

Perbedaan Kadar Limfosit *Pre* dan *Post* Hemodialisis Pasien Gagal Ginjal Kronik

Rossadea Atziza¹, Putu Ristyaning Ayu¹, Ade Yonata²

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Penyakit Dalam, RSUD Dr. H. Abdul Muluk

Abstrak

Gagal ginjal kronik adalah suatu kerusakan pada struktur atau fungsi ginjal yang berlangsung ≥ 3 bulan dengan atau tanpa disertai penurunan *glomerular filtration rate* (GFR). Terapi yang digunakan pada pasien gagal ginjal kronik salah satunya adalah hemodialisis. Hemodialisis merupakan metode yang paling umum digunakan untuk menangani keadaan ini. Hemodialisis membersihkan darah melalui suatu filter yang membuang zat sisa serta kelebihan cairan. Hal ini juga bertujuan untuk mengontrol tekanan darah dan menjaga keseimbangan natrium-kalium dalam tubuh. Pada pasien yang menjalani hemodialisis ditemukan adanya gangguan sistem imun yang dapat meningkatkan risiko infeksi sekunder. Gangguan ini ditandai dengan perubahan jumlah dan fungsi limfosit. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui perbedaan rerata kadar limfosit *pre* dan *post* hemodialisis pasien gagal ginjal kronik di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung tahun 2015. Desain penelitian ini adalah deskriptif–analitik komparatif dengan pendekatan *cross-sectional* yang melibatkan 37 responden pasien gagal ginjal kronik yang menjalani hemodialisis. Hasil penelitian menunjukkan bahwa rerata kadar limfosit mengalami penurunan sebesar $298 \pm 350,35413$ setelah pasien menjalani hemodialisis. Berdasarkan hasil tersebut, disimpulkan bahwa terdapat perbedaan rerata kadar limfosit *pre* dan *post* hemodialisis yang bermakna dengan nilai $p = 0,000$ ($p < 0,05$).

Kata kunci: gagal ginjal kronik, hemodialisis, limfosit

Differences of Pre and Post Hemodialysis Lymphocytes Levels in Chronic Renal Failure Patient

Abstract

Chronic renal disease is a structural or functional kidney damage for ≥ 3 months, with or without decreased glomerular filtration rate (GFR). One of therapy used in patient with chronic renal disease is hemodialysis. Hemodialysis is the most common method used to treat advanced and permanent kidney failure. In hemodialysis, blood allowed to flow, a few ounces at a time, through a special filter that removes wastes and extra fluids. Removing the harmful wastes and extra salt and fluids helps control blood pressure and keep the proper balance of chemicals like potassium and sodium in the body. The patient that go through hemodialysis found to have immunity disorder that can increase the risk of secondary infection. This abnormality is characterized by changes in number and function of lymphocyte. The aim of this study is to find out the differences of pre and post hemodialysis lymphocyte levels in chronic renal failure patient at RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Lampung Province 2015. Design of this study are descriptive–comparative analytic with cross-sectional approach involving 37 patients of chronic renal disease undergoing hemodialysis. The result showed that the mean level of lymphocytes decreased by $298 \pm 350,35413$ after having a hemodialysis treatment. Based on these result, it was concluded that there is a significant differences of pre and post hemodialysis lymphocyte levels with p value = $0,000$ ($p < 0,05$).

Keywords: chronic renal disease, hemodialysis, lymphocyte

Korespondensi: Rossadea Atziza, S.Ked, alamat Jln. Pagar Alam Gg. Cempaka No. 11, HP 081280325039, email rossadea@gmail.com

Pendahuluan

Chronic kidney disease (CKD) adalah suatu kerusakan pada struktur atau fungsi ginjal yang berlangsung ≥ 3 bulan dengan atau tanpa disertai penurunan *glomerular filtration rate* (GFR). Penyakit ini dapat pula diartikan sebagai suatu keadaan dimana $GFR < 60$ mL/menit/1,73 m² selama ≥ 3 bulan dengan atau tanpa kerusakan ginjal. Berdasarkan nilai GFR, CKD dibagi menjadi 5 stadium. Pada stadium akhir, *end-stage renal*

disease (ESRD), GFR pasien < 15 mL/menit/1,73m² dan memerlukan penanganan berupa *renal replacement therapy* (RRT).¹

Hemodialisis merupakan metode yang paling umum digunakan untuk menangani keadaan ini. Hemodialisis membersihkan darah melalui suatu filter yang membuang zat sisa serta kelebihan cairan. Hal ini juga bertujuan untuk mengontrol tekanan darah dan menjaga keseimbangan natrium-kalium dalam tubuh.²

