

Perubahan Konsentrasi Interleukin-6, *C-Reactive Protein* dan *Soluble Vascular Cell Adhesion Molecule-1* Pada Pasien Hemodialisis dengan Dialiser Proses Ulang

Change of Interleukin-6, C-Reactive Protein and Soluble Vascular Cell Adhesion Molecule-1 Concentrations in Hemodialysis Patients with Reprocessed Dialyzer

Pringgogidgo Nugroho¹, Aida Lydia¹, Marulam MP Panggabean², Endang Susalit¹

¹Divisi Ginjal Hipertensi, Departemen Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

²Divisi Kardiologi, Departemen Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Korespondensi:

Pringgogidgo Nugroho, Divisi Ginjal Hipertensi, Departemen Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo, Jln. Pangeran Diponegoro 71, Jakarta 10430, Indonesia. email: pringgogidgon@yahoo.com

ABSTRAK

Pendahuluan. Penyakit kardiovaskular merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada pasien hemodialisis (HD). Faktor risiko kardiovaskular non-tradisional yang berperan salah satunya adalah inflamasi. Penggunaan dialiser proses ulang (DPU) dilaporkan menimbulkan reaksi inflamasi yang lebih ringan dibandingkan dengan dialiser baru, tetapi belum ada data pada membran selulosa diasetat.

Metode. Dua puluh pasien HD diikutsertakan pada penelitian dengan desain *pre and post* untuk mengetahui perubahan konsentrasi interleukin 6 (IL-6), *C-reactive protein* (CRP) dan *soluble vascular cell adhesion molecule-1* (sVCAM-1) pasca-HD pada penggunaan DPU ke-0, ke-5, dan ke-10. Subjek penelitian adalah pasien HD kronik >3 bulan dengan membran dialiser selulosa diasetat yang diproses ulang menggunakan mesin, cairan campuran asam perasetat dan hidrogen peroksida. *Urea Reduction Ratio* (URR) dan *delivered Kt/V* dinilai pada DPU ke 0, 5 dan 10.

Hasil. Konsentrasi CRP selama penelitian menurun. Median konsentrasi CRP saat DPU ke-0 adalah 3,55 mg/L, saat DPU ke-5 adalah 2,97 mg/L dan saat DPU ke-10 adalah 2,92 mg/L, dengan $p=0,074$. Median konsentrasi IL-6 pada DPU ke-0 adalah 9,05 pg/ml, pada DPU ke-5 adalah 10,64 pg/ml dan pada DPU ke-10 adalah 8,51 pg/ml, dengan $p=0,316$. Rerata konsentrasi sVCAM-1 saat DPU ke-0 adalah 3078 ± 786 ng/ml, saat DPU ke-5 adalah 3260 ± 836 ng/ml, saat DPU ke-10 adalah 3154 ± 631 , dengan $p=0,746$. Selama penggunaan DPU hingga 10 kali tidak didapatkan perubahan adekuasi HD yang dinilai dengan URR dan Kt/V.

Simpulan. Pada penggunaan DPU hingga proses ulang ke-10 tidak didapatkan peningkatan respons inflamasi yang bermakna, bahkan didapatkan penurunan konsentrasi CRP walaupun secara statistik tidak bermakna.

Kata Kunci: CRP, DPU, hemodialisis, IL-6, inflamasi, sVCAM-1

ABSTRACT

Introduction. Cardiovascular disease is a major cause of morbidity and mortality in hemodialysis patients. In addition to traditional cardiovascular risk factors, non-traditional cardiovascular risk factors such as inflammation were also involved. Reprocessed dialyzer has been showed to induce less inflammation than new dialyzer, but data in diacetate cellulose membrane have not been presented.

Methods. Twenty hemodialysis (HD) patients were enrolled. Pre and post study design was conducted to know post dialysis concentration changes of interleukin 6 (IL-6), *C-reactive protein* (CRP) and *soluble vascular cell adhesion molecule-1* (sVCAM-1) at reuse 0, 5 and 10. Patients were recruited if medically stable, on maintenance HD >3 months, using reprocessed diacetate cellulose membrane by automated machine with mixture of periacetic acid and hydrogen peroxide solution. *Urea reduction ratio* (URR) and *delivered dialysis dose* were used to evaluate dialysis adequacy at reuse 0, 5, and 10.

