

Korelasi Hitung Leukosit dan Neutrofil dengan Kadar *Neutrophil Extracellular Traps* (NETs) pada Pasien Keganasan dengan Demam Neutropenia

Phey Liana^{1*}, Veny Larasati², Kemas M Yakub¹, Berliana Agustin³

¹Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia

²Departemen Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia

³Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia

E-mail: pheyliana@yahoo.com

Abstrak

Keganasan adalah penyakit yang ditandai dengan pertumbuhan sel-sel abnormal yang berlebihan dan menyebar ke organ tubuh lain. Demam neutropenia merupakan salah satu komplikasi pada keganasan karena mekanisme dasar penyakit tersebut dan efek samping dari kemoterapi. Leukosit, neutrofil dan *neutrophil extracellular traps* (NETs) berperan penting dalam proses keganasan dan infeksi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi hitung leukosit dan neutrofil dengan kadar *neutrophil extracellular traps* (NETs) pada pasien keganasan dengan demam neutropenia. Penelitian ini adalah penelitian analitik observasional dengan desain *cross sectional*. Pasien keganasan dengan demam neutropenia yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 30 pasien pada bulan Maret-Agustus 2018 di Ruang Perawatan Departemen Kesehatan Anak RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang diambil sebagai sampel dengan teknik *consecutive sampling*. Hitung leukosit dan neutrofil diambil dari data sekunder pasien, dan kadar NETs diukur dengan menggunakan ELISA. Analisis menggunakan uji korelasi *Spearman*, hasil bermakna apabila $p < 0,05$. Hasil penelitian menunjukkan tidak terdapat korelasi signifikan antara hitung leukosit ($p=0,207; r=0,273$) dan neutrofil ($p=0,388; r=189$) dengan kadar *neutrophil extracellular traps* (NETs) pada pasien keganasan dengan demam neutropenia. Tidak terdapat korelasi yang bermakna antara hitung leukosit dan neutrofil dengan kadar *neutrophil extracellular traps* (NETs) pada pasien keganasan dengan demam neutropenia.

Kata kunci: Keganasan, Demam Neutropenia, Hitung Leukosit, Hitung Neutrofil, *Neutrophil Extracellular Traps* (NETs)

Abstract

The correlation between leukocyte and neutrophil counts with neutrophil extracellular traps (NETs) in malignancy patients with neutropenic fever. Cancer or malignancy is a disease characterized by excessive growth of abnormal cells and able to spread to the other body organs. Neutropenic fever is a complication of disease due to basic processes and chemotherapy. Leukocyte counts, neutrophils counts and neutrophil extracellular traps (NETs) play an important role in the process of malignancy and infection. This study aimed to analyze the correlation between leukocyte and neutrophil counts with neutrophil extracellular traps (NETs) in malignancy patients with neutropenic fever. This study is an observational analysis with cross-sectional design. Thirty malignancy patients with neutropenic fever in Pediatric Departement of RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang on March until August 2018 who met the inclusion and exclusion criteria were taken as subjects of this study by using consecutive sampling technique. Leukocyte and neutrophil counts were taken from secondary data of patients and NETs level was measured by ELISA. Spearman correlation analysis was used in this study, the result was significant if ($p < 0,05$). The results of this study shows there was no significant correlation between leukocyte ($p=0,207; r=0,273$) and neutrophil ($p=0,388; r=189$) counts with neutrophil extracellular traps (NETs) in malignancy patients with neutropenic fever. There were no significant correlation between leukocyte and neutrophil counts with neutrophil extracellular traps (NETs) in malignancy patients with neutropenic fever.

Keywords: Malignancy, Neutropenic Fever, Leukocyte Counts, Neutrophil Counts, Neutrophil Extracellular Traps (NETs)

1. Pendahuluan

Kanker atau keganasan adalah istilah umum untuk kelompok besar penyakit yang ditandai dengan pertumbuhan sel-sel abnormal yang berlebihan dan dapat menyebar ke organ tubuh lain.¹ Berdasarkan data *Union for International Cancer Control (UICC)*, sekitar 176.000 anak yang didiagnosis kanker setiap tahunnya, mayoritas berasal dari negara berpenghasilan rendah dan menengah.²

