

GAMBARAN SEL RADANG AKUT DAN SEL RADANG KRONIK PADA HEMOROID INTERNA

Berdasarkan Gambaran Histopatologi Pasien Hemoroid di Laboratorium Patologi
Anatomi RSUD Ulin Banjarmasin Tahun 2017-2021

Siti Atthahirah Al Hasani¹, Ika Kustiyah Oktavianti², Lena Rosida³,
Agung Ary Wibowo⁴, Maria Ulfah³

¹Program Studi Kedokteran Program Sarjana, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan,
Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin, Indonesia

²Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan,
Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin, Indonesia

³Departemen Biomedik, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan,
Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin, Indonesia

⁴Divisi Bedah Digestif, Departemen Ilmu Bedah, RSUD Ulin Banjarmasin, Indonesia

Email Korespondensi: thira.alhasani@gmail.com

Abstract: *Hemorrhoids are dilation and inflammation of the veins in the anus from the hemorrhoidal plexus. Based on histopathological characteristics, hemorrhoids are divided into internal, external and mixed hemorrhoids. Hemorrhoids become inflamed when they experience supporting tissue degeneration, which is divided into acute and chronic inflammation. The study aims to describe acute inflammatory cells and chronic inflammatory cells in internal hemorrhoids at the Anatomical Pathology Laboratory of Ulin Hospital, Banjarmasin, 2017-2021. This study used a descriptive observational method with a cross sectional approach through secondary data collection, using a total sampling technique. Of the 24 preparations, 20 samples (83.33%) showed acute inflammatory cells. In addition, chronic inflammatory cells were found in all samples. In the categorization of chronic inflammatory cells, the highest degree of chronic inflammatory cells was shown, namely moderate degrees of 14 samples (58.33%), 7 samples (29.17%) of severe chronic inflammatory cells, and 3 samples (12.5%) of chronic inflammatory cells. light degree. So it can be concluded that chronic inflammatory cells are found more frequently than acute inflammatory cells.*

Keywords: *internal hemorrhoids, inflammatory cells, neutrophils, lymphocytes.*

Abstrak: Hemoroid merupakan pelebaran dan inflamasi pembuluh darah vena di anus dari pleksus hemoroidalis. Berdasarkan karakteristik histopatologi hemoroid terbagi menjadi hemoroid interna, eksterna dan campuran. Hemoroid menjadi radang ketika mengalami degenerasi jaringan pendukung, yang dibagi menjadi radang akut dan kronik. Penelitian bertujuan untuk mengetahui gambaran sel radang akut dan sel radang kronik pada hemoroid interna di Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Ulin Banjarmasin tahun 2017-2021. Penelitian ini menggunakan metode deskriptif observasional dengan pendekatan *cross sectional* melalui pengambilan data sekunder, dengan teknik *total sampling*. Dari 24 preparat ditemukan 20 sampel (83,33%) yang menunjukkan sel radang akut. Selain itu, sel radang kronik ditemukan pada semua sampel. Dalam pengkategorian sel radang kronik, menunjukkan derajat sel radang kronik terbanyak yaitu derajat sedang 14 sampel (58,33%), 7 sampel (29,17%) sel radang kronik derajat berat, dan 3 sampel (12,5%) sel radang kronik derajat ringan. Sehingga dapat disimpulkan bahwa sel radang kronik lebih banyak ditemukan daripada sel radang akut.

