

# Korelasi Kadar Leukosit dan Rasio Netrofil-Limfosit dengan Kadar Interleukin-17 pada Subjek Geriatri Penderita Pneumonia Komuniti

*Correlation of Leukocytes Concentration and Neutrophil-Lymphocyte Ratio with Serum Interleukin-17 Level in Geriatric Subjects Suffering Community Pneumonia*

Dwitya Elvira

Sub Bagian Alergi Imunologi, Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/RS. Dr. M. Djamil, Padang.

*Corresponding author: Dwitya Elvira; e-mail: dwitya.elvira@yahoo.com*

## Abstrak

Pneumonia komuniti merupakan penyebab kematian terbanyak pada usia lanjut (geriatri). Perubahan sistem imun seiring dengan penuaan berdampak pada kemampuan sel melawan agen patogen. Penelitian ini bertujuan untuk melihat korelasi antara kadar leukosit dan rasio netrofil-limfosit dengan kadar interleukin-17 (IL-17) serum pada pasien geriatri. Penelitian ini melibatkan 38 pasien geriatri dengan diagnosis pneumonia komuniti. Pengambilan sampel darah dilakukan untuk memeriksa kadar leukosit, hitung jenis dan kadar IL-17 serum. Uji korelasi dilakukan antara kadar leukosit dan rasio netrofil-limfosit dengan kadar IL-17 dengan menggunakan program SPSS. Rerata usia pasien geriatri dengan infeksi pneumonia adalah  $69,8 \pm 7,9$  tahun dengan jenis kelamin wanita lebih banyak dibanding pria. Rerata kadar leukosit diperoleh  $13.153 \pm 7.812/\text{mm}^3$  ( $1.580 - 38.300/\text{mm}^3$ ). Rerata rasio netrofil-limfosit adalah 9,9; sementara rerata kadar IL-17 adalah  $6,72 \pm 3,54$  pg/mL. Uji korelasi menunjukkan adanya korelasi signifikan dengan kekuatan sedang antara rasio netrofil-limfosit dengan kadar IL-17 ( $p < 0,05$ ;  $r = 0,46$ ), dan tidak terdapat korelasi antara kadar leukosit dengan kadar IL-17 ( $p > 0,05$ ;  $r = 0,2$ ).

**Kata Kunci:** pneumonia komuniti, geriatri, interleukin-17, leukosit, rasio netrofil-limfosit.

## Abstract

*Community pneumonia is the leading cause of death in elderly (geriatrics). Changes in the immune system along with aging, affect the ability of cells against pathogens. This study aims to investigate the correlation between leukocyte level and neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) with interleukin-17 (IL-17) serum levels in geriatric patients. This study recruited 38 geriatric patients suffering community pneumonia. Blood sampling was performed to examine leukocyte count, differential counts and IL-17 serum levels. Correlation test was performed between leukocyte level and neutrophil-lymphocyte ratio with IL-17 level using SPSS program. Mean age of geriatric patients with pneumonia infection was  $69.8 \pm 7.9$  years old, mostly found in female gender. The average leukocyte level was  $13.153 \pm 7.812/\text{mm}^3$  ( $1.580 - 38.300/\text{mm}^3$ ). Mean of NLR count was 9.9; while mean of IL-17 level was  $6.72 \pm 3.54$  pg/mL. The correlation test showed that there was a significant correlation between neutrophil-lymphocyte ratio and IL-17 ( $p < 0,05$ ;  $r = 0,46$ ), but there was no correlation between leukocyte level with IL-17 ( $p > 0,05$ ;  $r = 0.2$ ). There was a significant correlation between the neutrophil-lymphocyte ratio with serum IL-17 levels in geriatric patients with pneumonia infection.*

**Keywords:** community pneumonia, geriatrics, interleukin-17, leukocytes, neutrophil-lymphocyte ratio.

## PENDAHULUAN

Infeksi pneumonia komuniti masih merupakan masalah kesehatan utama pada usia lanjut (geriatri)<sup>[1]</sup>. Angka morbiditas pneumonia pada usia lanjut enam kali lipat lebih tinggi dibandingkan dewasa muda<sup>[2]</sup>. Terjadinya *immunosenescence* atau penurunan sistem imun karena proses penuaan menjadi salah satu faktor penyebab tingginya kerentanan pasien geriatri terhadap infeksi. Penurunan fungsi sel T merupakan salah satu dampak *immunosenescence* yang ditandai oleh gangguan respon proliferasi sel, ekspresi sitokin dan involusi timus<sup>[3,4]</sup>.