Keganasan dapat mengakibatkan neutropenia karena adanya supresi sumsum tulang. Kondisi neutropenia ini sering terjadi akibat komplikasi dari infiltrasi sel-sel ganas dan efek obat sitostatiska kemoterapi pada sumsum tulang. Demam neutropenia merupakan salah satu penyebab dari tingginya morbiditas dan mortalitas pasien kanker yang mendapatkan terapi baik pada anak-anak maupun dewasa.³

Neutrofil adalah leukosit yang berfungsi sebagai antimikroba dan berperan penting dalam perkembangan dan metastasis kanker. Setelah teraktivasi, neutrofil melepaskan *neutrophil extracellular traps* (NETs), berupa serat yang terdiri dari kromatin dan protein neutrofil.⁴ Fungsi utama NETs adalah menangkap dan membunuh bakteri pada pasien infeksi.⁵ Berdasarkan hasil penelitian Richardson dkk produksi NETs meningkat secara bermakna pada pasien kanker kolorektal jika dibandingkan dengan populasi normal.⁶ Penelitian lain juga membuktikan adanya peningkatan NETs pada tikus dengan *myelogenous leukemia* yang distimulasi neutrofil yang terisolasi serta tikus dengan kanker payudara dan kanker paru-paru.⁷ Salah satu komponen yang terlibat dalam formasi NETs adalah *Citrullinated histone H3* (CitH3). CitH3 berperan penting dalam pelepasan NETs melalui dekondensasi kromatin.⁸

Hingga saat ini, belum diketahui lebih jelas mengenai peranan NETs dalam

perkembangan kanker dengan demam neutropenia dan penelitian mengenai sirkulasi histon NETs pada pasien keganasan masih sedikit. Perkembangan sel kanker dapat menyebabkan perubahan kadar leukosit dan neutrofil dalam darah. Hal ini juga terjadi pada pasien keganasan yang mendapatkan kemoterapi. Perubahan kadar leukosit dan neutrofil ini, diduga dapat mempengaruhi kadar NETs. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui apakah terdapat korelasi hitung leukosit dan neutrofil dengan *neutrophil extracellular traps* (NETs) pada pasien keganasan dengan demam neutropenia.

2. Metode

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan rancangan penelitian *cross sectional* yang dilaksanakan pada bulan Juli sampai Desember 2018. Jenis data yang digunakan adalah data primer dan sekunder. Data sekunder diambil dari hasil penelitian dr. Jayanti Mandasari Nasution, dan data primer dari sisa serum darah pasien yang disimpan pada suhu -80°C kemudian dilakukan pemeriksaan *citrullinated histone H3* (CitH3) menggunakan *ELISA kit sandwich* katalog No. 501620. Pada penelitian ini didapatkan 19 sampel penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Variabel pada penelitian ini adalah hitung leukosit, hitung neutrofil dan kadar *citrullinated histone H3* (CitH3). Data diolah menggunakan uji korelasi *Spearman*.

3. Hasil

Tabel 1 menunjukkan karakteristik umum pasien terdiri dari usia, jenis kelamin, status gizi, lama demam dan diagnosis keganasan. Pada penelitian ini, 14 pasien (73,7%) merupakan pasien laki-laki dan 5 pasien (26,3%) merupakan pasien perempuan. Data ini menunjukkan laki-laki cenderung lebih banyak dibandingkan

perempuan pada pasien keganasan anak dengan demam neutropenia.

Tabel 1. Karakteristik umum pasien

| Karakteristik | n | % |
|-------------------------|---------------|-------|
| Jumlah penderita (n) | 19 | 100% |
| Usia (bulan) (mean, SD) | (99,31±57,21) | |
| Jenis kelamin (n) | | |
| - Laki-laki | 14 | 73,7% |
| - Perempuan | 5 | 26,3% |
| Status Gizi (n) | | |
| - Gizi lebih | 1 | 5,3% |
| - Gizi baik | 14 | 73,7% |
| - Gizi kurang | 3 | 15,8% |
| - Gizi buruk | 1 | 5,3% |
| Lama Demam | | |
| - <24 jam | 7 | 31,8% |
| - 24-36 jam | 2 | 9,1% |
| - 36-72 jam | 13 | 59,1% |
| Diagnosis (n) | | |
| Keganasan Hematologi : | | |
| - ALL | | |
| - AML | 6 | 31,6% |
| Solid Tumor : | 7 | 36,8% |
| - Osteosarkoma | | |
| - NHL | 1 | 5,3% |
| - Disgerminoma | 3 | 15,8% |
| - Limfoma | 1 | 5,3% |
| | 1 | 5,3% |

Pada pasien keganasan dengan demam neutropenia didapatkan rerata usia 99,31±57,21 bulan. Berdasarkan status gizi, pasien keganasan dengan demam neutropenia paling banyak memiliki status gizi baik. Distribusi menurut lama demam, pasien datang dengan lama demam 36 sampai 72 jam lebih banyak dibandingkan dengan lama demam kurang dari 24 jam dan 24 sampai 36 jam. Diagnosis keganasan hematologi didapatkan lebih banyak dibandingkan dengan solid tumor.