Kata-kata kunci: hemoroid interna, sel radang, neutrofil, limfosit

PENDAHULUAN

Hemoroid adalah penonjolan abnormal bantalan anus yang dibentuk oleh jaringan ikat longgar, otot polos, arteriol, venula, dan pleksus vaskular anorektal yang merupakan kondisi patologis yang ditandai dengan perdarahan dan prolaps, terdiri dari perubahan anatomis, fisiologis, dan manifestasi klinis dari perubahan tersebut seperti pelebaran dan inflamasi pembuluh darah vena di anus dari pleksus hemoroidalis.^{1,2} Menurut survei, prevalensi hemoroid sebesar 4,4% dengan puncak usia 45-65 tahun.³ Sejauh ini penelitian prevalensi hemoroid di Indonesia dalam skala nasional belum diketahui secara pasti.⁴ Dari data terakhir mengenai hemoroid di Indonesia menurut Riskesdas tahun 2015 menyatakan bahwa prevalensi hemoroid di Indonesia diperkirakan 5,7%, namun hanya 1,5% yang terdiagnosis mengalami hemoroid dengan total 12,5 juta penduduk Indonesia.⁵

Berdasarkan karakteristik histopatologi hemoroid terbagi menjadi hemoroid interna, hemoroid eksterna dan hemoroid campuran. Hemoroid interna dapat menyebabkan perdarahan, trombosis dengan rasa nyeri, ketidaknyamanan lokal serta pruritus. Rasa nyeri umumnya dikaitkan dengan komplikasi trombosis akut, sementara itu hemoroid kronik meskipun menimbulkan rasa yang kurang nyaman tetapi jarang terasa nyeri.¹

Seringkali hemoroid dikaitkan dengan proses inflamasi, ketika seseorang mengalami peningkatan tekanan intra abdomen terhadap bantalan fibrovaskular maka, akan menyebabkan pembengkakan dan pelebaran pembuluh darah dan akan melibatkan gangguan pada jaringan ikat pendukung di sekitar saluran vaskular kemudian bantalan anal akan mengalami prolaps, hal ini menunjukkan sebagai hemoroid yang mengalami peradangan.¹ Inflamasi merupakan proses tubuh untuk merespons infeksi atau kerusakan jaringan yang ditandai dengan kalor (panas), rubor (merah), tumor (bengkak), dolor (sakit),

dan gangguan fungsi.⁶ Inflamasi terbagi menjadi dua pola dasar yaitu inflamasi akut dan inflamasi kronik. Inflamasi akut adalah radang yang berlangsung relatif singkat dari beberapa menit sampai beberapa hari sedangkan, inflamasi kronik berlangsung lebih lama bisa berhari-hari bahkan sampai bertahun-tahun.⁷

Umumnya inflamasi akut menunjukkan respons yang cepat dan berlangsung sebentar.⁷ Radang akut adalah suatu inflamasi yang ditandai dengan adanya aktivitas netrofil yang sebagai mediator sel utama dari respon inflamasi akut.⁸ Inflamasi kronik merupakan bentuk perkembangan dari inflamasi akut. Transisi ini terjadi ketika respon akut tidak dapat diselesaikan, bisa oleh karena persisten dari agen perusak atau karena keterlibatan proses normal dari penyembuhan. Reaksi inflamasi kronik tidak dapat lepas dari respon sel infiltrasi oleh sel mononuklear yang meliputi makrofag, limfosit, dan sel plasma.^{6,9}

Peradangan akut, neutrofil dengan cepat dilepaskan dari sumsum tulang dan berpindah ke jaringan yang terinfeksi. Neutrofil bermigrasi dari darah ke tempat cedera akibat dari vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas vaskular.¹⁰ Sementara itu, jika terjadi respon akut tidak dapat diselesaikan maka akan berlanjut ke proses inflamasi kronik yang juga akan melibatkan komposisi sel yang berubah.⁶ Leukosit yang terlibat dalam peradangan kronik adalah makrofag dan limfosit yang akan menggantikan neutrofil pada tahap awal terjadinya inflamasi akut.¹¹

Saat ini penelitian terkait gambaran sel radang pada hemoroid masih belum dilakukan di Kalimantan Selatan khususnya di RSUD Ulin Banjarmasin. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian ini dengan tujuan untuk mengetahui gambaran sel radang akut dan sel radang kronik pada hemoroid interna berdasarkan gambaran histopatologi pasien hemoroid

di laboratorium Patologi Anatomi RSUD Ulin Banjarmasin tahun 2017-2021.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif observasional dengan pendekatan *cross sectional* melalui pengambilan data sekunder dari preparat histopatologi pasien hemoroid yang telah dilakukan pemeriksaan histopatologi di laboratorium Patologi Anatomi RSUD Ulin Banjarmasin tahun 2017-2021.

