

## Perbedaan Jumlah Neutrofil *Pre* dan *Post* Hemodialisis Pasien Penyakit Ginjal Kronik (PGK) di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung

Fathan Muhi Amrulloh<sup>1</sup>, Intanri Kurniati<sup>2</sup>, Eka Cania<sup>3</sup>, Agustyas Tciptaningrum<sup>2</sup>, Putu Ristyaning Ayu<sup>2</sup>, Dwi Indria Anggaraini<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Mahasiswa, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>2</sup>Bagian Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>3</sup>Bagian Ilmu Kedokteran Komunitas, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>4</sup>Bagian Ilmu Kulit dan Kelamin, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

### Abstrak

Penyakit ginjal kronik (PGK) adalah suatu penyakit yang ditandai dengan adanya kerusakan pada struktur atau fungsi ginjal yang berlangsung  $\geq 3$  bulan dengan atau tanpa disertai penurunan laju filtrasi ginjal (LFG). Penyakit ginjal kronis sudah pada tahap terminal (LFG  $\leq 15$  ml/menit/1,73 m<sup>2</sup>) dibutuhkan tindakan berupa hemodialisis atau transplantasi ginjal. Terapi hemodialisis pada pasien PGK ternyata berdampak pada penurunan respon imun. Penurunan respon imun tersebut ditandai dengan adanya penurunan rerata jumlah neutrofil pada 15 menit pertama saat hemodialisis berlangsung. Pengambilan data pada penelitian ini menggunakan pendekatan *cross-sectional* dan *consecutive sampling* sebagai teknik pengambilan sampelnya. Desain penelitian ini adalah deskriptif-analitik yang melibatkan 36 responden pasien PGK yang menjalani terapi hemodialisis. Pada penelitian ini didapatkan hasil penurunan rerata jumlah neutrofil post hemodialisis sebesar 15 sel/mm<sup>3</sup>. Namun perbedaan rerata jumlah neutrofil tersebut menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna dengan  $p=0,582$  ( $p>0,05$ ). Peneliti menduga perbedaan rerata jumlah neutrofil tersebut tidak bermakna karena pengambilan darah post hemodialisis dilakukan saat 10 menit sebelum hemodialisis selesai. Penurunan rerata kadar neutrofil yang signifikan hanya terjadi saat 15 menit awal hemodialisis berlangsung dan akan kembali normal setelah 30-60 menit selanjutnya. Pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan rerata jumlah neutrofil pre dan post hemodialisis pada pasien penyakit ginjal kronik.

**Kata kunci:** Hemodialisis, Neutrofil, Penyakit ginjal kronik.

## The Differences Levels of Neutrophil Between Pre and Post Hemodialysis Patients with Chronic Kidney Disease (CKD) in Hospital Dr. H. Abdul Moeloek Province of Lampung

### Abstract

Chronic kidney disease (CKD) is a disease characterized by a defect in the structure or function of the kidney that lasted  $\geq 3$  months with or without accompanying decrease in kidney filtration rate (GFR). In the terminal stage of CKD is already at (GFR  $\leq 15$  mL / min / 1.73 m<sup>2</sup>) takes the treatment of hemodialysis or kidney transplantation. Hemodialysis therapy in patients with CKD turns impact on the immune response. The decrease in the immune response is characterized by a decrease in the average levels of neutrophils in the first 15 minutes when hemodialysis lasts. Collecting data in this study using *cross-sectional* approach and *consecutive sampling* as the sample collection technique. This study was a descriptive-analytic involving 36 respondents patient CKD who undergo hemodialysis therapy who have met the inclusion and exclusion criteria. In this study showed a decrease in mean neutrophil levels post hemodialysis of 15 cells / mm<sup>3</sup>. However, differences in mean neutrophil levels pre and post hemodialysis showed a significant difference with  $p = 0.582$  ( $p > 0.05$ ). Researchers speculate that differences in mean neutrophil levels are not significant because post hemodialysis blood sampling done during 10 minutes before hemodialysis is completed. Decrease in mean neutrophil significant levels only occur when beginning hemodialysis lasts 15 minutes and will be back to normal after 30-60 minutes later. There is a not difference between neutrophil level pre and post hemodialysis.

