

Korelasi antara *Immature Granulocytes* dan Delta He sebagai Penanda Inflamasi pada Penderita dengan Lekositosis

Novina Aryanti^{1*}, Juli Soemarsono²

Bagian Patologi Klinik, FK Universitas Wijaya Kusuma Surabaya¹
Departemen Patologi Klinik, FK Unair /RSUD Dr Soetomo Surabaya²

*e-mail: novena.aryanti@gmail.com

Abstrak

Immature Granulocytes dapat digunakan sebagai penanda inflamasi. Saat ini Delta He diduga dapat digunakan untuk penanda baru inflamasi. Tujuan penelitian ini ingin mengetahui korelasi antara *Immature Granulocytes* dan Delta He sebagai penanda inflamasi pada penderita dengan lekositosis. Pada penelitian ini digunakan sampel darah-EDTA dari 50 penderita lekositosis di RSUD Dr. Soetomo Surabaya mulai 10-17 Desember 2011, yang diperiksa Delta He dan *Immature granulocytes* dengan *Flowcytometri* (Sysmex XE-2100). Hasil dianalisis secara statistik menggunakan Uji korelasi dari *Pearson product moment*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa *Mean Immature Granulocytes* dan Delta He 50 penderita dengan lekositosis adalah $0.37 \times 10^3/\mu\text{L}$ dan 3.03 pg. Uji Statistik berdasarkan *Pearson test* antara *Immature Granulocytes* dan Delta He menunjukkan korelasi ($r = 0.26$), dan nilai $p > 0.05$ sehingga disimpulkan korelasi tersebut tidak bermakna. Inflamasi merangsang pelepasan sitokin yang akan meningkatkan kadar *hepcidin*, dengan akibat terjadi penurunan *ferroportin* pada duodenum dan makrofag sehingga suplai besi ke sel *precursor* eritropoetik berkurang dan menyebabkan penurunan sintesis hemoglobin (Ret He). Penderita dengan lekositosis belum tentu menderita sepsis, sehingga tidak terjadi peningkatan *Immature Granulocytes* pada semua penderita lekositosis. Sehingga dapat disimpulkan bahwa *Immature Granulocytes* dan Delta He pada penderita dengan lekositosis memiliki korelasi yang kurang bermakna. Sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut untuk menentukan apakah Delta He dapat digunakan sebagai penanda inflamasi.

Kata Kunci: *Immature Granulocytes*, Delta He, Lekositosis, Inflamasi, *Flowcytometri*.

Correlation Between Immature Granulocytes and Delta He as Inflammation Marker in Patients With Lecocytosis

Abstract

Immature Granulocytes are considered as an inflammation marker. Recently Delta He is suspected to be a novel marker of inflammation. The aim of this study is to know the correlation of *Immature Granulocytes* and Delta He as inflammation marker in patients with lecocytosis. This research used whole blood-EDTA samples from 50 lecocytosis patients in the Dr. Soetomo Hospital Surabaya from 10 until 17 December, 2011 were studied *Immature granulocytes* and Delta He were examined by *Flowcytometry* (Sysmex XE 2000i). Analysis of the results was performed by *Pearson product moment*. Mean result of *Immature Granulocytes* and Delta He from 50 patients with lecocytosis was $0.37 \times 10^3/\mu\text{L}$ and 3.03 pg. According to *Pearson analysis test* there was a correlation between *Immature Granulocytes* and Delta He ($r = 0.26$), but this was not significant ($p > 0.05$). Inflammation induced cytokine release and rise *hepcidin*, the result was decrement of *ferroportin* from duodenum and macrophage so the iron supply to erythropoetic precursor decrease, and the hemoglobin synthesis (Ret He) decrease. The rise of *Immature Granulocytes* were not happened in all lecocytosis patients, it were not certain suffered sepsis. There was no significant correlation between *Immature Granulocytes* and Delta He in patients with lecocytosis. A further research with more samples to determine that Delta He can be used as an inflammation marker is needed

Keywords: *Immature granulocytes*, Delta He, Lecocytosis, inflammation, *Flowcytometry*

LATAR BELAKANG

Inflamasi adalah respon biologis yang kompleks dari jaringan vaskuler terhadap stimuli yang membahayakan tubuh, seperti patogen, perusak sel atau iritan. Inflamasi merupakan suatu usaha protektif oleh organisme guna melenyapkan stimuli yang membahayakan dan merupakan usaha awal dari proses penyembuhan.