Populasi dan sampel dalam penelitian ini adalah semua preparat histopatologi dari pasien hemoroid di laboratorium Patologi Anatomi RSUD Ulin Banjarmasin tahun 2017-2021 dengan kriteria inklusi ialah slide preparat dari hasil pemeriksaan histopatologi pasien hemoroid yang kondisinya baik, yaitu tidak mengalami kecacatan seperti kaca identitas preparat yang tidak terbaca jelas, preparat yang retak, terdapat gelembung udara, dan warna preparat yang pudar.

Variabel penelitian ini adalah gambaran sel radang akut dan sel radang kronik pada hemoroid interna yang didapatkan dari pengamatan preparat hasil pemeriksaan pasien hemoroid di Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Ulin Banjarmasin tahun 2017-2021.

Pasien hemoroid interna adalah pasien yang didiagnosis oleh dokter spesialis

berdasarkan gejala klinis hemoroid dan dilakukan operasi dan pengambilan sampel untuk dilakukan pemeriksaan histopatologi di Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Ulin Banjarmasin. Sel Radang akut ialah temuan sel neutrofil pada sampel pasien hemoroid interna yang dinilai ada atau tidaknya sel tersebut dalam 10 lapang pandang dengan perbesaran 400x. Sel neutrofil khas dengan nukleusnya dengan beberapa lobus.¹² Sel Radang kronik ialah temuan sel limfosit yang dihitung dalam 10 lapang pandang pada perbesaran 400x. Sel limfosit tampak dengan inti bulat yang berwarna lebih gelap yang ditemukan di daerah mukosa di bagian lamina propria.¹³ Setelah itu, dilakukan perhitungan jumlah sel limfosit sesuai pengelompokan yaitu ringan (<25 sel), sedang (25-125 sel), dan berat (>125 sel) yang dihitung rata-rata dalam 10 lapang pandang terpisah.¹⁴

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian gambaran sel radang akut dan sel radang kronik pada hemoroid interna berdasarkan gambaran histopatologi pasien hemoroid di Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Ulin Banjarmasin tahun 2017-2021 didapatkan 24 sampel preparat. Presentase sel radang akut, dan sel radang kronik disajikan dalam tabel 1.

Tabel 1. Distribusi Gambaran Sel Radang Akut dan Sel Radang Kronik pada Slide Histopatologi Pasien Hemoroid Interna di Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Ulin Banjarmasin 2017 - 2021

	Ada		Tidak ada	
	Jumlah	Presentase	Jumlah	Presentase
Sel radang akut	20	83,33	4	16,67
Sel radang kronik	24	100	0	0
Sel radang akut dan kronik	20	83,33	4	16,67

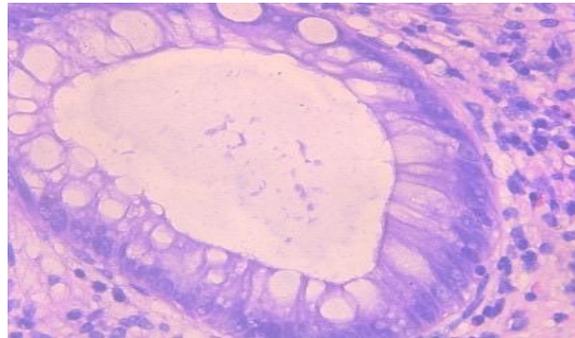
Tabel 1 menunjukkan sebagian besar sampel slide histopatologi pasien hemoroid interna menunjukkan gambaran sel inflamasi akut (83,33%). Hasil ini sejalan dengan penelitian Yulida *et al* tahun 2016 mengenai gambaran derajat infiltrasi sel radang yang menunjukkan

adanya inflamasi akut yaitu (67,31%) dari 52 sampel.¹⁵ Radang akut ditandai dengan adanya aktivasi neutrofil⁸ yang dapat dilihat pada gambar 1. Gambar 1 menunjukkan adanya sel neutrofil pada lapisan mukosa khususnya di lamina propria. Gambaran neutrofil tampak

dengan intinya yang berlobus yang dihubungkan oleh untaian kromatin yang sempit.¹⁶