Interleukin-17 (Il-17) adalah sitokin yang dihasilkan oleh sel Th-17 dan berfungsi sebagai sitokin proinflamasi<sup>[5]</sup>. Dalam keadaan normal, sekresi sitokin ini berguna dalam melindungi sel *host* dari invasi kuman patogen. Pada usia lanjut, Il-17 dapat memediasi dan merangsang kerja netrofil di sel dan memiliki peranan penting dalam *inflammaging* dan respon terhadap infeksi<sup>[6]</sup>. Penelitian terhadap mencit memperlihatkan terdapatnya hubungan peningkatan kadar Il-17 serum dengan aktivasi netrofil<sup>[7]</sup>. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kadar Il-17 serum dan menginvestigasi hubungan antara kadar Il-17 serum dengan kadar leukosit serta rasio netrofil-limfosit (RNL) pada geriatri dengan infeksi pneumonia komuniti.

## METODE

Penelitian ini merupakan penelitian *cross sectional* yang melibatkan 38 pasien geriatri (usia > 60 tahun) yang dirawat di RS. M. Djamil Padang dengan diagnosis pneumonia komuniti. Diagnosis ditegakkan dengan ditemukannya gejala batuk dengan produksi sputum purulen, demam, letih, sesak nafas serta ditemukannya tanda infiltrat baru pada foto thoraks. Pasien dengan riwayat pengobatan immunosupresan tidak diikutsertakan dalam penelitian ini.

Pengambilan sampel darah dilakukan sebanyak lebih kurang 3 mL untuk memeriksa kadar leukosit, hitung jenis dan Il-17 serum. Rasio netrofil-limfosit diperoleh dengan rumus persentase netrofil dibagi persentase limfosit pada hitung jenis dikalikan dengan jumlah leukosit total pasien. Pemeriksaan serum Il-17 dilakukan dengan metode ELISA, menggunakan kit *Human Il-17 serum*. Uji korelasi dilakukan untuk menginvestigasi hubungan antara kadar Il-17 serum dengan kadar leukosit dan RNL dengan menggunakan program statistik SPSS.

## HASIL

Dari 38 pasien geriatri dengan infeksi pneumonia komuniti didapatkan rerata umur pasien adalah  $69,76 \pm 7,9$  tahun, dengan rentang usia antara 60 sampai dengan 86 tahun. Penelitian ini memperlihatkan wanita usia lanjut lebih rentan mengalami infeksi dibandingkan pria dengan persentase 57,9%. Karakteristik dasar penelitian dapat dilihat pada tabel 1.

**Tabel 1.** Karakteristik Subjek Penelitian Geriatri dengan Infeksi Pneumonia Komuniti.

Karakteristik	n = 38	p
Umur, tahun, Mean $\pm$ SD	$69,76 \pm 7,9$	$p = 0,02$
Jenis Kelamin		
Pria	16 (42,1%)	
Wanita	22 (57,9%)	
Lama rawatan, hari	$11,37 \pm 7,1$	$p = 0,02$
Penyakit Ko-morbid		
Gagal Ginjal Terminal	18 (47,4%)	
Gagal Jantung Kongestif	8 (21,05%)	
Diabetes Melitus	6 (15,8%)	
Sirosis hepatitis	2 (5,2%)	
PPOK	3 (7,8%)	
Keganasan	1 (2,6%)	
Outcome		
<i>Survival</i> , jumlah (%)	28 (73,7%)	
PSI stadium	$130,89 \pm 24,3$	$p = 0,06^*$
Stadium 1	2 (5,3%)	
Stadium 2	0	

Stadium 3	2 (5,3%)	
Stadium 4	14 (36,8%)	
Stadium 5	20 (52,6%)	
CURB-65 stadium	2,26 ± 1,11	p = 0,002
Stadium 1	12 (31,6%)	
Stadium 2	10 (26,3%)	
Stadium 3	16 (42,1%)	

