 29 Maret 2022

Penulis

Ghulam Ramadhiansyah

RINGKASAN

Berdasarkan *National Spinal Cord Injury Statistical Center* (NSCISC), University of Alabama at Birmingham, USA mencatat bahwa setiap tahun terdapat 15 sampai 40 kasus *Spinal Cord Injury* (SCI) per satu juta populasi (sekitar 4125 sampai 11.000 kasus baru) di berbagai belahan dunia. SCI adalah gangguan pada medula spinalis yang menyebabkan perubahan sementara atau permanen pada fungsi motorik, sensorik, maupun otonom. Neutrofil pada SCI memiliki dua peran, *beneficial* dan *detrimental*, peran ganda ini dapat berperan sebagai indikator luaran pada *Traumatic Spinal Cord Injury*, khususnya pada fase akut dari SCI. Oleh karena itu, tujuan penelitian ini adalah untuk menganalisis peran ganda neutrofil untuk menganalisis indikator luaran pada SCI.

Penelitian ini merupakan penelitian *systematic review* yang menggunakan data sekunder berupa artikel studi *animal trial* terdapat pada 5 database dalam 5 tahun terakhir, dan pencarian artikel menggunakan karakteristik PICO. Pada keseluruhan artikel dilakukan seleksi berdasarkan PRISMA dan dilakukan analisis deskriptif pada artikel yang terpilih.

Hasil penelitian ini dari 6 literatur yang dikaji, semua literatur menjelaskan peran *detrimental* dari neutrofil pada SCI. Lima literatur menjelaskan bahwa peran tersebut dapat dihambat melalui sitokin dan kemokin proinflamasi, sedangkan empat literatur menjelaskan bahwa terdapat peningkatan fungsi lokomotor setelah dilakukan pengamatan sampai fase *remodeling*. Kesimpulannya, peran dominan neutrofil pada SCI adalah peran *detrimental*. Peran tersebut dapat dipengaruhi dengan dua faktor yang menjadi resolusi, faktor langsung dan tidak langsung. Kedua faktor ini juga memengaruhi peningkatan fungsi lokomotor dari SCI.

ABSTRACT

BACKGROUND: Based on the National Spinal Cord Injury Statistical Center (NSCISC), University of Alabama at Birmingham, USA, each year there are 15 to 40 cases of Spinal Cord Injury (SCI) per one million population (approximately 4125 to 11,000 new cases) in various parts of the world. Neutrophils in SCI have two roles, beneficial and detrimental, this dual role can be an outcome indicator in Traumatic Spinal Cord Injury, especially in the acute phase of SCI. Therefore, the aim of this study was to analyze the dual role of neutrophils for analyzing outcome indicators in SCI.

METHODS: A systematic review study was conducted uses secondary data in the form of animal trial study articles found in 5 databases in the last 5 years, and searches for articles using PICO characteristics. All articles were selected based on PRISMA and a descriptive analysis was carried out on the selected articles.

RESULTS: There are 6 literatures that has been reviewed, it is shown that all literatures explain the detrimental role of neutrophils in SCI. Five literatures explain that this role can be inhibited through proinflammatory cytokines and chemokines, while four literatures explain that there is an increase in locomotor function after observation until the remodeling phase.

CONCLUSION: The dominant role of neutrophils in SCI is a detrimental role. This role can be influenced by two factors that become resolution, direct and indirect factors. These two factors also influence the improvement in locomotor function of SCI.

KEY WORDS: spinal cord injury, neutrophil, locomotor, beneficial, detrimental

DAFTAR ISI

LEMBAR PRASYARAT	ii
LEMBAR PERSETUJUAN	iii
LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS KARYA ILMIAH.....	iv
UCAPAN TERIMA KASIH.....	v
RINGKASAN	vii
ABSTRACT.....	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
BAB 1	16
PENDAHULUAN	16
1.1 Latar Belakang	16
1.2 Rumusan Masalah	17
1.3 Tujuan Penelitian.....	18
1.3.1 Tujuan umum	18
1.3.2 Tujuan khusus	18
1.4 Manfaat Penelitian.....	18
1.4.1 Manfaat teoritis	18
1.4.2 Manfaat praktis	18
BAB 2	19
TINJAUAN PUSTAKA	19
2.1 Spinal Cord Injury (SCI).....	19
2.1.1 Definisi, Epidemiologi, dan Klasifikasi SCI.....	19
2.1.2 Etiologi SCI	20
2.1.3 Patofisiologi SCI.....	20
2.1.4 Diagnosis SCI	22
2.1.5 Skala Basso, Beattie, dan Bresnahan	24
2.2 Proses Inflamasi pada SCI.....	25
Sitokin Pro-Inflamasi terhadap SCI.....	26
Sitokin Anti-Inflamasi terhadap SCI	27
2.3 Fase Inflamasi Akut pada SCI.....	27
2.4 Fase Proliferasi pada SCI	28
2.5 Fase <i>Remodeling</i> pada SCI.....	29