**Keyword:** Chronic kidney disease, Hemodialysis, neutrophil.

**Korespondensi:** Fathan Muhi Amrulloh, alamat Jl. Bhayangkara Gg. Camar No. 64 Rajabasa Raya, HP: 082282041291, e-mail: fathanamrulloh@gmail.com

### Pendahuluan

Menurut data dari Persatuan Nefrologi Indonesia (PERNEFRI) diperkirakan terdapat 70.000 penderita gagal ginjal di Indonesia, angka ini akan terus meningkat sekitar 10% setiap tahunnya. Prevalensi pasien penyakit

ginjal kronis di Provinsi Lampung sebesar 0,3%. Angka tersebut akan terus meningkat seiring bertambahnya usia, yaitu tertinggi pada kelompok usia  $\geq 75$  tahun sebesar 0,6%. Prevalensi pada laki-laki (0,3%) lebih tinggi dari wanita (0,2%), prevalensi pada

masyarakat pedesaan (0,3%), tidak bersekolah (0,4%), wiraswasta, petani/nelayan/buruh (0,3%). (Dinas Kesehatan Republik Indonesia, 2013).<sup>1</sup>

Pada pasien PGK dengan kadar ureum dan kreatinin yang tinggi, selain transplantasi ginjal, tindakan hemodialisis (HD) merupakan cara untuk mempertahankan kelangsungan hidup pasien dengan tujuan menurunkan kadar ureum, kreatinin, dan zat-zat toksik lainnya dalam darah. Hemodialisis merupakan suatu tindakan medis dengan mengalirkan darah ke mesin dialisa lalu selanjutnya kelebihan cairan dan zat sisa metabolisme pada darah akan melewati suatu filter dialisis.<sup>2</sup>

Tindakan hemodialisis pada pasien penyakit ginjal kronik ternyata membawa dampak terjadinya penurunan respon imun. Penurunan sistem imun ini dapat menyebabkan terjadinya penurunan daya tahan tubuh sehingga mempermudah terjadinya infeksi. Terapi dialisis yang berulang juga menyebabkan aktivasi neutrofil dan peningkatan jumlah limfosit *natural killer*. Uremia dan kontak ulang dengan dialiser dianggap sebagai faktor penting yang memicu respon sistem imun berupa inflamasi.<sup>3,4</sup>

Neutrofil adalah salah satu komponen sistem imun alami sebagai lini pertahanan pertama. Sel ini merupakan komponen dari polimorfonuklear (PMN) dan merupakan granulosit yang bersirkulasi. Jumlah neutrofil normal adalah sekitar 40%-70% dalam total angka leukosit. Saat prosedur hemodialisa pada penderita PGK dilakukan, terlihat adanya agregasi neutrofil pada endotel pembuluh darah yang diinduksi oleh aktivasi jalur alternatif komplemen. Pada kondisi uremia, neutrofil pada pasien PGK mengalami penurunan fungsi fagositosisnya.<sup>4,5,6</sup>

Berdasarkan penjelasan diatas peneliti ingin mengetahui perbedaan kadar neutrofil *pre* dan *post* hemodialisis pasien PGK di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

## Metode

Pengambilan data pada penelitian ini menggunakan pendekatan *crosssectional* dan *consecutive sampling* sebagai teknik pengambilan sampelnya. Desain penelitian ini adalah deskriptif-analitik yang melibatkan 36 responden pasien PGK yang menjalani terapi hemodialisis.