Berdasarkan hasil laboratorium, didapatkan nilai hitung leukosit, hitung neutrofil dan kadar *neutrophil extracellular traps* (NETs) tidak berdistribusi normal. Nilai median hitung leukosit pada penelitian ini sebesar 800/mm³ (200 – 5.800). Hitung neutrofil pada penelitian ini didapatkan nilai median sebesar 104/mm³, (4 – 882). Nilai

median kadar NETs pada penelitian ini sebesar 0,89 ng/mL (0,13 – 3,11) (Tabel 2).

Tabel 2. Distribusi Pasien Berdasarkan Hasil Laboratorium

| Hasil Laboratorium | Median (min-max) |
|--|----------------------------------|
| Hitung Leukosit | 800 (200-5.800) /mm ³ |
| Hitung Neutrofil | 104 (4-882) /mm ³ |
| Kadar <i>Neutrophil Extracellular Traps</i> (NETs) | 0,89 (0,13-3,11) ng/mL |

Tabel 3 menunjukkan hasil uji korelasi hitung leukosit dengan kadar *neutrophil extracellular traps* (NETs) pada pasien keganasan dengan demam neutropenia. Hasil analisis korelasi hitung leukosit dengan kadar *neutrophil extracellular traps* (NETs) didapatkan nilai p=0,268 (p>0,05) yang menunjukkan bahwa secara statistik tidak terdapat korelasi yang signifikan antara hitung leukosit dan kadar *neutrophil extracellular traps* (NETs) pada pasien keganasan dengan demam neutropenia. Hasil analisis uji korelasi hitung neutrofil dengan kadar *neutrophil extracellular traps* (NETs) didapatkan nilai p=0,492 (p>0,05) yang menunjukkan bahwa secara statistik tidak terdapat korelasi yang signifikan antara hitung neutrofil dan kadar *neutrophil extracellular traps* (NETs) pada pasien keganasan dengan demam neutropenia.

Tabel 3. Hasil uji korelasi hitung leukosit dan neutrofil dengan kadar *Neutrophil Extracellular Traps* (NETs)

| | Kadar <i>neutrophil extracellular traps</i> (NETs) | |
|------------------|--|-------|
| | r | p |
| Hitung Leukosit | 0,247 | 0,268 |
| Hitung Neutrofil | 0,155 | 0,492 |

Keterangan :

r : koefisien korelasi

Nilai p : uji korelasi *Spearman*

4. Pembahasan

Penelitian ini menggunakan 22 sampel darah dari 19 pasien keganasan dengan demam neutropenia yang dirawat di Departemen Kesehatan Anak pada periode Maret-Agustus 2018. Usia rata-rata pasien keganasan dengan demam neutropenia pada penelitian ini adalah $99,31 \pm 57,21$ bulan. Hasil penelitian yang dilakukan oleh Sulviani tahun 2007 memiliki hasil yang hampir sama, yaitu 99 ± 39 bulan.⁹

Dari 19 pasien, proporsi laki-laki (73,7%) lebih banyak daripada perempuan (26,3%). Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Badr dkk, yang menyebutkan bahwa dari 113 pasien keganasan pada anak dengan demam neutropenia didapatkan 51,3% laki-laki dan 48,7% perempuan.¹⁰ Berdasarkan status gizi pada penelitian ini, didapatkan pasien dengan status gizi baik paling banyak dikarenakan sampel penelitian didiagnosis keganasan belum terlalu lama dari waktu dilakukannya penelitian.

