

EFEK PEMBERIAN EPINEFRIN TERHADAP HEMOGLOBIN, JUMLAH ERITROSIT DAN RETIKULOSIT

Gadis Meinar Sari¹⁾, Sunarko Setyawan²⁾, Agustina Rahayu M³⁾

ABSTRACT

EFFECT OF THE EPINEFRIN ADMINISTRATION TOWORD HAEMOGLOBINE, TOTAL ERYTHROCYTE AND RETICULOCYTE

The effect of acute and chronic epinephrin administration on hemoglobin, RBC, , and reticulocyte, remains controversial. Physiological approach is needed to investigate epinephrin's effect on erythrocyte quality. The analysis unit was blood taken directly from heart, and subjected to hemoglobin (g/dl), erythrocyte ($10^6/\text{ul}$) and reticulocyte examination ($\text{cell}/10^3$ erythrocyte). Treatment groups received epinephrin subcutaneous injection, and control groups received 0.9% NaCl subcutaneous injection. Data were taken directly after one injection (treatment 1), 30 minutes after one injection (treatment 2), and after 7 days with 6 injections/day (treatment 3). Epinephrin dose was 0.05 mg/200 g BW rats in each injection, and injection volume was 0.5 ml. The results of t-test between the delta of pretest and posttest group were difference ($p > 0.05$). Manova test between the delta of treatment and control group were not significantly difference (Hotelling's trace, $p > 0.05$). Univariate test the difference was found in reticulocyte delta ($p < 0,05$) but hemoglobin and erythrocyte were not significantly difference ($p > 0.05$). In conclusion: acute epinephrin administration was increasing reticulocyte, while chronic epinephrin administration was decreasing reticulocyte. Hemoglobin and RBC looks like normal.

Keywords: *epinephrine; Hemoglobin; erythrocyte; Reticulocyte*

PENDAHULUAN

Kondisi stres sering menimbulkan gangguan pada semua jaringan tubuh termasuk eritrosit. Pada keadaan stres diaktifkan dua sistem neuroendokrin yaitu sistem *sympathetic-adreno-medullary* (SAM) yang menghasilkan epinefrin (E), dopamin, norepinefrin (NE) dan sistem *hypothalamus-pituitary-adrenal* (HPA) yang menghasilkan *adrenocorticotropic hormone* (ACTH) dan kortisol.. Namun sampai saat ini gambaran perubahan dari kadar hemoglobin (Hb),

^{1,2)} Bagian Ilmu Faal, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

³⁾ Mahasiswa S2 Ilmu Kedokteran Dasar Universitas Airlangga, Bag. Ilmu Faal Unmul

jumlah eritrosit (RBC) dan jumlah retikulosit (retikulosit) akibat pengaruh epinefrin belum diungkap dengan jelas.

Penelitian Weisberg (2002), yang dilakukan pada 185 penderita penyakit stres setelah traumanya sembuh (*posttraumatic stress disorder* (PTSD)) sesuai dengan kriteria DSM-IV, ditemukan adanya morbiditas anemia pada 41% penderita PTSD. Penelitian Szygula (1990), yang dilakukan pada olahragawan berat dan kronis, ditemukan adanya morbiditas anemia (penurunan Hb, hematokrit (Hct) dan RBC) pada 4% – 10% sampel (*sports anemia*). Pada atlet olahraga berat (maraton, renang dan balap sepeda) setelah pertandingan dilakukan pemeriksaan didapatkan kejadian hemokonsentrasi. Hemokonsentrasi setelah olahraga dapat meningkatkan Hb, RBC dan Hct. Atas dasar pemikiran di atas, terdapat perbedaan dari kadar hemoglobin, jumlah eritrosit dan jumlah retikulosit pada keadaan stres akut dan kronis.