Results. CRP concentration was decreased. Median concentration of CRP at reuse 0, 5 and 10 were 3.55 mg/L, 2.97 mg/L and 2.92 mg/L, $p=0.074$. There were no significant changes of IL-6 concentration. Median concentration of IL-6 at reuse 0, 5, and 10 were 9.05 pg/ml, 10.64 pg/ml and 8.51 pg/ml, $p=0.316$. Concentration of sVCAM-1 was not changed significantly, with mean sVCAM-1 concentration 3078 ± 786 ng/ml, 3260 ± 836 ng/ml and 3154 ± 631 ng/ml at reuse 0, 5 and 10, $p=0.746$. During use of reprocessed dialyzer through 10 times, there were no significant changes of hemodialysis adequacy using URR and Kt/V.

Conclusions. The use of reprocessed dialyzer through 10 times showed no significant increase in inflammatory responses. CRP concentration was decreased, although statistically not significant.

Keywords: CRP, hemodialysis, IL-6, inflammation, reprocessed dialyzer, sVCAM-1

PENDAHULUAN

Penyakit kardiovaskular merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada pasien-pasien penyakit ginjal kronik yang menjalani terapi pengganti ginjal. Cheung, dkk.¹ yang melakukan subanalisis mengenai penyakit jantung dari *Hemodialysis (HEMO) study* pada tahun 2004 melaporkan bahwa 80% dari 1.846 pasien hemodialisis kronik menderita penyakit jantung. Pada penelitian tersebut didapatkan 1.685 rawat inap karena penyakit jantung dengan penyebab angina dan infark miokard akut sebesar 42,7% dan didapatkan 39,4% kematian akibat penyakit jantung dengan 61,5% disebabkan oleh penyakit jantung iskemik. Kebanyakan pasien dialisis mempunyai lebih dari satu faktor risiko kardiovaskular.² Namun demikian, hal ini belum dapat menjelaskan secara menyeluruh terkait tingginya kejadian kardiovaskular pada pasien HD, sehingga diduga terdapat faktor-faktor lain yang berperan, salah satunya adalah inflamasi.²

Aterosklerosis dengan segala manifestasinya saat ini terbukti sebagai penyakit inflamasi kronik.³ Inflamasi kronik, yang ditunjukkan dengan meningkatnya konsentrasi sitokin proinflamasi atau protein fase akut, seperti *C-reactive protein (CRP)*, dilaporkan tinggi pada pasien-pasien HD (30-65%).^{4,5} Sampai saat ini, penyebab dari inflamasi pada pasien dengan penyakit ginjal kronik belum diketahui dengan pasti. Beberapa hipotesis penyebabnya antara lain perubahan sistem imun dan pertahanan tubuh yang berhubungan dengan dialisis, tipe membran dialisis dan prosedur HD sendiri.⁶ Selain itu, pada pasien-pasien dialisis dilaporkan bahwa meningkatnya konsentrasi faktor-faktor respons inflamasi tersebut berhubungan dengan morbiditas dan mortalitas.⁷ Korevaar, dkk.⁶ melaporkan adanya peningkatan konsentrasi CRP setelah satu sesi dialisis dan hal ini berhubungan dengan risiko kematian yang lebih tinggi. Beberapa kelompok lain telah melaporkan bahwa peningkatan CRP merupakan faktor risiko yang kuat untuk kematian, kematian karena kardiovaskuler dan rawat inap pada pasien HD.^{8,9}

Selain inflamasi, disfungsi endotel yang

merupakan keadaan *continuum* merupakan mekanisme yang mendasari kejadian kardiovaskular. Salah satu perubahan yang terjadi pada keadaan tersebut adalah aktivasi endotel yang ditandai dengan meningkatnya ekspresi *adhesion molecule* pada permukaan sel disertai peningkatan *soluble adhesion molecule* pada sirkulasi darah. Peningkatan *soluble adhesion molecule* telah dilaporkan pada penyakit ginjal kronik baik pada terapi konservatif maupun HD.^{10,11} Sedangkan, Papayianni, dkk.¹² melaporkan tidak terdapat perbedaan konsentrasi *soluble adhesion molecule (intercellular adhesion molecule-1/ICAM-1, vascular cell adhesion molecule-1/VCAM-1, dan monocyte chemoattractant protein-1/MCP-1)* antara dialisis menggunakan membran selulosa atau *polysulfone* yang lebih biokompatibel. Namun, penelitian tersebut melaporkan adanya hubungan antara konsentrasi *soluble adhesion molecule* dan konsentrasi CRP.