Prevalensi CKD di Indonesia tahun 2013 berdasarkan diagnosis dokter adalah 0,2 %. Sedangkan di provinsi Lampung, prevalensinya sebesar 0,3 %.³ *Chronic Kidney Disease* merupakan suatu masalah kesehatan yang mendunia yang menunjukkan angka kejadian, mortalitas dan juga morbiditas yang terus meningkat.¹

Terkait dengan peningkatan prevalensi dan hubungannya dengan imunodefisiensi, ESRD merupakan suatu masalah kesehatan yang serius.⁴ Beberapa penelitian menyatakan bahwa inflamasi kronis bertanggungjawab atas tingginya angka mortalitas dan morbiditas pada pasien yang menjalani dialisis.⁵ Penurunan fungsi ginjal pada uremia meningkatkan risiko terjadinya infeksi dan beberapa abnormalitas pada sistem imun. Terapi dialisis yang berulang juga menyebabkan aktivasi leukosit dan produksi sitokin.⁶ Uremia dan kontak ulang dengan dialiser dianggap sebagai faktor penting yang memicu respon sistem imun berupa inflamasi.⁵

Limfosit yang terdiri dari limfosit B dan T merupakan sel yang memiliki peran utama dalam sistem imun spesifik. Sel T berperan dalam imunitas selular dan sel B berperan dalam imunitas humoral. Apabila terjadi defisiensi ataupun disfungsi limfosit, maka kekebalan tubuh seseorang akan terganggu. Akibatnya, tubuh menjadi lebih rentan terhadap infeksi.⁷

Pada pasien ESRD ditemukan jumlah netrofil, limfosit B dan T yang rendah serta terdapat peningkatan apoptosis limfosit B dan T. Hal ini merupakan mekanisme utama kerusakan atau gangguan pada sistem imun.⁴ Jumlah leukosit pada pasien yang menjalani dialisis normal, tetapi terdapat limfopenia relatif.⁵ Penelitian ini dilakukan pada pasien ESRD yang menjalani hemodialisis di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung tahun 2015.

Metode

Penelitian dilakukan di ruang Hemodialisis RSUD DR. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung pada bulan September-Oktober 2015 dengan desain *cross-sectional*. Besar sampel yang digunakan adalah 40 orang (total 37 yang dianalisis, 3 sampel *drop-out*). Pengambilan sampel dilakukan secara *consecutive sampling*. Besar sampel yang digunakan adalah 40 orang. Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah:

1. Pasien ESRD yang menjalani hemodialisis di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung
2. Bersedia menjadi responden penelitian dengan menandatangani *informed-consent*

Kriteria eksklusi adalah:

1. Pasien mengidap HIV / AIDS
2. Pasien mengidap penyakit limfadenopati
3. Pasien mengonsumsi obat imunosupresan, imunomodulator, atau anti-inflamasi
4. Pasien mengalami infeksi viral akut seperti *common cold*, cacar

Sampel darah responden diambil sebanyak 3 cc melalui selang yang terhubung dari badan ke dialiser. Pengambilan sampel darah dilakukan sebanyak 2 kali yaitu sesaat sebelum hemodialisis dimulai, dan saat hemodialisis telah selesai. Kemudian sampel darah dikirim ke laboratorium patologi klinik untuk diperiksa kadar limfositnya

Hasil

Responden dalam penelitian ini merupakan pasien gagal ginjal kronik yang menjalani hemodialisis di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung tahun 2015. Jumlah responden yang ikut serta adalah sebanyak 37 responden, disajikan dalam tabel 1.

Tabel 1. Distribusi Frekuensi Jenis Kelamin

Jenis Kelamin	N	%
Laki – laki	20	54,1
Perempuan	17	45,9
Jumlah	37	100

Data distribusi frekuensi jenis kelamin responden penelitian

Berdasarkan distribusi frekuensi jenis kelamin pada tabel 1, dapat dilihat bahwa responden laki-laki sebanyak 20 orang (54,1 %) dan responden perempuan sebanyak 17 orang (45,9 %). Angka ini

menunjukkan bahwa jumlah responden laki-laki lebih banyak dibandingkan dengan responden perempuan. Hasil pemeriksaan kadar limfosit pre dan post hemodialisis disajikan dalam tabel 2.

Tabel 2. Kadar Limfosit Pre dan Post Hemodialisis

Limfosit	Min.	Maks.	Rerata	SD
<i>Pre</i> -HD	649	3485	1696	729,11733
<i>Post</i> -HD	559	2838	1397	545,23921

Data statistik kadar limfosit responden pre dan post hemodialisis. Terdiri dari nilai minimal, maksimal, rerata dan standar deviasi.