Neutrofil adalah jenis sel leukosit yang paling melimpah dalam sirkulasi dan merupakan tipe sel yang utama dalam reaksi inflamasi akut. Aktivasi neutrofil ke dalam jaringan terjadi akibat adanya sinyal melalui reseptor imun bawaan yang

dikenal sebagai patern recognition receptors (PRRs). Melalui patern recognition receptors (PRRs) ini, sel neutrofil mampu mengenali dan merespon patogen melalui molekul pathogen associated molecular patterns (PAMPs) dan damage-associated molecular patterns (DAMPs).^{17,18}

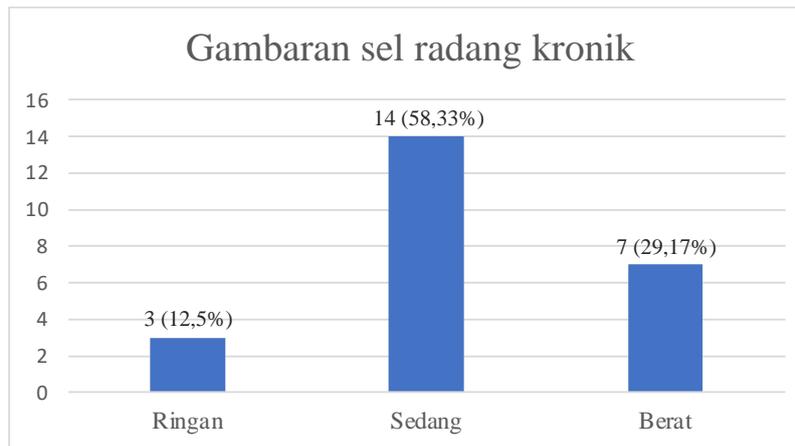


Gambar 1. Gambaran Sel Radang Akut pada Slide Histopatologi Pasien Hemoroid Interna di Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Ulin Banjarmasin tahun 2017-2021

Selain sel radang akut, pada tabel 5.1 juga menunjukkan semua sampel dengan adanya gambaran sel radang kronik hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Ariefiany *et al* tahun 2014 yang mendapatkan hasil (100%) sampel dengan radang kronik.¹⁹ Radang kronik merupakan bentuk perkembangan dari radang akut, transisi ini terjadi ketika respon akut tidak dapat diselesaikan,⁶ selain itu komposisi dari sel pun ikut berkembang. Oleh karena itu, dari hasil penelitian di dapatkan menunjukkan gambaran sel inflamasi kronik lebih banyak dari pada sel inflamasi akut hal ini

juga di pengaruhi dari faktor risiko yang dapat memperparah penyakit pasien misalnya bertambahnya usia, lamanya penyakit yang diderita, derajat keparahan hemoroid interna, status pengobatan, ataupun menipisnya mukosa akibat cedera sehingga lebih rentan terhadap jangkauan sel inflamasi,¹⁹ namun pada penelitian ini faktor risiko tersebut tidak diteliti lebih lanjut dalam penelitian ini.

Setelah mengidentifikasi sel radang kronik, peneliti juga melakukan perhitungan jumlah limfosit kemudian mengkategorikan berdasarkan derajat ringan, sedang, berat yang dapat dilihat pada gambar 2 dan gambar 3.