## Hasil

Peneliti mengambil 39 sampel darah lengkap *pre* dan *post* hemodialisis yang dimasukan kedalam tabung antikoagulan *ethylene diamine tetra acid* (EDTA) dengan volume setiap tabung sebesar 3ml. Pemeriksaan laboratorium memberikan hasil terhadap 36 sampel darah lengkap dengan sisa 3 sampel mengalami pembekuan sehingga tidak dapat diperiksa kadar neutrofilnya. Meskipun demikian sampel minimal yang telah dihitung dengan rumus desain penelitian analitik data berpasangan yaitu sebanyak 32 sampel sudah terpenuhi, maka peneliti jumlah sampel yang didapatkan telah mencukupi jumlah sampel minimal yang dibutuhkan dalam penelitian ini.

Peneliti menggunakan uji statistik shapiro-wilk sebagai uji normalitas karena banyaknya sampel penelitian sebesar 36 sampel (<50). Setelah dilakukan uji normalitas shapiro-wilk didapatkan hasil sigma *pre* hemodialisis sebesar 0,79 yang menunjukkan data berdistribusi normal ( $\text{sig} > 0,05$ ) sedangkan sigma data *post* hemodialisis menunjukkan data yang tidak berdistribusi normal dengan nilai sigma 0,00 ( $\text{sig} < 0,05$ ).

Peneliti menggunakan analisis univariat dan bivariat untuk menganalisis data penelitian. Hasil nalisis data univariat dapat dilihat pada tabel 1 dan hasil analisis data bivariat dapat dilihat pada tabel 2.

**Tabel 1. Jumlah Neutrofil Pre dan Post Hemodialisis**

| Neutrofil | Min   | Max    | Mean  | Median | SE    |
|-----------|-------|--------|-------|--------|-------|
| Pre-HD    | 1.976 | 8.544  | 4.570 | 4.643  | 2.297 |
| Post-HD   | 1.839 | 11.247 | 4.803 | 4.628  | 2.608 |

Tabel 1 menunjukkan bahwa kadar neutrofil *pre* hemodialisis memiliki nilai minimal sebesar 1976 dan nilai maksimal sebesar 8544 dengan rerata 4.570. Standar

deviasi neutrofil pada *pre* hemodialisis adalah 1378,49082. Kadar neutrofil *post* hemodialisis menunjukkan nilai minimal sebesar 1839 dan nilai maksimal sebesar 11.247 dengan rerata

4.803. Standar deviasi neutrofil post hemodialisis adalah sebesar 1564.88586. Perbedaan rerata kadar neutrofil pre dan post hemodialisis yang telah dijelaskan

pada paragraf sebelumnya menunjukkan bahwa terdapat peningkatan nilai rerata kadar neutrofil pada responden setelah dilakukan hemodialisis sebesar 233 sel/mm<sup>3</sup>.

**Tabel 2. Hasil Uji Wilcoxon Kadar Neutrofil Predan Post Hemodialisis**

| Variabel          | Rerata | P     |
|-------------------|--------|-------|
| Neutrofil pre-HD  | 367    | 0,582 |
| Neutrofil Post-HD |        |       |

Hasil uji *wilcoxon* pada tabel 2 menunjukkan perbedaan rerata kadar neutrofil pre dan post hemodialisis sebesar 367 dengan taraf kepercayaan 80%, namun menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna ( $p > 0,2$ ) antara kadar neutrofil pre dan post hemodialisis. Setelah dilakukan penghitungan menggunakan flow cytometry 5 diff diperoleh rerata kadar neutrofil pre-hemodialisis sebesar 4.570 sel/mm<sup>3</sup> dan post-hemodialisis sebesar 4.803 sel/mm<sup>3</sup>. Hasil ini menunjukkan bahwa rerata kadar neutrofil pre dan post hd pada responden dalam batas normal jika mengacu pada kategori neutropenia (neutrofil < 4000 sel/mm<sup>3</sup>). Hasil penelitian menunjukkan sebanyak 18 responden mengalami peningkatan dan 18 responden mengalami penurunan kadar neutrofil setelah dilakukan hemodialisis. Untuk penurunan kadar neutrofil setelah dilakukan hemodialisis sesuai dengan teori yang telah dikemukakan oleh Pusparini yang menyatakan bahwa hemodialisis menyebabkan terjadinya neutropenia. Sedangkan untuk responden yang mengalami peningkatan neutrofil sesuai dengan teori yang dikemukakan oleh Daugirdas et al, yang menyebutkan bahwa neutrofil setelah hemodialisis akan kembali normal bahkan menjadi lebih tinggi kadarnya dalam sirkulasi dibandingkan sebelum hemodialisis.<sup>7</sup>