Sejak dilaporkan pertama kali pada tahun 1964, dialiser proses ulang telah banyak digunakan di beberapa negara. Laporan dari Amerika Serikat tahun 2000 menunjukkan sebanyak 80% unit dialisis menggunakan dialiser proses ulang.¹³ Sementara itu, di unit dialisis Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM) Jakarta, didapatkan 96% pasien dialisis menggunakan dialiser proses ulang.

Pada awalnya dialiser proses ulang digunakan untuk menekan biaya, tetapi kemudian didapatkan bahwa penggunaan dialiser proses ulang memberikan beberapa keuntungan klinis antara lain menjadikan membran lebih biokompatibel.¹⁴ Pada awal tahun 90-an, beberapa studi melaporkan adanya peningkatan kematian pada pasien yang menggunakan dialiser proses ulang. Hal ini diduga disebabkan adanya pirogen yang terperangkap yang berasal dari air yang digunakan saat proses ulang atau cairan proses ulang itu sendiri.^{15,16} Penelitian lain yang ditujukan untuk menjawab kontroversi ini mendapatkan hasil yang sebaliknya, yaitu dialiser proses ulang menginduksi produksi sitokin lebih sedikit dibanding dengan dialiser baru.¹⁴ Penelitian-penelitian terakhir juga

menunjang hasil tersebut. Qian, dkk¹⁷ pada tahun 1997, melaporkan pada penggunaan dialiser proses ulang didapatkan penurunan interleukin-1 β (IL-1 β), *tumor necrosis factor- α* (TNF- α) dan interleukin-6 (IL-6) memakai membran dialiser *cuprophane*, *polymethylmetacrylate* dan *polysulfone*. Penelitian Teehan, dkk.¹⁸ pada tahun 2004, mendapatkan penurunan konsentrasi CRP tanpa penurunan konsentrasi IL-6 dan *serum amyloid A* (SAA) pada penggunaan dialiser proses ulang dengan memakai membran dialiser *polysulfone* yang diikuti sampai proses ulang ke-15. Namun, berdasarkan studi literatur oleh peneliti, belum pernah dilakukan studi untuk mengetahui konsentrasi IL-6, CRP dan *soluble vascular cell adhesion molecule-1* (SVCAM-1) pada HD memakai dialiser proses ulang khususnya dengan membran selulosa diasetat.

METODE

Penelitian ini merupakan studi kuasi eksperimental dengan rancangan *self controlled study (pre and post)* pada pasien HD kronik di unit hemodialisis RSCM Jakarta. Pasien HD usia 18-60 tahun, telah menjalani HD >3 bulan, HD dilakukan 2x/minggu dengan lama HD 5 jam diikutsertakan pada penelitian. Kriteria eksklusi sampel yaitu: 1) pasien yang mengalami komplikasi akut HD yang menyebabkan HD dihentikan; 2) pasien yang mendapatkan pengobatan kortikosteroid, penghambat *angiotensin converting enzyme* (ACE), aspirin dan statin yang dimulai saat mengikuti penelitian; 3) pasien yang mengalami infeksi akut berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan penunjang saat mengikuti penelitian; dan 4) pasien dengan penyakit autoimun yang aktif, keganasan dan sindrom koroner akut.

Teknik pengambilan sampel adalah *consecutive sampling*. Pada subjek penelitian yang memenuhi kriteria seleksi dan secara sukarela bersedia berpartisipasi, dilakukan penjelasan penelitian dan menandatangani surat persetujuan penelitian, anamnesis, pemeriksaan fisik dan pengambilan data sesuai kuesioner oleh peneliti. Peneliti kemudian melakukan dan mengumpulkan data pemeriksaan laboratorium pada penggunaan dialiser proses ulang ke-0 pra dan pasca HD dan pada penggunaan dialiser proses ulang ke-5 dan ke-10 pra dan pasca HD. Selama menjalani penelitian, dicatat resep HD yang dilakukan dan komplikasi akut yang terjadi selama HD. Proses pengambilan sampel dilakukan di Unit HD Divisi Ginjal Hipertensi Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia (FKUI)/RSCM.