Inflamasi diklasifikasikan dalam inflamasi akut dan inflamasi kronik. Inflamasi akut merupakan respon awal tubuh terhadap stimuli berbahaya dan ditandai dengan terjadinya pergerakan plasma dan lekosit (terutama granulosit) dari dalam darah ke dalam jaringan yang mengalami jejas. Inflamasi yang berkepanjangan dinamakan inflamasi kronis yang ditandai dengan meningkatnya jumlah berbagai macam tipe sel didalam jaringan yang mengalami jejas dan terjadinya destruksi simultan tersebut serta diikuti dengan proses penyembuhan jaringan dari proses inflamasi.

Sel-sel yang berperan dalam inflamasi disebut sel inflamasi atau komponen seluler inflamasi, beberapa diantaranya berada dalam jaringan normal antara lain sel mast dan makrofag, sedang yang lain berada dalam sirkulasi (limfosit, Netrofil, Eosinofil, Basofil, dan trombosit) dan baru akan memasuki jaringan apabila terdapat respon inflamasi (1,2).

Pehitungan jumlah lekosit, termasuk neutrofil, penting pada pasien yang memiliki penyakit infeksi, karena berperan penting pada peradangan akut dalam melawan infeksi bakteri. Beberapa penelitian telah membahas kegunaan dari jumlah total lekosit, jumlah neutrofil, dan jumlah *band / stab* dalam memprediksi penyakit infeksi. Pemeriksaan penanda *shift to the left* dari granulopoiesis, telah diketahui sulit untuk mengukur secara akurat atau tepat. Pengukuran granulosit muda bisa menjadi parameter yang bermanfaat untuk mendeteksi dini infeksi/peradangan atau sepsis.

Immature granulocytes dan selisih kadar hemoglobin pada eritrosit matur dan retikulosit (delta He) pada hematology analyzer dapat digunakan untuk mendeteksi inflamasi. Pada inflamasi merangsang pelepasan sitokin yang akan meningkatkan kadar hepcidin, dengan akibat terjadi penurunan *ferroportin* pada

duodenum dan makrofag sehingga suplai besi ke sel precursor eritropoetik berkurang yang akan menyebabkan penurunan sintesis hemoglobin (3).

Oleh sebab itu maka tujuan dari penelitian ini adalah ingin mengetahui adakah hubungan atau korelasi antara *Immature granulocytes* dan delta He pada penderita leukositosis sehingga dapat diketahui apakah delta He dapat digunakan sebagai penanda inflamasi.

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini merupakan studi *cross sectional* analitik, kriteria inklusi penelitian adalah penderita dengan leukositosis laki-laki ataupun perempuan dari 51 penderita leukositosis di RSUD Dr Soetomo Surabaya mulai 10-17 Desember 2011 dan kriteria eksklusi adalah penderita dengan keganasan. Sampel darah diambil dari vena, untuk pemeriksaan darah lengkap dan ditampung dengan antikoagulan *EDTA*, yang diukur dengan menggunakan alat Sysmex- XE 2100 dengan prinsip pemeriksaan spektrofotometri. Leukositosis adalah kadar lekosit lebih dari 10.300 dengan satuan per μL . *Immature Granulocytes* (Granulosit imatur) adalah netrofil imatur (promyelosit, metamyelosit, myelosit, netrofil stab) dengan satuan per μL . Delta He adalah selisih antara MCH dan Ret He dengan satuan pg. MCH adalah kandungan Hemoglobin dalam eritrosit dengan satuan pg. Sedangkan Ret He adalah kandungan Hemoglobin dalam retikulosit dengan satuan pg. Uji statistik *One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test* menggambarkan distribusi sampel. Untuk analisis korelasi menggunakan uji korelasi Pearson.