Peneliti menggunakan uji statistik *wilcoxon* karena data yang diperoleh tidak berdistribusi normal (*non parametrik*) dengan nilai signifikansi < 0,05 pada uji normalitas *Shapiro-Wilk* untuk data kadar neutrofil post hemodialisis. Pada tabel 2, hasil uji statistik *wilcoxon* menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna ( $p < 0,2$ ). Rerata kadar neutrofil mengalami peningkatan sebesar 233 sel/mm<sup>3</sup> pada post hemodialisis. Hal ini sesuai dengan teori yang dikemukakan oleh Daugirdas et al, yang menyatakan bahwa pada awal hemodialisis memang terjadi

penurunan neutrofil pada sirkulasi darah, namun setelah 30-60 menit dialisis neutrofil akan kembali normal atau bahkan mengalami peningkatan.<sup>7</sup>

### Pembahasan

Penurunan kadar neutrofil pada sirkulasi terjadi akibat adanya sekuestrasi neutrofil pada kapiler pulmonal, sehingga neutrofil pada sirkulasi darah menjadi berkurang kadarnya. Mekanisme sekuestrasi ini masih diperdebatkan, namun teori yang paling banyak dianut untuk menerangkan hal ini adalah neutrofil menempel pada dinding endotel kapiler pulmonar, yang merupakan permukaan pembuluh darah pertama yang mengalami kontak setelah darah meninggalkan dialyzer. Mekanisme ini disebabkan oleh adanya peningkatan ekspresi reseptor CD 11b / CD 18 pada permukaan neutrofil yang ada di dalam sirkulasi.<sup>8</sup>

Neutropenia pada awal hemodialisis semakin berat bila CD 11b / CD 18 semakin banyak. CD 11b / CD 18 makin banyak dihubungkan dengan jenis membran semipermeabel selulosa dan penggunaan ulang dialyzer. Membran semipermeabel tersebut juga mengaktifkan sistem komplemen jalur alternatif yang selanjutnya akan menghasilkan C3a dan C5a. Pada penelitian *in vitro* ternyata C5a meningkatkan jumlah CD 11b / CD 18, selanjutnya peningkatan CD 11b / CD 18 mempengaruhi adhesi neutrofil pada endotel kapiler pulmonal. Penelitian Tabor *et al* menunjukkan adanya hubungan antara derajat neutropenia, peningkatan ekspresi CD 11b / CD 18 dan kadar C5a plasma.<sup>8</sup>

Membran semipermeabel selain mempengaruhi peningkatan aktivitas sistem komplemen dalam tubuh ternyata dapat mempengaruhi neutrofil secara langsung. Interaksi langsung antara neutrofil dan membran selulosa dapat meningkatkan

aktivitas oksidasi neutrofil. Peningkatan oksidasi ini akan menyebabkan meningkatnya sifat adhesi neutrofil pada jaringan. Akibatnya neutrofil mudah untuk menempel pada endotel pembuluh darah khususnya kapiler pulmonal. Penempelan di kapiler pulmonal dipengaruhi karena setelah keluar melalui mesin dialyzer darah pertama kali kontak dengan kapiler pulmonal. Selain karena pertama kali kontak, kapiler pulmonal yang memiliki ruangan sempit menyebabkan neutrofil akan mudah menempel pada permukaan endotelnya. Penempelan neutrofil pada kapiler pulmonal yang terlalu banyak, maka neutrofil yang beredar di sirkulasi akan berkurang jumlahnya.<sup>9,10</sup>