Pada tabel 2 disebutkan bahwa kadar limfosit *pre* hemodialisis memiliki nilai minimal sebesar 649 dan nilai maksimal sebesar 3485 dengan rerata 1696. Standar deviasi limfosit *pre* hemodialisis yaitu sebesar 729,11733. Sedangkan hasil kadar limfosit *post* hemodialisis menunjukkan angka 559 sebagai nilai minimal dan 2838 sebagai nilai maksimal dengan rerata sebesar 1397. Standar deviasi limfosit *post* hemodialisis adalah sebesar 545,23921.

Perbedaan rerata kadar limfosit *pre* dan *post* hemodialisis yang telah dipaparkan pada paragraf sebelumnya menunjukkan bahwa terdapat penurunan nilai kadar limfosit responden setelah dilakukan hemodialisis. Uji bivariat juga dilakukan pada pengolahan data ini. Uji bivariat yang dilakukan yaitu menggunakan *T-paired samples* yang disajikan dalam tabel 3.

Tabel 3. Hasil Uji T-Paired Samples Kadar Limfosit Pre dan Post Hemodialisis

Variabel	Rerata	X ₁ -X ₂	p
Limfosit <i>pre</i> -HD – limfosit <i>post</i> -HD	298	182 – 415	0,000

Hasil uji bivariat menunjukkan perbedaan yang bermakna antara nilai limfosit pre dan post hemodialisis

Hasil uji *T-paired – samples* pada tabel 3 menunjukkan perbedaan rerata kadar limfosit *pre* dan *post* hemodialisis sebesar 298 dengan interval perbedaan dalam taraf kepercayaan 95% antara 182 – 415. Hasil ini menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$) antara kadar limfosit *pre* dan *post* hemodialisis.

Pembahasan

Penelitian dilakukan terhadap 37 pasien gagal ginjal kronik yang menjalani hemodialisis di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek tahun 2015.

Pengambilan sampel darah dilakukan sebanyak dua kali yaitu sebelum dan sesudah terapi hemodialisis guna mengetahui perbedaan kadar limfosit pasien. Berdasarkan hasil penelitian, didapatkan rerata kadar limfosit *pre*-hemodialisis sebesar 1696 dan *post* hemodialisis sebesar 1397. Angka ini menunjukkan bahwa rerata kadar limfosit pasien masih dalam rentang normal dan tidak termasuk dalam kategori limfopenia (< 1000 sel/mm³). Namun diantara 37 responden yang diperiksa, terdapat 31 responden (83,78%) yang mengalami penurunan kadar limfosit *post*

hemodialisis. Hal ini sesuai dengan teori yang disampaikan oleh Dalrymple dan Go bahwa pada pasien ESRD terjadi gangguan pada fungsi limfosit yang berpengaruh terhadap daya tahan tubuh.⁸

Pada tabel 3, hasil uji *T paired-samples* menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) antara kadar limfosit *pre* dan *post* hemodialisis. Kadar limfosit *post* hemodialisis mengalami penurunan rerata sebesar 298 dibandingkan dengan kadar limfosit *pre* hemodialisis. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyebutkan bahwa proses hemodialisis berperan terhadap terjadinya apoptosis limfosit.⁵ Penurunan kadar limfosit *post* hemodialisis ini juga dibahas dalam penelitian yang dilakukan oleh Pernice dkk. Dalam penelitian tersebut dinyatakan bahwa terjadi peningkatan apoptosis limfosit *post* hemodialisis dengan kadar terendah *total circulating lymphocyte* sebesar 997 ± 854 24 jam setelah proses hemodialisis berakhir.⁹

Darah yang berkontak dengan permukaan membran dialiser selama proses hemodialisis menghasilkan suatu respon kompleks dan berhubungan dengan penurunan sistem imun. Kontak dengan membran dialiser mengaktifkan sistem komplemen terutama melalui jalur alternatif. Terjadi hidrolisis spontan C3 menjadi C3a dan C3b. Kemudian C3b akan berikatan dengan faktor B membentuk C3 konvertase C3bBb. C3bBb ini lalu kembali mengubah C3 menjadi C3a dan C3b lainnya. Dua molekul C3b berikatan dengan subunit B yaitu Bb membentuk C5 konvertase yang kemudian mengubah C5 menjadi C5a dan C5b yang selanjutnya berikatan dengan C6 dan C7 membentuk *membran attack complex* (MAC). MAC ini yang pada akhirnya dapat menyebabkan lisis sel target yaitu seluruh jenis leukosit, eritrosit, dan trombosit.¹⁰

Studi eksperimental menyatakan bahwa defek pada pasien yang menjalani hemodialisis terjadi pada sel limfosit T dan juga terhadap mekanisme kostimulasi APC. Ekspresi dari molekul kostimulasi, seperti B7-2 (CD86) yang berikatan dengan CD28 pada sel T, secara signifikan mengalami penurunan. Penurunan ekspresi B7-2 ini juga menyebabkan terjadinya penurunan sintesis IL-2.⁵