Pada keadaan stres fisik banyak dikeluarkan NE dari ujung saraf simpatis sedang pada stres mental / psikologis banyak dikeluarkan E dari medula adrenal. Kortisol dihasilkan pada kedua keadaan tersebut (Weisberg, 2002). Peningkatan aktivitas α_1 -adrenergik pada sumsum tulang dan lien tikus dapat meningkatkan pengeluaran eritrosit dan mobilisasi eritroblas, sehingga banyak dijumpai sel *immatur* pada sirkulasi (Benestad *et al.*, 1998). Produksi eritrosit pada sumsum tulang banyak dipengaruhi oleh *erythropoietin hormone* (EPO). Rangsangan simpatis dapat meningkatkan sintesis EPO oleh ginjal, tetapi 6 hari setelah mengalami hipoksia/pada atlet setelah melakukan olahraga berat dan kronis didapatkan penurunan sintesis EPO (Fisher, 1977; Szygula, 1990). Stres pada eritroblas dapat mengganggu metabolisme sel yang mengakibatkan gangguan sintesis Hb, pembentukan membran eritrosit, menghambat proses proliferasi dan diferensiasi.

Untuk itu pendekatan fisiobiologi, penelitian laboratoris dengan sampel tikus putih jantan (*Rattus norvegicus* galur Wistar) yang diberikan injeksi subkutan epinefrin secara akut dan kronis. Rangsangan epinefrin yang akut pada eritrosit akan meningkatkan kadar hemoglobin, jumlah eritrosit dan jumlah retikulosit. Mekanisme ini penting sebagai proses adaptasi karena dapat meningkatkan afinitas O_2 -Hb (Nikinmann, 1992). Rangsangan epinefrin yang kronis akan menurunkan kadar hemoglobin, jumlah eritrosit dan jumlah retikulosit yang dapat mengganggu proses adaptasi (*distress*) (Perry *et al.*, 1996). Jumlah retikulosit pada sirkulasi dapat memberikan gambaran *erythropoiesis* dan aktivitas reseptor α_1 -adrenergik pada sumsum tulang. Jumlah eritrosit dan kadar hemoglobin memberikan gambaran eritrosit pada sirkulasi perifer, dapat memberi informasi tentang *erythropoiesis*, destruksi eritrosit, volume plasma, MCV (*mean corpuscular volume*) dan gambaran sintesis hemoglobin.

Tujuan penelitian ini dilakukan adalah untuk membuktikan efek epinefrin akut terhadap peningkatan kadar hemoglobin, jumlah eritrosit dan jumlah retikulosit dan efek epinefrin kronis terhadap penurunan kadar hemoglobin, jumlah eritrosit dan jumlah retikulosit.

Dari uraian di atas maka dapat dirumuskan permasalahannya adalah sebagai berikut Apakah pemberian epinefrin akut dapat meningkatkan kadar hemoglobin, jumlah eritrosit dan jumlah retikulosit? dan Apakah pemberian epinefrin kronis dapat menurunkan kadar hemoglobin, jumlah eritrosit dan jumlah retikulosit?

Penelitian ini bertujuan untuk dapat menjelaskan mekanisme hemokonsentrasi akibat rangsangan stres akut dan menjelaskan mekanisme terjadi anemia pada penderita yang mengalami stres kronis.

METODE PENELITIAN

Penelitian eksperimental laboratoris dengan menggunakan rancangan penelitian *Separate Pre Test – Post Test Control Group Design*. Penelitian ini menggunakan hewan coba tikus putih (*Rattus norvergicus* galur *Wistar*) jantan yang berasal dari penangkaran umur 3 bulan, berat badan 175 – 200 gr dan sehat yang diambil secara acak. Faktor-faktor yang dikendalikan adalah keadaan hypoxia, jenis hewan coba, jenis kelamin hewan coba, umur hewan coba, berat badan hewan coba, kesehatan fisik hewan coba, dan faktor lingkungan laboratorium untuk pemeriksaan.