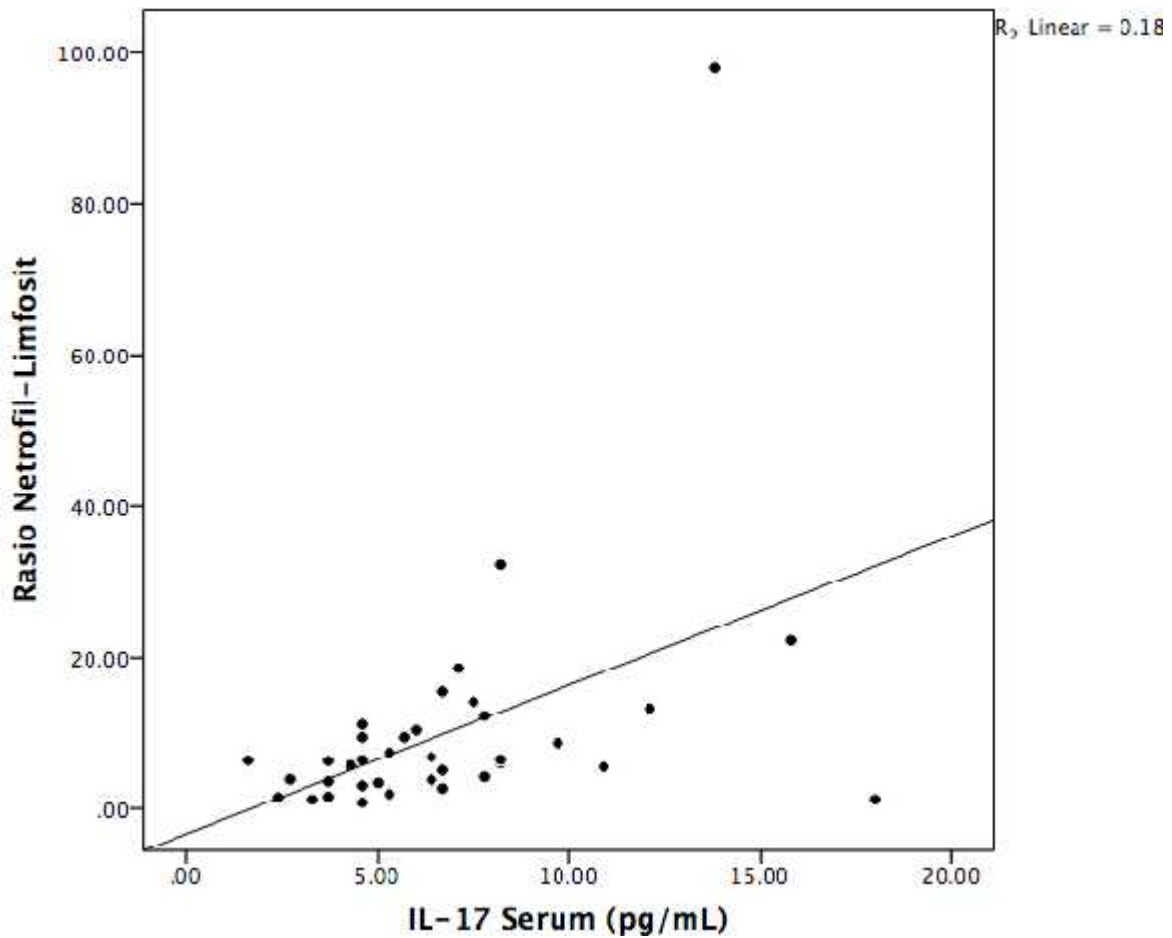
Keterangan: \* = distribusi normal ( $p > 0,05$ )

Rerata kadar Il-17 adalah  $6,72 \pm 3,54$  pg/mL, lebih rendah dibandingkan rerata kontrol sehat, dengan rentang kadar Il-17 antara 1,6 - 18 pg/mL. Sementara, rerata kadar leukosit seperti terlihat pada tabel 2 didapatkan  $13.153 \pm 7.812/\text{mm}^3$  dengan rentang kadar antara 2.690 -  $38.300/\text{mm}^3$ . RNL pada penelitian ini berkisar antara 0,8 - 98 dengan rerata rasio netrofil-limfosit sebesar 9,9.