Sampel darah diperiksa di laboratorium Prodia. Konsentrasi IL-6 diukur dengan metode enzim *immunoassay*

dengan satuan pg/mL. Konsentrasi CRP diperiksa dengan metode *high-sensitivity-CRP immunonephelometry Dade-Behring* dengan satuan mg/L. Konsentrasi sVCAM-1 diukur dengan metode enzim *immunoassay* dengan satuan ng/mL.

Hemodialisis kronik memakai dialiser proses ulang, HD rutin 2x seminggu, 5 jam/kali dengan menggunakan dialiser yang sama yang diproses ulang berturut-turut. Dialiser yang dipakai adalah dialiser merek dan tipe yang sama (Nipro® FB-130T) untuk setiap subjek, yaitu dengan membran selulosa diasetat, diproses menggunakan cairan Renalin® (larutan asam perasetat 4%, dan hidrogen peroksida 20%) dan mesin *reprocessing* Renatron®.

Data penelitian dicatat pada formulir penelitian yang telah diuji coba. Data yang telah diklarifikasi keabsahannya diolah dan disusun dalam bentuk tabel distribusi sesuai tujuan penelitian menggunakan piranti lunak SPSS versi 13.0. Perbedaan antara beberapa variabel pada kelompok berpasangan dianalisis dengan uji Friedman atau uji ANOVA sesuai karakteristik data. Perbedaan antara 2 variabel pada kelompok berpasangan dilakukan uji Wilcoxon atau uji t sesuai karakteristik data. Perbedaan antara 2 variabel pada kelompok tidak berpasangan dilakukan uji *Mann-Whitney* atau uji t sesuai karakteristik data. Batas kemaknaan pada penelitian ini adalah sebesar 5%. Penelitian ini telah mendapat keterangan lolos kaji etik dari Panitia Tetap Etik Penelitian Kedokteran FKUI.

HASIL

Pada penelitian ini, diikutsertakan 20 pasien yang menjalani hemodialisis kronik di unit hemodialisis RSCM dengan menggunakan dialiser proses ulang yang memenuhi kriteria pemilihan subjek penelitian. Pada penelitian ini, subjek penelitian terdiri dari 10 laki-laki dan 10 perempuan, dengan rerata usia 48 tahun. Subjek penelitian telah menjalani hemodialisis kronik dengan lama antara 7 hingga 268 bulan dengan median 56,50 bulan dan kebanyakan menggunakan akses vaskuler Cimino (hanya 2 subjek yang menggunakan akses vaskuler femoral). Penyebab penyakit ginjal tahap akhir terbanyak adalah glomerulonefritis, diikuti hipertensi, diabetes dan obstruksi-infeksi secara berurutan. Rerata Indeks Massa Tubuh (IMT) pada subjek penelitian adalah 22,5, sedangkan rerata tekanan darah sistolik dan diastolik yaitu 139 mmHg dan 83 mmHg. Bersihan kreatinin pada subjek penelitian yang dihitung menggunakan rumus Cockcroft-Gault didapatkan rerata 5,26 ml/mnt. Subjek penelitian mempunyai rerata hemoglobin 7,98 g/dL dan rerata Albumin 3,75 mg/dL. Karakteristik subjek penelitian selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik subjek	
Jenis Kelamin n,(%)	
Laki-laki	10,(50)
Perempuan	10,(50)
Usia (tahun)	48 ± 9
Lamanya HD (bulan)	56,5 (7-268)
Jenis akses vascular n,(%)	
Cimino	18,(90)
Femoral	2,(10)
Etiologi n,(%)	
Diabetes melitus	2,(10)
Hipertensi	6,(30)
Glomerulonefritis	9,(45)
Obstruksi infeksi	1,(5)
Tidak diketahui	2,(10)
IMT	22,5 ± 4,82
Mean Arterial Pressure (mmHg)	101,7 ± 14,5
Sistolik (mmHg)	139 ± 26,7
Diastolik (mmHg)	83 ± 10,3
Bersihan kreatinin (ml/mnt)	5,26 ± 1,11
Hemoglobin (g/dL)	7,98 ± 2,12
Albumin (g/dL)	3,75 ± 0,34
Kolesterol LDL (mg/dL)	72,3 ± 20,7
Kolesterol HDL (mg/dL)	31,9 ± 8,28
hs-CRP (mg/L)	2,87 (0,46-37,60)
IL-6 (pg/ml)	8,24 (2,09-90,35)
VCAM-1 (ng/ml)	2555 ± 722