Penelitian yang dilakukan pada 49 ekor tikus putih (*Rattus norvergicus* galur *Wistar*) jantan, yang dibagi dalam 7 kelompok perlakuan yang masing-masing kelompok 7 ekor. Variabel bebas berupa pemberian epinefrin, pemberian epinefrin sebanyak 1 kali secara subkutan untuk kelompok 1 dan 3 dengan dosis 5.10^{-2} mg / 0,5 ml (Farris and Griffith, 1962) dan pemberian epinefrin sebanyak 6 kali/hari dengan selisih 1 jam dalam waktu 7 hari secara subkutan dengan dosis 5.10^{-2} mg / 0,5 ml setiap kali pemberian untuk kelompok 5. Sebagai kelompok kontrol perlakuan ada kelompok lain yang diinjeksi subkutan larutan NaCl 0,9%, dengan perlakuan yang sama sebanyak 0,5 ml. Variabel tergantung adalah kadar hemoglobin, jumlah eritrosit dan jumlah retikulosit yang diperiksa dengan alat Advia 120 produksi Bayer.

Data hasil penelitian (kadar hemoglobin, jumlah eritrosit dan jumlah retikulosit) dianalisa dengan analisis deskriptif, uji normalitas, *t-test* untuk delta kelompok *pretest* dan kelompok *posttest* dan analisis varian (manova) untuk delta kelompok perlakuan dan kelompok kontrol perlakuan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil penelitian yang dilakukan pada 49 ekor tikus putih (*Rattus norvergicus* galur *Wistar*) jantan dapat dilihat pada Tabel 1.

Analisis dilanjutkan untuk melihat respon kelompok perlakuan dan kontrol perlakuan. Dilakukan *t-test* terhadap delta $K_I - K_0$ dan $K_{II} - K_0$ menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan pada semua variabel ($p > 0,05$). *T-test* delta $K_{III} - K_0$ dan $K_{IV} - K_0$ menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan pada semua variabel ($p > 0,05$). *T-test* delta $K_V - K_0$ dan $K_{VI} - K_0$ menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan pada semua variabel ($p > 0,05$).

Tabel 1. Nilai Rerata dan SD Variabel pada Tiap Kelompok

Kelompok	Variabel			
		Jumlah Retikulosit (sel/ 10^3 eritrosit)	Jumlah eritrosit ($\times 10^6$ / μ l)	Hb (g/dl)
<i>Pretest</i> (K ₀)	Rerata	2,843	8,7814	13,971
	SD	,535	,356	1,301
Epinefrin, satu kali segera (K _I)	Rerata	5,100	8,7343	14,143
	SD	,702	,3091	,483
NaCl 0,9%, satu kali segera (K _{II})	Rerata	4,500	8,8286	14,343
	SD	,850	,1886	,355
Epinefrin, satu kali 30 menit (K _{III})	Rerata	4,800	8,3443	13,529
	SD	,294	,3027	,411
NaCl 0,9%, satu kali 30 menit (K _{IV})	Rerata	4,929	8,0700	13,357
	SD	,864	,4031	,730
Epinefrin, 6 kali selama 7 hari (K _V)	Rerata	,914	8,0443	12,829
	SD	,157	,3379	,515
NaCl 0,9%, 6 kali selama 7 hari (K _{VI})	Rerata	1,900	8,0171	12,87
	SD	,548	,1698	,298

Keterangan:

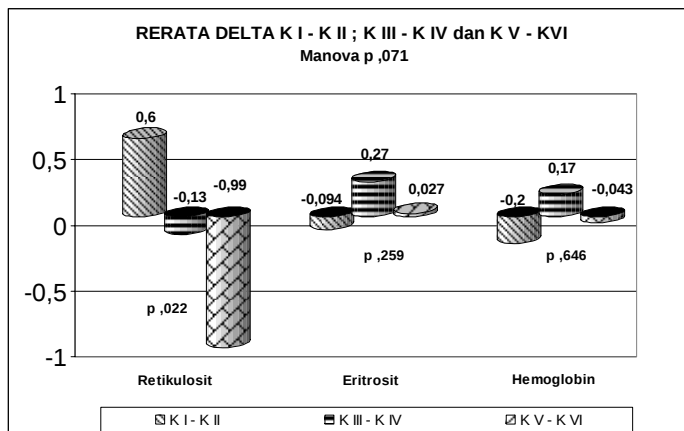
g = gram.