Hasil penelitian mendapatkan diagnosis keganasan hematologi lebih banyak dibandingkan solid tumor dengan diagnosis terbanyak adalah keganasan darah LMA dan LLA. Hasil ini serupa dengan penelitian Hakim dkk, yang menyatakan bahwa pasien dengan diagnosis keganasan hematologi (66%) lebih banyak dibandingkan dengan solid tumor (34%).¹¹ Keganasan hematologi lebih sering menyebabkan demam neutropenia disebabkan karena proses dasar penyakit, adanya keterlibatan dari sumsum tulang dan intensitas terapi yang dibutuhkan lebih tinggi.¹²

Nilai median hitung leukosit sebesar $900/\text{mm}^3$ (200-3.000). Nilai hitung leukosit yang rendah disebabkan karena proses dasar penyakit keganasan hematologi dan efek samping dari kemoterapi pada pasien keganasan anak.¹³ Pada hitung neutrofil didapatkan nilai median sebesar $126/\text{mm}^3$ (0-

882). ANC merupakan faktor risiko dari demam neutropenia. Pada pasien dengan $\text{ANC} \leq 250/\text{mm}^3$ memiliki 1,005 kali lebih tinggi risiko terjadinya demam neutropenia.⁹

Kadar *neutrophil extracellular traps* (NETs) didapatkan nilai sebesar $0,92\text{ng/mL}$ (0,13-3,11). Hal ini berbeda dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Boonedkk., tahun 2015, rerata nilai NETs pada tikus model kanker pankreas sebesar $\pm 20\text{ng/mL}$.¹⁴ Hasil penelitian Mauracher dkk., tahun 2018 didapatkan nilai median CitH3 sebesar 26 ng/mL pada pasien dengan berbagai diagnosis solid tumor pada orang dewasa.¹⁵ Pada penelitian ini, subjek penelitian memiliki hitung leukosit dan neutrofil yang rendah dan sampel penelitian paling banyak dengan diagnosis LMA yang diduga menyebabkan kadar *citrullinated histone H3* (CitH3) rendah. Menurut Luksova dkk, pada pasien remisi AML terdapat granulosit imatur yang berada di dalam darah dan hal ini menandakan bahwa granulosit tersebut belum memiliki kromatin yang matang yang dibutuhkan untuk pelepasan NETs, sehingga neutrofil tidak dapat menjalankan fungsi untuk melepaskan NETs.¹⁶

Kadar *neutrophil extracellular traps* (NETs) dari hasil penelitian cenderung rendah pada demam kurang dari 24 jam, sedangkan pada pasien dengan demam lebih dari 24 jam kadar NETs cenderung lebih tinggi. Pada penelitian yang dilakukan oleh Purhonen dkk., (2015), didapatkan kadar *cell free DNA* (cfDNA) NETs lebih tinggi satu hari setelah onset demam pada pasien keganasan hematologi dengan demam neutropenia.¹⁷ Menurut Meng dkk, kadar NETs tertinggi yang dilepaskan dapat diamati 24 jam setelah *cecal ligation* dan *puncture* (CLP) pada tikus model sepsis.¹⁸ Kadar *neutrophil extracellular traps* (NETs) hanya terdeteksi sedikit pada hari saat terjadinya infeksi pernapasan akut, namun satu hari setelah terjadinya infeksi,

kadar NETs yang ditemukan berlimpah dan mencapai puncaknya.¹⁹

Dari hasil uji korelasi *Spearman*, tidak terdapat korelasi yang signifikan antara hitung leukosit dan neutrofil dengan kadar *neutrophil extracellular traps* (NETs) pada pasien keganasan dengan demam neutropenia.

Penelitian Laridan dkk., pada tahun 2017 menyatakan bahwa tidak ada korelasi antara hitung leukosit dan kadar NETs pada pasien stroke iskemik.²⁰ Menurut penelitian Boone dkk., tidak terdapat korelasi yang signifikan antara hitung leukosit dan neutrofil absolut dengan kadar DNA NETs pada pasien kanker pankreas.¹⁴

Hasil penelitian Purhonen dkk menyatakan bahwa terdapat korelasi yang positif antara kadar *cell free DNA* NETs dengan hitung leukosit pada pasien keganasan darah dengan demam neutropenia menggunakan uji *Spearman*.¹⁷ Menurut penelitian Hamaguchi dkk, yang dilakukan pada pasien infeksi saluran pernapasan, terdapat korelasi yang kuat dengan arah korelasi yang negatif antara hitung leukosit dengan kadar *neutrophil extracellular traps* (NETs).¹⁹ Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan oleh Mauracher dkk, menyatakan bahwa terdapat korelasi antara hitung neutrofil absolut dengan CitH3 ($p=0,0001$) dengan nilai korelasi sebesar 0,14 pada pasien kanker.¹⁵

Pada penelitian ini didapatkan hasil korelasi yang tidak bermakna diduga dikarenakan beberapa hal, seperti jumlah sampel sangat terbatas dan tidak memenuhi jumlah sampel minimal, terdapat perbedaan karakteristik populasi pasien, yaitu diagnosis keganasan pasien yang bermacam-macam dengan keganasan hematologi yang dominan, serta lama demam yang menunjukkan waktu infeksi pada sampel penelitian ini berbeda-beda.