Perubahan Konsentrasi CRP, IL-6 dan sVCAM-1 pada Penggunaan Dialiser Baru

Pada awal penelitian yang mana subjek penelitian menggunakan dialiser baru, bila dibandingkan konsentrasi pra-HD dan pasca-HD didapatkan peningkatan median konsentrasi CRP yaitu dari 2,87 mg/L menjadi 3,55 mg/L yang secara statistik bermakna ($p < 0,001$). Bila subjek penelitian dikelompokkan menjadi kelompok yang meningkat dan kelompok yang tidak meningkat, dengan peningkatan $< 0,5$ mg/L dikelompokkan sebagai kelompok yang tidak meningkat, didapatkan sebanyak 60% subjek penelitian dalam kelompok yang meningkat. Setelah dibandingkan karakteristik subjek penelitian pada kedua kelompok tersebut, hanya didapatkan perbedaan median konsentrasi CRP awal atau pra HD yang berbeda bermakna ($p = 0,005$) dengan median CRP pra HD pada kelompok tidak meningkat dan kelompok meningkat masing-masing adalah 2,17 mg/L dan 5,84 mg/L (Tabel 2).

Konsentrasi IL-6 juga didapatkan meningkat pasca-HD dengan median konsentrasi IL-6 pra-HD 8,24 pg/ml dan median konsentrasi IL-6 pasca-HD 9,05 pg/ml, tetapi secara statistik tidak bermakna ($p = 0,936$). Sedangkan konsentrasi sVCAM-1 didapatkan peningkatan yang secara statistik bermakna dengan $p < 0,001$ dimana rerata konsentrasi pra-HD 2.555 (722) ng/ml meningkat menjadi 3.078 (786) ng/ml (Tabel 2).

Tabel 2. Perubahan konsentrasi CRP, IL-6 dan sVCAM-1 pada penggunaan dialiser baru

Variabel	Pra-HD	Pasca-HD	p value
Konsentrasi CRP, median, rentang, mg/L	2,87 (37,14)	3,55 (47,11)	$< 0,001$
Konsentrasi IL-6, median, rentang, pg/mL	8,24 (88,26)	9,05 (70,79)	0,936
Konsentrasi sVCAM-1, rerata (SB), ng/mL	2.555 (722)	3.078 (786)	0,746

Perubahan Konsentrasi CRP, IL-6 dan sVCAM-1 pada Penggunaan DPU

Semua subjek penelitian menjalani HD menggunakan dialiser proses ulang sampai proses ulang ke-10. Pemeriksaan konsentrasi CRP, IL-6 dan sVCAM-1 pasca HD dilakukan pada saat dialiser baru atau DPU ke-0, DPU ke-5 dan DPU ke-10. Didapatkan konsentrasi CRP pada DPU ke-0, DPU ke-5 dan DPU ke-10 mengalami penurunan ($p = 0,074$). Median konsentrasi CRP saat DPU ke-0, ke-5 dan ke-10 masing-masing yaitu 3,55 mg/L, 2,97 mg/L dan 2,92 mg/L (Tabel 3).

Didapatkan median konsentrasi IL-6 pada penggunaan DPU ke-0 dan ke-5 masing-masing adalah 9,05 pg/ml dan 10,64 pg/ml (terjadi peningkatan) Sementara itu, pada DPU ke-10 didapatkan penurunan dengan median konsentrasi IL-6 adalah 8,51 pg/ml. Namun demikian, perubahan konsentrasi IL-6 saat DPU ke-0, ke-5 dan ke-10 ini secara statistik tidak bermakna ($p = 0,316$). Sementara itu, rerata konsentrasi sVCAM-1 pada penggunaan DPU ke-0, ke-5 dan ke-10 masing-masing sebesar 3.078 (786) ng/ml, 3260 (836) ng/ml dan 3154 (631) ng/ml yang secara statistik tidak bermakna dengan $p = 0,746$ (Tabel 3).