dl = Desiliter (10^{-1} liter) μ l = mikroliter (10^{-6} liter)

Hal ini dapat mendukung teori yang mengatakan aktivitas reseptor α_1 -adrenergik pada sumsum tulang dan lien tikus akan mempengaruhi mobilisasi retikulosit ke aliran darah perifer (Benestad *et al.*, 1998). Pada hasil penelitian didapatkan peningkatan retikulosit tetapi tidak ada perbedaan yang signifikan bermakna antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol perlakuan. Pada sumsum tulang terdapat reseptor α_1 -adrenergik, pengaruh norepinefrin yang dihasilkan oleh ujung saraf simpatis lebih dominan dari pada pengaruh dopamin dan epinefrin (Maestroni, 1998; Miyam *et al.*, 1998). Tindakan injeksi subkutan menimbulkan rasa nyeri, sehingga dapat merangsang aktivitas simpatis endogen pada ujung-ujung saraf simpatis. Ujung saraf simpatis dapat memproduksi norepinefrin (Farris and Griffith, 1962; Guyton and Hall, 2000).

Untuk melihat respon pemberian epinefrin akut dan kronis dilanjutkan analisis terhadap data delta kelompok perlakuan – kelompok kontrol perlakuan (K_I – K_{II}; K_{III} – K_{IV} dan K_V – K_{VI}). Hasil uji Manova delta K_I – K_{II}; K_{III} – K_{IV} dan K_V – K_{VI} dengan metode *Hotelling's trace* menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan ($p > 0,05$). Sedang hasil uji Univariat menunjukkan perbedaan yang

signifikan pada variabel jumlah retikulosit ($p < 0,05$) sedang pada variabel kadar hemoglobin dan jumlah eritrosit menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan ($p > 0,05$).



Gambar 1. Diagram hasil penelitian pengaruh epinefrin terhadap kadar hemoglobin, jumlah eritrosit dan jumlah retikulosit

Penelitian Benestad *et al.*, (1998), membuktikan peranan aktivitas simpatis pada reseptor α_1 -adrenergik yang terdapat di sumsum tulang dan lien. Aktivitas simpatis pada sumsum tulang dapat mempengaruhi formasi sel dan pengeluaran sel dari sumsum tulang. Secara *in vivo* respon adrenergik akan meningkatkan mobilisasi pengeluaran sel *immatur* dari sumsum tulang sehingga meningkatkan mobilisasi retikulosit dan neutrofil. Penelitian Gridley *et al.*, (2003), secara *in vitro* pada lien tikus, aktivitas simpatis dapat meningkatkan sintesa DNA yang akan mempercepat maturasi sel.

Penelitian Iversen *et al.*, (1992), aktivitas simpatis dapat meningkatkan aliran darah ke sumsum tulang, peningkatan vaskularisasi mengakibatkan peningkatan pengeluaran sel dari sumsum tulang. Pada pembuluh darah sumsum tulang mendapatkan persarafan spesifik, dirangsang oleh ujung saraf perifer yang menghasilkan norepinefrin.

Pada penelitian didapatkan epinefrin dapat mempengaruhi jumlah retikulosit dimana pada pemberian akut terjadi peningkatan jumlah retikulosit dan pada pengaruh kronis dijumpai penurunan jumlah retikulosit. Jumlah eritrosit dan kadar hemoglobin tidak ada perbedaan yang signifikan antara efek pemberian epinefrin akut dan kronis. Jumlah eritrosit dan kadar hemoglobin memberikan gambaran eritrosit pada sirkulasi perifer, dapat memberi informasi tentang *erythropoiesis*, destruksi eritrosit, volume plasma, MCV dan gambaran sintesis Hb. Sehingga nilai Jumlah eritrosit dan kadar hemoglobin tidak saja dipengaruhi oleh faktor *erythropoiesis* saja.