Terjadinya kontak antara darah dengan membran *dialyzer* yang berulang-ulang selama hemodialisis menyebabkan aktivasi sistem komplemen terutama melalui jalur alternatif. Aktivasi sistem komplemen oleh membran *dialyzer* terutama terjadi pada membran kontak antara darah dengan membran dialyzer yang berulang-ulang selama hemodialisis menyebabkan aktivasi sistem komplemen terutama melalui jalur alternatif. Aktivasi sistem komplemen oleh membran dialyzer terutama terjadi pada membran Aktivasi komplemen melalui jalur alternatif ini disebabkan oleh adanya hidrolisis spontan C3 menjadi C3a dan C3b. C3b selanjutnya berikatan dengan faktor B menghasilkan C3 konvertase C3bBb yang dapat memecah C3 menghasilkan C3a dan C3b lainnya. Dua molekul C3b dengan subunit faktor B yaitu Bb akan membentuk C5 konvertase. Enzim ini akan memecah C5 menjadi C5a dan C5b, yang diikuti oleh pengikatan dengan C6 dan C7 sampai akhirnya terbentuk membran attack complex (MAC) yang dapat menyebabkan lisisnya sel target yaitu semua jenis leukosit, eritrosit dan trombosit.<sup>10,11,12</sup>

### Simpulan

Tidak terdapat perbedaan rerata jumlah neutrofil pre dan post hemodialisis pada pasien penyakit ginjal kronik.

### Daftar Pustaka

1. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Laporan hasil riset kesehatan

- dasar (riskesdas) Indonesia tahun 2013. Jakarta: Kementerian Kesehatan; 2013.
2. Pudji R. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Hemodialisis. Edisi ke-5. Jakarta: Interna Publishing; 2009.
  3. Amore A, Coppo R. Immunological basis of inflammation in dialysis. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2005;17(8):16-24.
  4. Pusparini. Perubahan respons imun pada penderita gagal ginjal kronik yang menjalani hemodialisis. *J Kedokteran Trisakti*. 2009;19(3):115-24.
  5. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and molecular immunology. *Cells and tissues of the immune system*. Edisi ke-7. Philadelphia: W B Saunders Company; 2012.
  6. Richard A, Ward, Kenneth R. Hemodialysis with cellulose membranes primes the neutrophil oxidative burst. *Boston: Artificial Organs*. 2005;19(8):801-7.
  7. Daugirdas JT, Greene T, Depner TA, Leypoldt J, Gotch F, Schulman G, et al. *Handbook of dialysis*. Edisi Ke-4. Philadelphia: Lippincott Williams dan Wilkins; 2007.
  8. Tabor B, Geissler B, Odell R, Schmidt B, Blumenstein M, Schindhelm K. Dialysis neutropenia: The role of cytoskeleton. *Kidney Int*. 2008;53(16):783-9.
  9. Baratawidjaja KG, Rengganis I. *Imunologi Dasar*. Edisi Ke-10. Jakarta: Badan Penerbit FKUI; 2012.
  10. Tandi M, Mongan A, Manoppo F. Hubungan Antara Derajat Penyakit Ginjal Kronik Dengan Nilai Agregasi Trombosit. *Jurnal E-Biomedik (eBM)*. 2014;2(2):509-13.
  11. Suwitra K. Penyakit Ginjal Kronik. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadribata MK, Setiati S, penyunting. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi ke-5. Jakarta: Interna Publishing; 2009.
  12. Melorose J, Perroy R, Careas S. *Infeksi Hemodialisis. Statewide Agricultural Land Use Baseline 2015*; 2015.