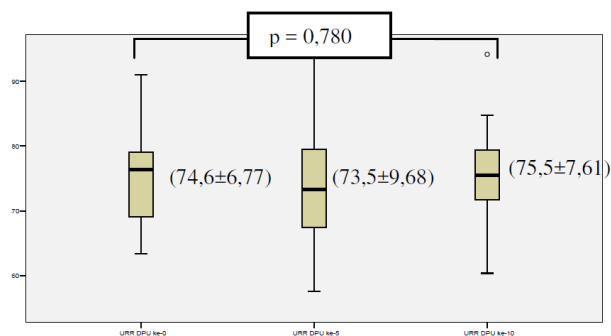
Tabel 3. Perubahan konsentrasi CRP, IL-6 dan sVCAM-1 pada penggunaan DPU

Variabel	DPU ke-0	DPU ke-5	DPU ke-10	p value
Konsentrasi CRP, median (rentang), mg/L	3,55 (47,11)	2,97 (59,01) ^a	2,92 (29,30) ^{a,b}	0,074
Konsentrasi IL-6, median (rentang), pg/mL	9,05 (70,79)	10,64 (40,14)	8,51 (52,06)	0,316
Konsentrasi sVCAM-1, rerata (SB), ng/mL	3.078 (786)	3.260 (836)	3.154 (631)	0,746

Ket: a. $p = 0,062$ vs CRP DPU ke-0; b. $p = 0,108$ vs CRP DPU ke-5; c. $p = 0,032$ vs CRP DPU ke-10

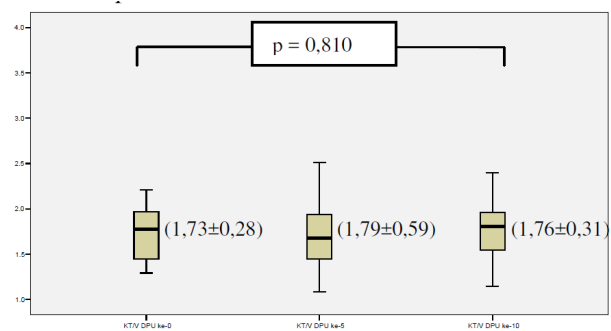
Adekuasi Hemodialisis pada Penggunaan DPU

Pada hemodialisis dengan menggunakan DPU, tidak didapatkan perubahan yang bermakna secara statistik pada hasil *Urea Reduction Ratio* (URR) dan *dKt/V* yang dinilai pada DPU ke-0, ke-5 dan ke-10. Hasil URR yang didapatkan pada DPU ke-0 74,6 ± 6,77 %, DPU ke-5 73,7 ± 9,68 % dan DPU ke-10 75,5 ± 7,61 % dengan $p = 0,780$ (Gambar 1).



Gambar 1. URR pada DPU ke-0, ke-5 dan ke-10. (rerata ± SB, %)

Sementara itu, rerata hasil dKt/V pada DPU ke-0, ke-5 dan ke-10 masing-masing adalah 1,73 (0,28), 1,79 (0,59) dan 1,76 (0,31) dengan $p = 0,810$ (Gambar 2). Penelitian ini juga menilai *Phosphate Reduction Ratio* (PRR) pada DPU ke-0 dengan nilai median yang didapatkan yaitu 48,6% dan DPU ke-10 45,5% yang secara statistik tidak berbeda bermakna ($p = 0,279$).



Gambar 2 dKt/V pada DPU ke-0, ke-5 dan ke-10, rerata±SB

DISKUSI

Perubahan Konsentrasi CRP, IL-6, sVCAM-1 pada Penggunaan Dialiser Baru

Peningkatan konsentrasi CRP yang bermakna pada penggunaan dialiser baru ini sesuai dengan hasil yang dilaporkan oleh Korevaar, dkk.¹⁹ yang juga melaporkan hal yang sama. Namun, terdapat perbedaan dalam proporsi kelompok yang meningkat dan kelompok yang tidak meningkat, yaitu pada penelitian tersebut proporsi kelompok yang meningkat adalah 25% sedangkan kelompok yang tidak meningkat adalah 75%. Sedangkan, pada penelitian ini proporsinya 60% untuk kelompok yang meningkat dan 40% untuk kelompok yang tidak meningkat. Pada penelitian Korevaar, dkk.¹⁹, faktor-faktor yang berpengaruh pada peningkatan CRP adalah usia, konsentrasi kolesterol dan CRP pra-HD, sedangkan

pada penelitian ini hanya konsentrasi CRP pra-HD yang berpengaruh pada peningkatan CRP pada penggunaan dialiser baru. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian yang dilaporkan oleh Caglar, dkk.²⁰ yang tidak mendapatkan perubahan CRP pasca dialisis dengan rerata CRP pra-HD 1,01 (0,22). Perbedaan pada faktor-faktor lain yang tidak berpengaruh pada peningkatan CRP pada penelitian ini dapat disebabkan oleh besar sampel pada penelitian ini.