Usia eritrosit pada tikus 55 hari, penelitian dengan label radioisotop (Clark, 1988). Penelitian selama 7 hari kurang lama untuk mengetahui perubahan dari

jumlah eritrosit dan kadar hemoglobin. Jumlah eritrosit dan kadar hemoglobin tidak ada perbedaan karena peningkatan retikulosit pada sirkulasi tidak dibarengi dengan peningkatan jumlah eritrosit dan hemoglobin pada sirkulasi (Benestad *et al.*, 1998).

Rangsangan simpatis yang terus menerus dapat menurunkan pengeluaran retikulosit tetapi meningkatkan pengeluaran sel neutrofil dari sumsum tulang (Benestad *et al.*, 1998). Penelitian Webber (dalam Benestad *et al.*, 1998), pada tikus yang telah dilakukan adrenalectomi dan nefrektomi kemudian diberi rangsangan simpatis yang berlebihan menunjukkan kegagalan pengeluaran retikulosit.

Penelitian Szygula (1990), rangsangan simpatis yang terus-menerus secara *in vivo* dapat meningkatkan aliran darah ke ginjal sehingga akan menurunkan produksi EPO oleh sel peritubuler ginjal. Penurunan produksi EPO dapat menurunkan proses *erythropoiesis* pada sumsum tulang, sehingga jumlah retikulosit yang keluar dari sumsum tulang menurun.

Penelitian Dragon *et al.*, (2002), secara *in vitro* katekolamin dapat berikatan dengan reseptor β_3 -adrenergik pada sel eritroblas, sehingga meningkatkan kadar cAMP intrasel yang akan berikatan dengan CREB pada inti sel yang akan melakukan sintesis protein *tob*, *fos* dan *ifr-1*. Ketiga protein ini dapat menghambat proses proliferasi dan differensiasi sel eritroblas.

Rangsangan simpatis akan meningkatkan kadar epinefrin pada darah. Peningkatan kadar epinefrin pada darah juga merangsang korteks adrenal memproduksi kortisol. Peningkatan kortisol akibat rangsangan simpatis dapat dibuktikan baik penelitian secara *in vitro* maupun *in vivo*. Kortisol dapat meningkatkan produksi EPO dari sel peritubuler ginjal. Penelitian Fisher (1977) pemberian injeksi hidrokortison dan kortikosteron setiap hari pada tikus selama 60 hari didapatkan peningkatan absolut RBC, menimbulkan kejadian polisitemia. Penelitian Glader ((Fisher, 1977), pemberian dosis tinggi hidrokortison pada tikus dapat menurunkan *erythropoiesis*. Penelitian *in vitro* pada eritrosit, pada hari ke-7 setelah mendapat rangsangan kortisol terus menerus tidak ada perubahan jumlah yang signifikan *cortisol-binding site* pada eritrosit dan peningkatan jumlah eritrosit (Pottinger and brierley, 1997).

Penelitian Baumann *at al.*, (1999), katekolamin dapat berikatan dengan reseptor β_3 -adrenergik pada eritrosit embrionik, lewat jalur cGMP dapat menurunkan sintesa hemoglobin. Penelitian Dragon *at al.*, (2002), penurunan kadar ATP intrasel dapat menurunkan sintesis hemoglobin tetapi pada hari ke-7 belum ada perubahan yang signifikan kadar hemoglobin dan jumlah eritrosit pada sirkulasi perifer.