HASIL

Pada penelitian ini didapatkan 51 sampel penderita dengan leukositosis. Dengan uji *One sample Kolmogorov-Smirnov*, didapatkan hasil sampel penelitian terdistribusi normal sehingga dapat dianalisis menggunakan uji *Pearson* (tabel 1) *Mean* dari IG 0.3725 dan *mean* Delta He adalah 3.0373. Standar Deviasi IG adalah 0.84951 dan Delta He adalah 2.34358

Tabel 1. Uji *One sample Kolmogorov-Smirnov*

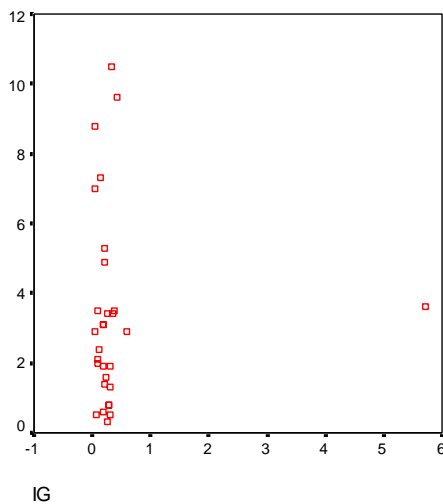
One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test		IG	dHE
N		51	51
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	.3725	3.0373
	Std. Deviation	.84951	2.34358
	Absolute	.360	.131
Most Extreme Differences	Positive	.360	.131
	Negative	-.343	-.105
Kolmogorov-Smirnov Z		2.571	.933
Asymp. Sig. (2-tailed)		.000	.349

- a. Test distribution is Normal.
 b. Calculated from data.

Tabel 2. Uji Korelasi (*Pearson*)

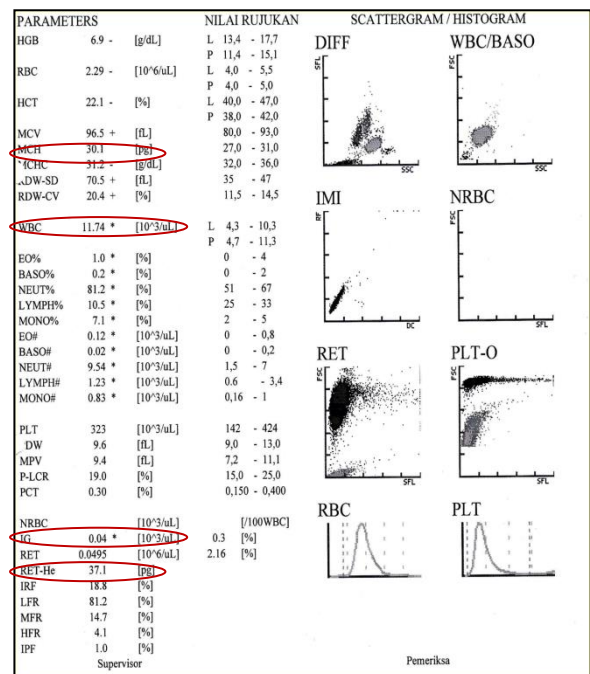
Correlations		IG	dHE
IG	Pearson Correlation	1	.026
	Sig. (2-tailed)		.858
	N	51	51
dHE	Pearson Correlation	.026	1
	Sig. (2-tailed)	.858	
	N	51	51

Uji statistik berdasarkan *Pearson test* antara *Immature Granulocytes* dan Delta He dengan korelasi ($r = 0,26$), yang berarti semakin mendekati 1 maka korelasi semakin kuat, dan semakin mendekati nol, korelasi semakin lemah. Signifikansi korelasi ($r = 0,26$) antara IG dan Delta He adalah 0,858 artinya nilai p hasil analisis lebih besar dari α (0.05) sehingga disimpulkan korelasi tersebut tidak bermakna.



Gambar 1. Diagram *Scatter Plot* antara *Immature Granulocytes* dan Delta He

Gambar 1 menunjukkan bahwa korelasi antara *Immature Granulocytes* dan Delta He positif lemah dan kurang bermakna.

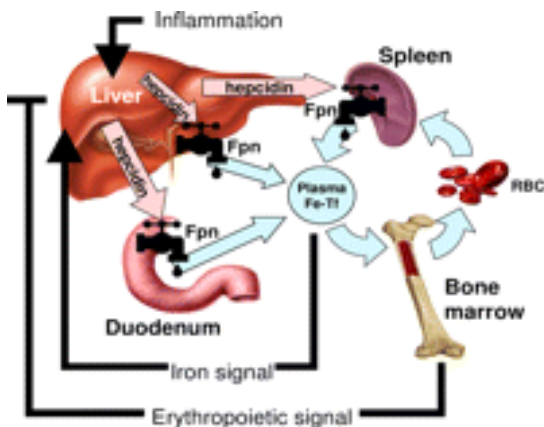


Gambar 2. Hemogram. Nilai WBC, Delta He (Ret He-MCH) dan IG

PEMBAHASAN

Immature granulocytes meliputi neutrofil batang, metamielosit, mielosit, dan promielosit. Neutrofil matur adalah neutrofil segmen. Inflamasi dan infeksi akan menyebabkan pelepasan neutrofil ke dalam aliran darah, sehingga akan meningkatkan jumlah sel darah putih. Pada keadaan infeksi bakteri akut dijumpai pergeseran ke kiri dari neutrofil, yakni dengan banyak dijumpai bentuk batang, dan bentuk neutrofil imatur lainnya. Neutrofil imatur umumnya ditemukan pada infeksi dan sepsis.