Jenis keganasan yang bermacam-macam dapat mempengaruhi kadar NETs, salah satunya keganasan hematologi seperti LMA. Pada pasien LMA terdapat neutrofil yang imatur sehingga NETs tidak dapat dilepaskan. Menurut Luksova dkk, pada pasien remisi LMA terdapat granulosit imatur yang berada di dalam darah dan hal ini menandakan bahwa granulosit tersebut belum memiliki kromatin yang matang yang dibutuhkan untuk pelepasan NETs. Sel-sel yang belum matang menyebabkan hilangnya fungsi alami sel tersebut untuk melepaskan NETs yang berfungsi untuk menangkap dan membunuh mikroba.¹⁶ Menurut Berger-Achituv, Elhasid dan Gottlieb (2016), aktivitas neutrofil elastase (NE) yang berperan dalam pelepasan NETs menurun signifikan setelah kemoterapi induksi pada pasien AML. Hal ini kemungkinan terjadi akibat ketidakmatangan NE dalam neutrofil yang dikeluarkan sumsum tulang setelah induksi kemoterapi atau penurunan regulasi aktivitas NE oleh faktor seluler yang belum diketahui dan mungkin berkontribusi pada peningkatan infeksi pada populasi yang rentan ini.²²

Kemudian, perbedaan lama demam yang diderita oleh pasien dapat mempengaruhi kadar NETs. Pada penelitian ini, pasien dengan lama demam lebih dari 24 jam didapatkan kadar NETs cenderung lebih tinggi dibandingkan pasien dengan lama demam kurang dari 24 jam. Peneliti tidak mempertimbangkan perbedaan lama demam sehingga diduga mempengaruhi hasil yang tidak bermakna. Penelitian yang dilakukan oleh Purhonen dkk., pada tahun 2015, didapatkan kadar *cell free DNA* (cfDNA) NETs lebih tinggi satu hari setelah onset demam pada pasien keganasan hematologi dengan demam neutropenia.¹⁷ Kemudian menurut Hirose dkk, kadar *neutrophil extracellular traps* (NETs) hanya terdeteksi sedikit pada hari saat terjadinya infeksi pernapasan akut, namun satu hari setelah terjadinya infeksi,

kadar NETs yang ditemukan berlimpah dan mencapai puncaknya.⁸

Keterbatasan dalam penelitian ini adalah jumlah sampel sedikit dan populasi penelitian ini heterogen berkaitan dengan karakteristik keganasan dengan berbagai jenis diagnosis keganasan serta lama demam yang berbeda-beda. Pada penelitian ini, pasien dengan lama demam lebih dari 24 jam didapatkan kadar NETs cenderung lebih tinggi dibandingkan pasien dengan lama demam kurang dari 24 jam. Peneliti tidak mempertimbangkan perbedaan lama demam sehingga diduga mempengaruhi hasil penelitian sehingga tidak bermakna.

5. Kesimpulan

Hitung leukosit pada pasien keganasan dengan demam neutropenia didapatkan nilai sebesar $800/\text{mm}^3$ (200 – 5.800). Hitung neutrofil absolut pada pasien keganasan dengan demam neutropenia didapatkan nilai sebesar $104/\text{mm}^3$ (4 – 882). Kadar *neutrophil extracellular traps* (NETs) pada pasien keganasan dengan demam neutropenia memiliki nilai sebesar 0,89 ng/mL (0,13 – 3,11). Tidak terdapat korelasi yang bermakna antara hitung leukosit dan neutrofil dengan kadar *neutrophil extracellular traps* (NETs) pada pasien keganasan dengan demam neutropenia.