2.6	Neutrofil	29
2.6.1	Definisi Neutrofil	29
2.6.3	Fungsi Neutrofil	31
	31	
2.7	Peran Neutrofil pada SCI	33
BAB 3		35
KERANGKA KONSEPTUAL		35
3.1	Kerangka Konseptual Penelitian	35
3.2	Penjelasan Kerangka Konseptual	36
BAB 4		38
MATERI DAN METODE PENELITIAN		38
4.1	Jenis dan Rancangan Penelitian	38
	Kriteria eksklusi	39
4.3	Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	39
4.3.1	Variabel terikat dalam penelitian	39
4.3.2	Variabel bebas dalam penelitian	39
4.3.3	Definisi operasional	39
4.4	Bahan Penelitian.....	39
4.5	Instrumen Penelitian.....	40
4.6	Lokasi dan Waktu Penelitian.....	40
4.6.1	Lokasi Penelitian	40
4.6.2	Waktu Penelitian.....	40
4.7	Prosedur Pengambilan / Pengumpulan Data	40
4.8	Kerangka Operasional Penelitian	41
4.9	Pengolahan dan Analisis Data.....	41
4.9.1	Pengolahan Data	41
4.9.2	Analisis Data.....	41
BAB 5		42
HASIL DAN ANALISIS		42
5.1	Pencarian Literatur	42
5.2	Penilaian Kualitas Studi dan Risiko Bias	43
5.3	Karakteristik Sampel Studi.....	45
5.4	Deskripsi Sampel Studi	47
5.4.1.	Coll-Miró et al., 2016	47
5.4.2.	Rudman et al., 2018	49
5.4.3.	Brennan et al., 2019	50
5.4.4.	Li et al., 2019	51

5.4.5. Khajoueinejad et al., 2019	53
5.4.6. Francos-Quijorna et al., 2017	54
BAB 6	56
PEMBAHASAN	56
6.1 Peran Ganda Neutrofil sebagai Indikator <i>Outcome</i> pada <i>Traumatic Spinal Cord Injury</i>	56
6.2 Kelebihan penelitian.....	58
6.3 Keterbatasan penelitian	58
BAB 7	59
PENUTUP.....	59
7.1 Kesimpulan.....	59
7.2 Saran.....	59
DAFTAR PUSTAKA	61
LAMPIRAN.....	69
Lampiran 1. Rencana Jadwal Kegiatan.....	69
Lampiran 2. Surat Izin Penelitian	70

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 : Karakteristik PICO dan istilah pencarian	39
Tabel 4.2 : Penjelasan variabel yang akan diteliti.....	40
Tabel 5.1 : Penilaian risiko bias dari masing-masing literatur.....	45
Tabel 5.2 : Studi yang dikaji	46

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 : Patofisiologi, manifestasi klinis, dan fase dari SCI	23
Gambar 2.2 : Gambaran <i>sagittal</i> MRI T2 pasien dengan <i>Traumatic Spinal Cord Injury</i> pada level <i>cervical</i>	25
Gambar 2.3 : Proses Inflamasi pada SSP	26
Gambar 2.4 : Siklus hidup Neutrofil dan tahap pembentukan granul.....	32
Gambar 3.1 : Kerangka Konsep Penelitian.....	36
Gambar 4.1 : Alur Penelitian	42
Gambar 5.1 : Diagram <i>Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis</i> (PRISMA)	43

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 : Rencana Jadwal Kegiatan.....	70
Lampiran 2 : Surat Izin Penelitian	71

DAFTAR SINGKATAN

AIS	: ASIA Impairment Scale
APRIL	: <i>a proliferation-inducing ligand</i>
ASIA	: American Spinal Injury Association
BAFF	: <i>B-cell activating factor</i>
BBB	: Basso, Beattie, Bresnahan
BET	: <i>Bromodomain and extra terminal domain containing protein</i>
BM	: <i>Bone Marrow</i>
BSCB	: <i>blood-spinal cord-barrier</i>
CMP	: <i>Common Myeloid Progenitor</i>
CSF	: <i>cerebrospinal fluid</i>
CT	: <i>Computed Tomography</i>
DAMP	: <i>Damaged-Associated Molecular Pattern</i>
DMSO	: Dimetil sulfoksida
dpi	: <i>day post injury</i>
ECM	: <i>extra-cellular matrix</i>
GMP	: <i>Granulocyte Macrophage Progenitor</i>
HSV	: Herpes Simplex Virus
IgG	: <i>immunoglobulin G</i>
IFN	: Interferon
IL	: <i>interleukin</i>
ISNCSCI	: International Standards for Neurological and Functional Classification of Spinal Cord Injury
KLL	: kecelakaan lalu lintas
MiR	: MicroRNA
MMT	: Manual Muscle Testing
MPO	: <i>myeloperoxidase</i>
MRI	: Magnetic Resonance Imaging
NADPH	: Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate
NET	: Neutrophil Extracellular Traps
NF-KB	: <i>Nuclear factor-kappaB</i>
NLI	: neurological level of injury
NSCISC	: National Spinal Cord Injury Statistical Center
PAMP	: <i>Pathogen-Associated Molecular Pattern</i>
PRR	: Pattern Recognition Receptors
RAMP	: <i>Resolution-Associated Molecular Pattern</i>
ROS	: Reactive Oxygen Species
SCI	: Spinal Cord Injury
SO	: Sham Operation
SSP	: Sistem Saraf Pusat
TGF	: Tumor Growth Factor
TNF	: <i>Tumor Necrosing Factor</i>
TSCI	: Traumatic Spinal Cord Injury
VT	: Vertebra Thoracal
WT	: <i>wild type</i>