Perbedaan dalam proporsi kelompok yang mengalami peningkatan dapat disebabkan oleh perbedaan jenis membran dialiser yang digunakan. Pada penelitian Korevaar, dkk.¹⁹, digunakan membran sintetik pada 70% subjek dan selulosa pada 30% subjek, sedangkan pada penelitian ini menggunakan membran selulosa diasetat. Hal ini mendukung hipotesis bahwa biokompatibilitas membran berperan dalam peningkatan CRP pada sesi hemodialisis.

Pada penelitian ini, didapatkan peningkatan yang tidak bermakna IL-6 pada penggunaan dialiser baru. Hasil ini sesuai dengan penelitian dari Tarakcioglu, dkk.²¹ yang melaporkan adanya peningkatan IL-6 dari 15,3 (7,0-24,9) pg/ml pada pra-HD menjadi 21,4 (7,0-26,5) pg/ml dengan nilai $p = 0,913$. Hal ini juga sesuai dengan penelitian lain.²² Sedangkan, Caglar, dkk.²⁰ mendapat peningkatan yang bermakna pada IL-6 dari 30 menit sebelum HD, saat HD berlangsung dan 2 jam pasca HD. Perbedaan hasil pada penelitian-penelitian mengenai IL-6 ini diduga disebabkan oleh waktu paruhnya yang pendek dan variasi biologis yang cukup tinggi. Hal ini dibuktikan oleh Gonzales, dkk.²³ dan Dugue, dkk.²⁴ yang meneliti koefisien variasi beberapa sitokin yang diperiksa setiap bulan selama 6 bulan pada orang sehat dan mendapatkan variasi biologik yang tinggi.

Peningkatan rerata sVCAM yang bermakna pada penggunaan dialiser baru yang didapatkan pada penelitian ini sesuai dengan hasil yang disampaikan oleh Papayianni, dkk.¹² yang mendapatkan peningkatan dari 2107 (648) ng/mL pada pra-HD menjadi 2662 (800) ng/mL dengan $p < 0,0001$. Peneliti tersebut juga membandingkan konsentrasi molekul adhesi pada membran selulosa modifikasi dengan membran *polysulfone* dan didapatkan hasil yang tidak berbeda bermakna, baik pra-HD maupun pasca-HD. Hingga saat ini, mekanisme pasti yang dapat menjelaskan peningkatan konsentrasi molekul adhesi pasca-HD masih memerlukan penelitian lebih lanjut. Data yang ada mengenai konsentrasi sitokin pro inflamasi meningkatkan ekspresi molekul-molekul adhesi belum dapat menjelaskan fenomena tidak berbedanya konsentrasi molekul-molekul adhesi antara membran yang berbeda. Faktor lain di luar respon inflamasi yaitu

akibat kontak darah-membran yang diduga berperan dalam peningkatan tersebut.

Perubahan CRP, IL-6 dan sVCAM-1 pada Penggunaan DPU

Pada penelitian ini, didapatkan penurunan konsentrasi CRP yang terjadi pada penggunaan DPU sampai 10 kali yang secara statistik mendekati bermakna. Hasil yang sama dilaporkan oleh Teehan, dkk.¹⁸ Pada penelitian tersebut dilakukan pemeriksaan CRP pada penggunaan DPU sampai 15 kali dengan membran dialiser *polysulfone*. Hasil yang didapatkan pada penelitian tersebut yaitu adanya penurunan CRP yang juga secara statistik mendekati bermakna. Hasil ini dapat menjelaskan penelitian terdahulu yang menyatakan adanya deposit protein plasma pada membran dialiser setelah pemakaian pertama kali.²⁵ Penelitian mengenai ultrastruktur membran dialiser yang dilakukan pada DPU juga mendapatkan adanya lapisan protein pada kompartemen darah dari membran dialiser.¹⁸ Deposit protein ini menyebabkan berkurangnya interaksi membran dengan darah pasien sehingga respon inflamasi yang terjadi menurun.