Daftar Pustaka

1. WHO. 2014. Cancer. Available from: www.who.int.
2. Pusat Data dan Informasi Kemenkes RI. Situasi Penyakit Kanker. 2015
3. Gunawan S, Rampengan NH, Mantik MFJ, Rampengan HT. Febrile neutropenia in childhood leukemia: Manado experience 1997 – 2006. Paediatr Indones. 2009;49(6):372–8.
4. Brinkmann V, Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps: Is immunity the second function of chromatin? J Cell Biol. 2012;198(5):773–83.
5. Fuchs TA, Abed U, Goosmann C, Hurwitz R, Schulze I, Wahn V, et al. Novel cell death program leads to neutrophil extracellular traps. J Cell Biol. 2007;176(2):231–41.
6. Richardson JJR, Hendrickse C, Gao-Smith F, Thickett DR. Neutrophil Extracellular Trap Production in Patients with Colorectal Cancer In Vitro. Int J Inflam [Internet]. 2017;2017:1–11. Tersedia pada: <https://www.hindawi.com/journals/iji/2017/4915062/>
7. Demers M, Wagner DD. Neutrophil extracellular traps: A new link to cancer-associated thrombosis and potential implications for tumor progression. Oncoimmunology. 2013;2(2):3–6.
8. Hirose T, Hamaguchi S, Matsumoto N, Irisawa T, Seki M, Tasaki O, et al. Presence of neutrophil extracellular traps and citrullinated histone H3 in the bloodstream of critically ill patients. PLoS One. 2014;9(11):1–9.
9. Sulviani R, Idjradinata P, Raspati H. The Risk Factor for Febrile Neutropenia during Chemotherapy in Children with Malignancy. 2007;47(2):83–7.
10. Badr M, Hassan T, Sakr H, Karam N. Chemotherapy - induced neutropenia among pediatric cancer patients in Egypt: Risks and consequences. 2016;300–6.
11. Hakim H, Flynn PM, Knapp KM, Srivastava DK, Gaur AH. Etiology and Clinical Course of Febrile Neutropenia in Children With Cancer. 2009;31(9):623–9.
12. Vathana N, Thitipolpun S, Buaboonnam J, Phuakpet K. Prevalence Of Pathogens In Pediatric Cancer Patients With Febrile Neutropenia. 2011;151–60.
13. Budiana ING, Febriani M. Febrile

- Neutropenia pada Pasien Pasca-Kemoterapi. *Indones J Cancer*. 2017;11(2):77–82.
14. Boone BA, Schapiro NE, Loughran P, Singhi AD. The Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE) Enhances Autophagy and Neutrophil Extracellular Traps in Pancreatic Cancer. *Cancer Gene Ther*. 2015;22(6)(April):326–34.
 15. Mauracher L, Posch F, Martinod K, Grilz E, Hell L, Brostjan C, et al. Citrullinated histone H3, a biomarker of neutrophil extracellular trap formation, predicts the risk of venous thromboembolism in cancer patients. 2018;16:508–18.
 16. Luká E, Klabusay M, Ond V, Grigoryev S, Ba A, Martina Ř, et al. Biochimica et Biophysica Acta Granulocyte maturation determines ability to release chromatin NETs and loss of DNA damage response; these properties are absent in immature AML granulocytes. 2013;1833:767–79.
 17. Purhonen AK, Juutilainen A, Vänskä M, Lehtikangas M, Lakkisto P, Hämäläinen S, et al. Human plasma cell-free DNA as a predictor of infectious complications of neutropenic fever in hematological patients. *Infect Dis (Auckl)*. 2015;47(4):255–9.
 18. Meng W, Paunel-görgülü A, Flohé S, Hoffmann A, Witte I, Mackenzie C, et al. Depletion of neutrophil extracellular traps in vivo results in hypersusceptibility to polymicrobial sepsis in mice. *Crit care*. 2012;
 19. Hamaguchi S, Hirose T, Matsumoto N, Akeda Y, Irisawa T, Seki M, et al. Neutrophil extracellular traps in bronchial aspirates: a quantitative analysis. 2014;(21390163):1709–18.
 20. Laridan E, Denorme F, Linda D, Francoid O, Andersson T, Deckmyn H, et al. Neutrophil extracellular traps in ischemic stroke thrombi. 2017;
 21. Berger-Achituv S, Elhasid R, Gottlieb Y. Reduced Neutrophil Elastase Activity and Neutrophil Extracellular Traps Formation in Pediatric Acute Myeloid Leukemia but Not in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood*. 2016;(22):128.
 22. Berger-Achituv S, Elhasid R. Reduced Neutrophil Elastase Activity and Neutrophil Extracellular Traps in Pediatric Acute Myeloid Leukemia May Increase the Rate of Infections. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018;40(4):e248–52.