Delta He adalah selisih kadar Hemoglobin eritrosit muda (retikulosit) dan kadar Hemoglobin eritrosit matur, yang saat ini diduga dapat digunakan sebagai penanda inflamasi. Inflamasi akan merangsang peningkatan ekspresi hepcidin oleh IL-6, pengaruh hepcidin ini akan berpengaruh pada metabolisme besi (Gambar 3) yaitu menghambat *release* besi dari makrofag dan menurunkan penyerapan besi dari usus sehingga ketersediaan besi untuk proses eritropoesis menjadi terbatas (penurunan besi untuk sintesis hemoglobin, kadar hemoglobin retikulosit (Ret He) akan menurun) (2,4,5).



Gambar 3. Pengaturan Hepcidin pada metabolisme besi (6).

Mekanisme pengaturan produksi hepcidin antara lain:

- Pengendalian besi akan meningkat dengan pengaruh saturasi transferin yang tinggi dan menurun dengan kadar besi plasma yang rendah serta adanya supresi akibat ekspresi hepcidin.
- Pengendalian eritropoesis

- Inflamasi, tidak tergantung pada besi dan eritropoesis, tetapi dirangsang oleh IL-6 dan sitokin.

Pada keadaan Lekositosis, kadar *Immature Granulocytes* akan meningkat, sedangkan kadar Delta He akan menurun. Dengan uji statistik berdasarkan *Pearson test* antara *Immature Granulocytes* dan Delta He menunjukkan korelasi kurang signifikan ($p > 0,05$), hal ini dikarenakan penderita dengan lekositosis tidak seluruhnya disebabkan sepsis dimana *Immature Granulocytes* merupakan marker untuk sepsis(6). Lekositosis dapat juga disebabkan faktor non sepsis sehingga kadar *Immature Granulocytes* dan Delta He tidak dapat berkorelasi dengan baik (7).

KESIMPULAN

Immature Granulocytes dan Delta He pada penderita dengan lekositosis memiliki korelasi yang kurang bermakna. Sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut untuk menentukan apakah Delta He dapat digunakan sebagai penanda inflamasi dengan jumlah sampel yang lebih banyak dan menggunakan sampel penderita dengan diagnosis sepsis dan non sepsis.

DAFTAR PUSTAKA

- Ma'at, S., 2012. Inflamasi. Airlangga University Press.; pp: 1-25
- Welman A, Lun A, Lun S., 2010. Leucocyte, neutrophil, immature granulocyte counts and Interleukin-6 are superior to procalcitonin, C-reactive protein and delta-He for detection of mild inflammation: data from marathon runners producing mild systemic inflammation viable immediately after the run. *J Lab Med.*;34(1):53-59.
- Rossi, E., 2005. Hepcidin-the Iron regulatory Hormone. *Clin Biochem Rev.*; 26. pp: 47-49
- Agustriadi O, Suega K., 2006. Hepcidin pada Anemia of Chronic Disease. Tinjauan pustaka. Bag Ilmu Penyakit dalam FK Unud-Denpasar.; 7 (2) pp: 141-8
- Chung Hyun Nahm, Jong Weon Choi., 2008. Delta Neutrophil Index in Automated Immature Granulocyte Counts for Assessing Disease Severity of Patients with Sepsis.; pp 1-6
- Ganz T, Nemeth E, Goodnough L., 2012. Detection, evaluation, and management of

- iron-restricted erythropoiesis. Review article. *Blood journal hematology library org.*; 2-9
7. Hiew TM, Tan AM, Cheng HK. 1992, Clinical Features and Haematological Indices of Bacterial Infections in Young Infants. *Singapore med J*; 33:125-1
 8. Byung Hoon Park, Young Ae Kang, 2011. Delta neutrophil index as an early marker of disease severity in critically ill patients with sepsis. *BMC Inf. Diseases.*; pp 1-9