Sel T CD4⁺ dapat berdiferensiasi menjadi Th1 dan Th2. Th1 memproduksi IFN- γ dan juga sebagai efektor dalam imunitas selular, sedangkan Th2 sebagian besar mensekresi IL-4, mempromosikan fungsi sel B. Pada keadaan uremia, terjadi penurunan populasi kedua sel Th akibat defek sintesis IL-2.⁵

Prosedur hemodialisis berulang yang dijalani pasien ESRD mempengaruhi fenotip limfosit CD4⁺. Perubahan fenotip limfosit CD4⁺ yang terjadi ini menyebabkan perubahan parameter proliferasi limfosit tersebut. Pasien hemodialisis menunjukkan persentase proliferasi CD4⁺ CD28⁺ yang lebih rendah dibandingkan dengan pasien *pre*-dialisis dan kelompok kontrol yang sehat. Siklus sel limfosit CD4⁺ CD28⁺ pada pasien hemodialisis mengalami pemanjangan durasi fase G0 $\rightarrow$ G1. Terdapat hubungan yang erat antara ekspresi molekul kostimulasi CD28 pada limfosit T CD4⁺ dengan waktu yang dibutuhkan untuk merespon suatu stimulasi.¹¹

Keadaan uremia pada pasien ini juga merupakan salah satu faktor yang menyebabkan penurunan imunitas. Pada uremia ditemukan peptida yang mirip dengan *ubiquitin* yang menghambat kemotaksis neutrofil dan menghambat pengikatan sel *polimorfonuclear* (PMN) dengan molekul C5a sehingga terjadi penurunan fungsi sistem imun.¹⁰

Laporan *United States Renal Data System* tahun 2014 menunjukkan bahwa terjadi peningkatan morbiditas pasien ESRD yang menjalani rawat inap akibat infeksi. Antara tahun 1993 sampai 2012 terjadi peningkatan angka rawat inap akibat infeksi sebesar 34 % pada pasien hemodialisis. Uremia dan kontak ulang dengan dialiser dianggap sebagai faktor penting yang mempengaruhi respon sistem imun yang juga turut berperan dalam proses inflamasi yang terjadi.⁵

Kesimpulan

Dari penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan rerata kadar limfosit *pre* dan *post* hemodialisis yang bermakna pada pasien ESRD.

Daftar Pustaka

1. NKF, K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification [internet]. National Kidney Foundation;2002 [disitasi tanggal 16 Agustus 2015]. Tersedia dari <http://doi.org/10.1634/theoncologist.2011-S2-45>.
2. NIDDK, treatment methods for kidney failure: hemodialysis [internet]. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease; 2006 [disitasi tanggal 19 Agustus 2015]. Tersedia dari http://www.niddk.nih.gov/health-information/health-topics/kidney-disease/hemodialysis/Documents/hemodialysis_508.pdf.
3. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan RI, laporan hasil riset kesehatan dasar (riskesdas) Indonesia tahun 2013 [internet]. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan RI; 2013 [disitasi tanggal 19 Agustus 2015]. Tersedia dari <http://www.depkes.go.id/resources/download/general/Hasil%20Riskesdas%202013.pdf>
4. Saad K, Elsyah KI, Zahran AM, Sobhy KM. Lymphocyte population and apoptosis of peripheral blood B and T lymphocytes in children with end stage renal disease. *Ren Fail*. 2014; 36(4):502-7.
5. Amore A, Coppo R. Immunological basis of inflammation in dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2002; 17:16-24.
6. Tbahriti HF, Meknassi D, Moussaoui R, Messaoudi A, Zemour L, Kaddous A, Dkk. Inflammatory status in renal failure: the role of homocysteinemia and proinflammatory cytokines. *World J Nephrol*. 2013; 2(2):31-7.
7. Baratawidjaja KG, Rengganis I. *Imunologi dasar*. Edisi ke-10. Jakarta: Badan Penerbit FKUI; 2012.
8. Dalrymple LS, Go AS. Epidemiology of acute infections among patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3(5):1487-93.
9. Pernice F, Floccari F, Nostro L, Caccamo C, Belghity N, Mantuano S, Dkk. Oxidative stress, sister chromatid exchanges and apoptosis in the pathogenesis of lymphocytopenia in ESRD patients. *J Nephrol*. 2006; 19(5):613-20.
10. Pusparini. Perubahan respon imun pada penderita gagal ginjal kronik yang menjalani hemodialisis. *J Kedokteran Trisakti*. 2000; 19(3), 115-24.
11. Lisowska KA, Dbska-Ślizień A, Jasiulewicz A, Bryl E, Witkowski JM. Influence of hemodialysis on circulating CD4^{low}CD25^{high} regulatory T cells in end-stage renal disease patients. *Inflamm Res*. 2014; 63(2):99-103.