**Tabel 2.** Karakteristik Laboratorium Pasien Geriatri dengan Pneumonia Komuniti.

Karakteristik	n = 38	p
Hemoglobin, Mean ±SD	10,13 ± 2,92	p = 0,2*
Anemia	19 (50%)	
Hematokrit, Mean ±SD	30,66 ± 8,46	p = 0,2*
Leukosit, Mean ±SD	13.153 ± 7.812,23	p = 0,2*
Leukopenia	6 (15,8%)	
Normal range	8 (21,1%)	
Leukositosis	24 (63,2%)	
Albumin, Mean ±SD	2,57 ± 1,26	p = 0,00
Hipoalbuminemia	32 (84,2%)	
Rasio netrofil-limfosit	9,9	p = 0,00
< 4,7	15 (39,5%)	
> 4,7	23 (60,5%)	
IL-17 (pg/mL)	6,72 ± 3,54	p = 0,003

Uji korelasi dilakukan dengan menghubungkan kadar Il-17 dengan kadar leukosit dan RNL. Pada penelitian ini tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara kadar Il-17 dengan kadar leukosit ( $p > 0,05$ ), namun didapatkan hubungan yang bermakna antara kadar Il-17 dengan rasio netrofil-limfosit dengan  $p = 0,004$ ;  $r = 0,5$  yang dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Korelasi Signifikan dengan Kekuatan Korelasi Sedang ( $p < 0,05$ ;  $r = 0,005$ ) antara Kadar Interleukin-17 Serum dengan RNL pada Pasien Geriatri dengan Pneumonia Komuniti.

## DISKUSI

Rerata usia pasien geriatri pada penelitian ini lebih tinggi dibandingkan penelitian Sari dkk, namun jenis kelamin wanita masih memiliki kerentanan yang lebih tinggi dibandingkan pria. Penelitian Kurniawan, dkk memperlihatkan bahwa semakin lanjut usia seseorang maka akan semakin tinggi pula kerentanannya terhadap infeksi. Pengaruh *immunosenescence* (penurunan fungsi imun seiring penuaan) jelas berdampak pada terjadinya kondisi ini<sup>[8,9]</sup>.

Dalam penelitian ini, subjek penelitian mengalami sejumlah penyakit ko-morbid, yang diperberat oleh kerentanan usia lanjut terhadap infeksi. Penyakit ko-morbid yang paling banyak ditemui pada penelitian ini adalah gagal ginjal kronik (47,4%), gagal jantung kongestif (21,05%) dan diabetes melitus (DM) (15,8%) (tabel 1), berbeda dengan penelitian Sari dkk yang mendapatkan komorbiditas terbanyak adalah gagal jantung kongestif (33,7%), DM (30,1%) dan penyakit serebrovaskuler (15,1%). Penelitian ini juga memperlihatkan rerata kadar albumin yang rendah pada pasien geriatri dengan infeksi. Kondisi hipoalbuminemia serta terjadinya gangguan asupan nutrisi akan semakin meningkatkan kerentanan pasien geriatri terhadap infeksi<sup>[9]</sup>.

Dari hasil penelitian ini didapatkan 15,8% mengalami leukopeni, 21,1% dalam batas normal dan 63,2% leukositosis. Kondisi leukopeni dan leukositosis dapat terjadi pada geriatri yang menandai terjadinya suatu aktivasi respon inflamasi yang dikerahkan oleh komponen imunitas alami seperti fagosit dan komplemen<sup>[10]</sup>. Aktivasi tersebut terlihat dari rerata RNL

yang didapatkan pada penelitian ini yaitu 9,9, jauh lebih tinggi dari rasio netrofil-limfosit normal yaitu  $< 4,67$ . RNL merupakan penanda inflamasi yang dapat digunakan dengan menghitung *differential count* yang merupakan komponen pemeriksaan darah rutin<sup>[11]</sup>. Pada penelitian ini diperoleh RNL lebih tinggi dari kadar normal ( $< 4,67$ ) dan sebanyak 39,5% memiliki RNL dalam batas normal. Tingginya RNL berhubungan dengan angka mortalitas yang tinggi pada seseorang<sup>[12]</sup>, namun berbeda pada penelitian ini, dimana angka *survival rate* lebih tinggi dari angka kematian pasien geriatri dengan infeksi pneumonia komuniti.