SIMPULAN DAN SARAN

Respon pemberian epinefrin akut dapat meningkatkan jumlah retikulosit sedang pemberian kronis akan menurunkan jumlah retikulosit, karena pengaruh epinefrin akut dapat meningkatkan aktivitas reseptor α_1 -adrenergik

pada sumsum tulang dan lien tikus akan mempengaruhi mobilisasi retikulosit ke aliran darah perifer sedang pengaruh epinefrin kronis akan menurunkan produksi EPO oleh sel peritubuler ginjal yang dapat menurunkan *erythropoiesis*. Respon pemberian epinefrin akut dan kronis tidak mempengaruhi kadar hemoglobin dan jumlah eritrosit, karena waktu penelitian kurang lama. Penelitian ini sebaiknya dilanjutkan dengan penelitian untuk melihat usia eritrosit, dengan pemberian marker pada eritrosit, pemeriksaan sumsum tulang dan pemeriksaan hormon (EPO) dan sitokin (IL-6, SCF, IL-11, IL-3, GM-CSF dan IL-9) akibat pengaruh rangsangan epinefrin.

DAFTAR PUSTAKA

- Baumann R, Blass C, Götz R, and Dragon S, 1999. Ontogeny of catecholamine and adenosine receptor-mediated cAMP signaling in embryonic red blood cells: role of cGMP-inhibited phosphodiesterase 3 and hemoglobin. *Blood* 94: 4314-4320.
- Benestad HB, Strem-Gundersen I, Iversen PO, Haug E, and Njå A, 1998. NO neuronal regulation of murine bone marrow function. *Blood* 91: 1280-1287.
- Clark MR, 1988. Senescence of red blood cells: Progress and problems. *Physiol Rev* 68:503-564.
- Dragon S, Offenhäuser N, and Baumann R, 2002. cAMP and in vivo hypoxia induce *tob*, *ifr1*, and *fos* expression in erythroid cells of the chick embryo. *Am J Physiol* 282: R1219-1226.
- Farris EJ, Griffith JQ, 1962. The rat in laboratory investigation. 2nd. New York: Hafner Publishing Co. pp 343, 406-411, 414, 417-419.
- Fisher JW, 1977. Kidney hormones. Vol II. London. Academic press. pp. 387-411, 423-427.
- Gridley DS, Nelson GA, Peters LL, 2003. Genetic models in applied physiology: Selected contribution effects of spaceflight on immunity in the C57BL/6 mouse. II. activation, cytokines, erythrocytes, and platelets. *Am J App Physiol* 94:2095-2103.
- Guyton AC, Hall JE, 2000. Textbook of Medical Physiology, 10th Ed., WB. Saunders Company, Philadelphia London New York St Louis Sydney Toronto, pp. 419-29, 659-90.
- Iversen PO, Nicolaysen G, Benestad HB, 1992. Blood flow to bone marrow development of anemia or polycythemia in the rat. *Blood* 79:594-6.
- Maestroni GJM, 1998. Catecholaminergic regulation of hematopoiesis in mice. *Blood* 92:2971.
- Miyam JA, Broome, Whetton AD, 1998. Neural regulation of bone marrow. *Blood* 92:2971-2927.
- Nikinmann M, 1992. Membrane transport and control of hemoglobin-oxygen affinity and nucleated erythrocytes. *Physiol Rev* 72: 301-321
- Perry SF, Reid SG, Salama A, 1996. The effects of repeated physical stress on the β -adrenergic response of the rainbow trout red blood cell. *J exp.Biol* 199: 549-562.

- Pottinger TG, Brierley I, 1997. A putative cortisol receptor in the rainbow trout erythrocyte: stress prevents starvation-induced increases in specific binding of cortisol. *J exp Biol* 200:2035-2043.
- Szygula Z, 1990. Erythrocytic system and exercise. *Sports med* 10:181-197.
- Weisberg RB, Bruce SE, and Machan JT, 2002. Nonpsychiatric illness among primary care patients with trauma histories and posttraumatic stress disorder. *Psychiatric Services* 53:848-854.
- Weiss RA, and Root WS. Innervation of the vessels of the marrow cavity of certain bones. *Am J Physiol* 197:1255-1257 (abstract).