Gambar 2 Diagram Batang Distribusi Frekuensi Gambaran Sel Radang kronik pada Slide Histopatologi Pasien Hemoroid Interna di Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Ulin Banjarmasin 2017-2021

Gambar 2 menunjukkan angka terbanyak yaitu adanya gambaran sel radang kronik derajat sedang dengan jumlah 14 sampel (58,33%). Hasil ini berbeda dengan hasil penelitian Yulida et al tahun 2016, pada penelitian ini menunjukkan derajat berat lebih banyak dengan angka (69%),¹⁵ begitu pula dengan penelitian Widodo tahun 2021 (43,68%) yang menunjukkan adanya gambaran sel radang kronik derajat berat.²⁰ Perbedaan yang ditunjukkan oleh penelitian ini disebabkan perbedaan jenis sampel yang digunakan yaitu pada penelitian Yulida et al tahun 2016 dan Widodo tahun 2021 menggunakan sampel dari pasien gastritis sedangkan peneliti menggunakan sampel pasien hemoroid. Selain itu, hasil penelitian ini juga sangat dipengaruhi oleh perilaku pasien serta beberapa kelompok pasien tidak memeriksakan diri ke rumah sakit sehingga tidak mendapat penanganan karena hemoroid dianggap sebagai penyakit yang tidak mengancam jiwa dan dapat sembuh dengan sendirinya.

Berdasarkan teori yang mengatakan bahwa semakin lama peradangan yang terjadi maka semakin banyak sel radang yang akan ikut berkontribusi. Dari penelitian ini untuk segi lamanya peradangan yang terjadi pada pasien hemoroid peneliti tidak dapat mengaitkan hal tersebut karena adanya keterbatasan

dalam data rekam medis, akan tetapi dari beberapa faktor risiko yang dapat memperparah penyakit hemoroid tersebut kemungkinan dapat berkontribusi dalam keparahan radang yang terjadi pada hemoroid.

Dari data riwayat rekam medis pada pasien hemoroid interna untuk slide histopatologi yang menunjukkan derajat sel limfosit berat dari ke-7 pasien tersebut hanya ada 1 pasien yang berjenis kelamin laki-laki dan sisanya didominasi oleh wanita yang kemungkinan disebabkan oleh riwayat persalinan dan kehamilan yang dapat meningkatkan hormon sehingga memberikan stimulasi pada bantalan anal sehingga terjadi peningkatan tekanan pada daerah tersebut²¹

Selain pengaruh jenis kelamin, untuk slide histopatologi yang menunjukkan derajat sel limfosit berat menunjukkan derajat keparahan hemoroid internanya yaitu derajat IV yang ditemukan pada 3 pasien namun ada juga yang menunjukkan derajat II yaitu 1 pasien dan derajat III pada 3 pasien hal ini bisa saja dipengaruhi oleh faktor lain, meskipun demikian pada saat dilakukan perhitungan jumlah sel limfosit, pasien yang derajat keparahannya derajat IV dengan kategori sel limfosit berat menunjukkan jumlah sel limfositnya lebih banyak dibanding pasien yang derajat keparahan hemoroidnya derajat II

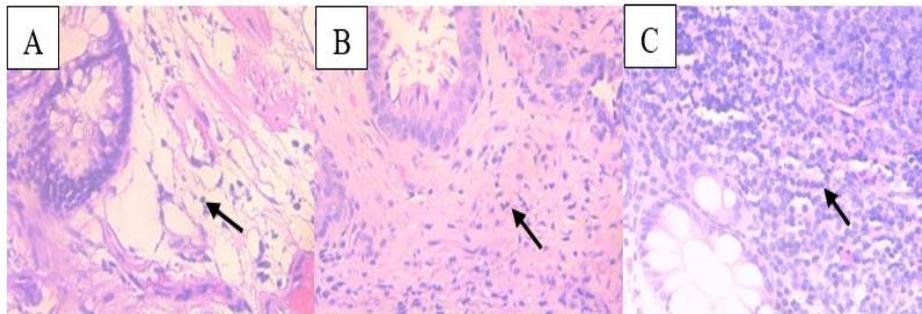
dan III meskipun pengkategorian jumlah sel limfositnya sudah masuk kategori berat serta pada pasien yang derajat II dan III tersebut juga disertai hemoroid eksterna. Selain itu, untuk derajat sel limfosit ringan dari ke-3 sampel menunjukkan pasien tersebut berada di derajat hemoroid interna II. Hal ini membuktikan bahwa, derajat keparahan hemoroid interna dapat mempengaruhi jumlah sel limfosit.