Rerata kadar IL-17 pada penelitian ini lebih rendah dibandingkan rerata kadar IL-17 pada kontrol sehat (rerata kontrol sehat 30,1 pg/mL). Penurunan kadar IL-17 pada penelitian ini diduga berkaitan dengan proses *immunosenescence*, dimana terjadi penurunan fungsi dan jumlah sel T yang disebabkan oleh involusi timus yang terjadi pada geriatri. Hal ini telah dibuktikan oleh penelitian Siregar, dkk yang memperlihatkan terdapatnya penurunan kadar CD45RO pada geriatri yang menandai penurunan fungsi pada geriatri<sup>[13]</sup>. Penelitian ini bertujuan untuk menghubungkan antara kadar IL-17 dengan kadar leukosit dan RNL pada pasien geriatri. Uji korelasi Pearson menunjukkan hubungan yang bermakna antara kadar IL-17 dengan rasio netrofil-limfosit, namun tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kadar IL-17 dengan kadar leukosit serum pasien geriatri.

Hubungan yang bermakna antara RNL dengan kadar sitokin IL-17 memperlihatkan bahwa meskipun terjadi penurunan kadar IL-17 yang berperan sebagai sitokin pro-inflamasi, fungsi imunitas alamiah seperti makrofag, komplemen dan respon inflamasi tetap melakukan perannya dalam mengerahkan dan mengaktifkan leukosit, terbukti dari rerata leukosit yang cukup tinggi pada penelitian ini. Penelitian selanjutnya perlu dilakukan untuk melihat pengaruh sitokin-sitokin pro-inflamasi lainnya pada geriatri dengan infeksi.

## KESIMPULAN

Terdapat hubungan yang bermakna antara kadar interleukin-17 serum dengan rasio netrofil-limfosit pada pasien geriatri dengan infeksi pneumonia komuniti.

## REFERENSI

1. Putri RM, Hasan H. Tinjauan imunologi pneumonia pada pasien geriatri. *Cermin Dunia Kedokteran*. 2014;41(1):14-18.
2. Fatmah. Respons imunitas yang rendah pada tubuh manusia usia lanjut. *Makara Kesehatan*. 2006;10(1):47-53.
3. Krone CL, van de Groep K, Trzcinski K, Sanders EA, Bogaert D. Immunosenescence and pneumococcal disease: an imbalance in host-pathogen interactions. *Lancet Respir Med*. 2014;2(2):141-53.
4. Murray MA, Chotirmall SH. The impact of immunosenescence on pulmonary disease. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:1-10.
5. Jin W, Dong C. IL-17 cytokines in immunity and inflammation. *Emerg Microbes Infect*. 2013;2(9):e60-66.
6. De Angulo A, Faris R, Daniel B, Jolly C, deGraffenried L. Age-related increase in IL-17 activates pro-inflammatory signalling in prostate cells. *Prostate*. 2015;75(5):449-62.
7. Kuwabara T, Ishikawa F, Kondo M, Kakiuchi T. The role of IL-17 and related cytokines in inflammatory autoimmune diseases. *Mediators of Inflammation*. 2017;1-11.
8. Sari EF, Rumende CM, Harimurti K. Factors related to diagnosis of community-acquired pneumonia in elderly. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*. 2016;3(4):183-92.

9. Kurniawan W, Rumende CM, Harimurti K. Hipoalbuminemia pada pasien usia lanjut dengan pneumonia komunitas: prevalensi dan pengaruhnya terhadap kesintasan. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*. 2014;1(2):79-88.
10. Desai A, Grolleau-Julius A, Yung R. Leukocyte function in the aging immune system. *J Leukoc Biol*. 2010;87(6):1001-1009.
11. Rhee DY, Park SH, Choi HJ, Kwon MK, Cho DH. The value of neutrophil-lymphocyte count ratio for disease severity in nursing home acquired pneumonia patients. *J Korean Geriatr Soc* 2013;17(4):213-218.
12. Nugroho A, Suwarman, Nawawi AM. Hubungan antara rasio neutrofil-limfosit dan skor *sequential organ failure assesment* pada pasien yang dirawat di ruang *intensive care unit*. *Jurnal Anestesi Perioperatif*. 2013;1(3):189-196.
13. Siregar SA. Hubungan kadar sel CD45RO dengan derajat keparahan pneumonia komuniti pada geriatri. Tesis. 2017.