Selain itu, pasien yang berusia > 45 tahun ditemukan 3 pasien dari 7 sampel yang menunjukkan derajat sel limfosit berat. Hal ini bisa dikarenakan usia tersebut cenderung mengalami degeneratif yang menyebabkan destruktif jaringan. Selain itu, penggunaan jaringan penyokong sekitar anus secara berulang dan peningkatan tegangan dalam waktu yang lama menyebabkan terjadinya disintegrasi pada otot tersebut yang mengakibatkan terjadinya kelemahan *pelvic floor*.²² Adapun beberapa pasien yang usianya > 45 tahun pada 4 sampel lainnya yang ditemukan sel limfosit pada derajat berat kemungkinan dikarenakan adanya faktor lain, misalnya aktivitas yang berat sebab pada usia demikian merupakan usia yang produktif sehingga pada usia tersebut cenderung lebih aktif untuk melakukan pekerjaan yang lebih berat serta dari data pasien tersebut meskipun usianya <45 tahun dan mengalami sel limfosit derajat berat akan tetapi derajat keparahan hemoroid internanya berada di derajat III dan IV. Namun, dari faktor risiko yang kemungkinan disebutkan dapat mempengaruhi jumlah sel limfosit tidak diteliti lebih lanjut pada penelitian ini. Selain itu juga, penelitian ini memiliki kekurangan karena untuk data pasien hemoroid tahun 2017-2018 tidak dapat ditemukan lagi di instalansi rekam medis sehingga sulit untuk menilai faktor risiko tersebut.

Pada gambar 3 menunjukkan sebaran dari sel inflamasi kronik yang ditandai

dengan adanya limfosit yang tampak dengan inti bulat dan berwarna lebih gelap.¹⁶ Saat terjadi cedera, sel endotel menginduksi serangkaian modifikasi seluler, meningkatkan konsentrasi kalsium sitosol dan mediator inflamasi prostaglandin dari fosfolipase A2 (PLA2) yang diprakarsai oleh enzim siklooksigenase-2 (COX-2). Leukosit dan sel mast melepaskan sitokin proinflamasi *tumor necrosis factor* (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β), IL-6, dan reseptor kemokin (reseptor kemokin CXC 4) yang akan menghasilkan lingkungan stres oksidatif kemudian secara selektif akan menginduksi limfosit menuju lokasi inflamasi.^{1,11}

Dari tabel 1 juga menunjukkan bahwa lebih dari setengah dari total sampel menunjukkan adanya gambaran sebaran sel radang akut dan sel radang kronik dalam satu preparat pada pasien hemoroid interna yaitu sebesar 20 sampel (83,33%). Pada umumnya ketika sel radang akut yaitu neutrofil telah bermigrasi ke dalam jaringan, neutrofil memiliki waktu paruh yang pendek yaitu hanya dapat bersirkulasi selama beberapa jam atau beberapa hari.¹⁷ Namun, pada tabel 1 Terdapat beberapa sampel yang menunjukkan adanya gambaran sel radang akut dan sel radang kronik secara bersamaan dalam satu preparat hal ini sejalan dengan sebuah penelitian dalam jurnal Roig *et al* tahun 2016 disebutkan bahwa pada peradangan umur neutrofil dapat meningkat melalui penghambatan apoptosis sel, yang dipicu oleh sitokin, *pathogen associated molecular patterns* (PAMPs) dan *damage-associated molecular patterns* (DAMPs), dan faktor lingkungan, sehingga pada beberapa peradangan kronik masih dapat ditemukan sel neutrofil.²³



Keterangan:

- [A] Gambaran penyebaran sel limfosit derajat ringan (perbesaran 400x)
- [B] Gambaran penyebaran sel limfosit derajat sedang (perbesaran 400x)
- [C] Gambaran penyebaran sel limfosit derajat berat (perbesaran 400x)

Gambar 3 Gambaran Penyebaran Sel Radang Kronik pada Slide Histopatologi Pasien Hemoroid Interna di Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Ulin Banjarmasin tahun 2017-2021

Hemoroid dapat menyebabkan terjadinya peradangan, ketika hemoroid interna mengalami degenerasi jaringan pendukung akibat faktor risiko yang menyebabkan, kerusakan ini yang membuat aliran darah pada pleksus hemoroidalis mengalami stagnasi dan edema yang lebih lanjut menyebabkan pembengkakan bantalan anal dan pelebaran pembuluh darah, dari kejadian tersebut juga akan menyebabkan menipisnya mukosa pada bantalan anal karena terjadinya kerusakan jaringan sehingga terjadi jejas. Statis aliran vaskular menyebabkan marginalisasi leukosit yang kemudian melekat pada endotelium dan diikuti dengan pelepasan mediator inflamasi seperti prostaglandin.²⁴

Radang secara umum terbagi menjadi radang akut dan radang kronik. Radang akut adalah radang yang berlangsung relatif singkat dari beberapa menit sampai beberapa hari sedangkan, inflamasi kronik berlangsung lebih lama yaitu berhari-hari bahkan sampai bertahun-tahun. Namun, pada hemoroid radang akut dan radang kronik dapat terjadi berdasarkan penilaian gejala klinis yang dialami pasien seperti adanya peningkatan tekanan intraabdomen, konsipasi, edema, thrombosis atau faktor lainnya yang dapat memperburuk dari gejala hemoroid. Dengan adanya gejala

klinis yang dimaksud klasifikasi hemoroid interna kemudian dikembangkan dalam klasifikasi Goligher untuk menilai keparahan hemoroid.^{1,25}

PENUTUP

Dari 24 preparat ditemukan 20 sampel (83,33%) yang menunjukkan adanya gambaran sel radang akut. Neutrofil menunjukkan gambaran sel dengan inti yang terdiri dari beberapa lobus. Selain itu, sel radang kronik ditemukan pada semua sampel, serta ditemukannya 20 sampel (83,33%) yang sel radang akut dan sel radang kronik dalam satu preparat. Kemudian dari seluruh sampel yang menunjukkan adanya sel radang kronik didapatkan 3 sampel (12,5%) yang menunjukkan adanya gambaran sel radang kronik derajat ringan, 14 sampel (58,33%) yang menunjukkan adanya gambaran sel radang kronik derajat sedang, dan 7 sampel (29,17%) yang menunjukkan adanya gambaran sel radang kronik derajat berat.

Perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan menggunakan metode analitik baik terkait hubungan faktor resiko hemoroid, gejala klinis, dan derajat hemoroid interna terhadap keparahan peradangan yang dapat mempengaruhi jumlah sel radang.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ratto C, Parello A, Litta F, editors. Hemorrhoids. In: GLohsiriwat V. Anatomy, physiology, and pathophysiology oh hemorrhoid. Switzerland: Springer International Publishing, 2018; p. 9-17
2. Lalisang TJ. Hemorrhoid: pathophysiology and surgical management literature review. The New Ropanasuri Journal of Surgery. 2016;1(1):31–6.
3. Ratto C, Parello A, Litta F, editors. Hemorrhoids. In: Gallo G, Sacco R, and Sammarco G. Epidemiology of hemorrhoidal disease. Switzerland: Springer International Publishing, 2018; p. 3-6
4. Maulana RY, dan Wicaksono DS. Efek antiinflamasi ekstrak tanaman pagoda terhadap hemoroid. Jurnal Penelitian Perawat Profesional. 2020;2(2):132-4.
5. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Riset Kesehatan Dasar. Jakarta: Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. 2015.
6. Harlim A. Buku ajar ilmu kesehatan kulit dan kelamin imunologi inflamasi. Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia. 2018.
7. Kumar V, Abbas AK, Aster JC, et al. Robbins basic pathology. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.
8. Hammer GD, McPhee SJ, editors. Pathophysiology of Disease an Introduction to Clinical Medicine. 7 th ed. New York: Mc Graw Hill; 2014
9. Oktarianda H, Adriatmoko W, Astuti P. Khasiat ekstrak buah markisa kuning (*P. edulis sims*) sebagai antiinflamasi dilihat dari jumlah monosit pada tikus wistar jantan (*Rattus norvegicus*) [skripsi]. Jember: Universitas Jember; 2018.
10. Germolec DR, Shipkowski KA, Frawley RP, et al, editors. Markers of inflammation. Immunolotoxicity testing. 2018; p. 57-79
11. Leoni G, Neumann PA, Sumagin R, et al. Wound repair: role of immune–epithelial interactions. Review Mucosal Immunol. 2015;8(5):959-68.
12. Pahwa R, Amandeep G, Ishwarlal J. Chronic inflammation [Internet]. 2021 [cited 2022 jan]; Available from : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493173/>.
13. Sattar HA. Fundamentals of pathology: medical course and step 1 review. Chicago: Pathoma.com; 2019.
14. Samuel RO, Filho JEG, Azuma MM, et al. Endodontic infections increase leukocyte and lymphocyte levels in the blood. Clin Oral Invest. 2018;(22):1395-401.
15. Yulida E, Oktaviyanti IK, dan Rosida L. Gambaran derajat infiltrasi sel radang dan infeksi *Helicobacter pylori* pada biopsi lambung pasien gastritis di RSUD Ulin Banjarmasin tahun 2009-2011. Berkala Kedokteran. 2013;9(1):51-65.
16. Eroschenko VP. DiFiore’s atlas of histology with functional correlations. 13th ed. Philadelphia : Wolters Kluwer; 2017.
17. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Celluler and molecular immunology. 9th ed. Philadelphia: Elseivier; 2018.
18. Fine N, Tasevski N, Culloch CAM, Tanenbaum HC, and Glogauer M. The neutrophil: constant defender and first responder. Front. Immunol. 2020;(11):1-15
19. Ariefiany D, Hassan AH, Dewayani BM, dan Yantisetiasti A. Analisis gambaran histopatologi gastritis kronik dengan dan tanpa bakteri *Helicobacter pylori* menurut sistem Sydney. Maj. Patologi. 2014;23(2):20-6.
20. Widodo FA. Hubungan *Helicobacter pylori* dengan penyebaran sebulan sel radang pada pasien gastritis di Laboratorium Patologi Anatomi RS Sari Mulia Banjarmasin 2019 [skripsi]. Banjarmasin; Universitas Lambung Mangkurat; 2021.

21. Hong YS, Jung KU, Rampal S, Zhao D, Guallar E, Ryu S, et al. Risk factors for hemorrhoidal disease among healthy young and middle-aged Korean adults. *Sci Rep.* 2022;12(1):1–9.
22. Fiðere I, Groma V, Goldiðð NR, Gardovskis A, Gardovskis J. Worldwide disease - haemorrhoids. *Proceedings of the Latvian Academy of Sciences*; Latvia: Sciendo; 2021. p. 1–10.
23. Roig CS, Hidalgo A, and Soehnlein O. Neutrophil heterogeneity: implications for homeostasis and pathogenesis. *Blood.* 2016;127(5):2173-81.
24. Pradiantini KHY, Dinata GS. Diagnosis dan penatalaksanaan hemoroid. *Ganesha Medicina Journal.* 2021;1(1):38-47.
25. Ratto C, Parello A, Litta F, editors. Hemorrhoids. In: Hardy A. *The acute management of hemorrhoid.* Switzerland: Springer International Publishing, 2018; p. 119-28.