Pada penelitian ini, perubahan konsentrasi CRP yang bermakna didapatkan bila dibandingkan antara konsentrasi CRP pada DPU ke-10 dengan DPU ke-0, sedangkan bila dibandingkan dengan konsentrasi CRP pada DPU ke-5 tidak didapatkan perbedaan yang bermakna. Hal ini dapat menjelaskan bahwa perbaikan respon inflamasi atau biokompatibilitas membran dialiser terutama terjadi pada awal penggunaan DPU. Setelah DPU ke-5, perbaikan respon inflamasi atau biokompatibilitas membran dialiser tidak terlalu besar lagi.

Pada pemeriksaan IL-6, tidak didapatkan perubahan konsentrasi IL-6 yang bermakna pada penggunaan DPU sampai 10 kali. Hasil yang sama juga dilaporkan oleh Teehan, dkk.¹⁸ Pada penelitian tersebut, digunakan membran dialiser *polysulfone* yang dilakukan proses ulang hingga 15 kali. Konsentrasi IL-6 didapatkan berfluktuasi saat diperiksa pada DPU ke-0, ke-1, ke-5, ke-10 dan ke-15 yang secara statistik tidak bermakna. Qian, dkk.¹⁷ yang melakukan pemeriksaan IL-1 β , TNF- α , IL-6 pada penggunaan DPU sampai 10 kali dengan menggunakan membran *cuprophane*, *polymethylmethacrylate* dan *polysulfone*, mendapatkan penurunan konsentrasi sitokin-sitokin tersebut yang secara statistik tidak bermakna. Namun demikian, terdapat penurunan bermakna pada ekspresi gen sitokin-sitokin tersebut yang diperiksa dengan cara *in situ hybridization* dan *reverse transcriptase polymerase chain reaction* (RT-PCR). Hasil ini menjelaskan

kembali mengenai peranan kinetik sitokin pada hasil pemeriksaan konsentrasi IL-6 pada penggunaan DPU. Seperti telah dibahas sebelumnya, perubahan yang tidak bermakna dari IL-6 pada penggunaan DPU ini dapat disebabkan oleh waktu paruh IL-6 yang pendek dan variasi biologis yang tinggi. Pemeriksaan ekspresi gen sitokin tersebut lebih dapat menjelaskan peranan IL-6 pada penggunaan DPU.

Tidak didapatkan perubahan yang bermakna pada konsentrasi sVCAM-1 yang diperiksa pada penggunaan DPU sampai 10 kali. Peneliti belum mendapatkan penelitian lain yang mengevaluasi konsentrasi sVCAM pada penggunaan DPU. Berdasarkan data yang ada pada penelitian molekul adhesi pada satu sesi hemodialisis oleh Papayianni, dkk.¹², tidak didapatkan perbedaan konsentrasi sVCAM dengan pemakaian membran dialiser yang berbeda, baik konsentrasi pra-HD maupun konsentrasi pasca-HD, yang mana dilakukan perbandingan antara membran selulosa asetat modifikasi dengan membran *polysulfone*. Hasil ini menunjukkan perbedaan biokompatibilitas membran dialiser tidak menyebabkan perubahan konsentrasi molekul-molekul adhesi sehingga faktor lain diluar biokompatibilitas membran berperan dalam peningkatan konsentrasi molekul adhesi ini.¹² Hal ini juga dapat menjelaskan hasil yang didapatkan pada penggunaan DPU dalam penelitian ini yang mendapati penggunaan DPU yang meningkatkan biokompatibilitas membran tidak menunjukkan perubahan konsentrasi sVCAM-1 yang bermakna pada subjek penelitian.

Adekuasi Hemodialisis pada Penggunaan DPU

Pada penilaian mengenai adekuasi HD pada penggunaan DPU pada penelitian ini, tidak didapatkan perubahan adekuasi HD yang terjadi sampai DPU ke-10. Hal ini sesuai dengan hasil yang didapatkan oleh Tambunan²⁶ pada tahun 2004 yang mana dilakukan penggunaan DPU sampai proses ulang ke-9. Penelitian-penelitian di Amerika Serikat juga menunjukkan hasil bahwa pemakaian *reuse* dengan membran selulosa modifikasi dan teknik yang sama dengan menggunakan larutan asam perasetat tidak didapatkan perubahan yang bermakna pada URR dan Kt/V. Murthy, dkk.²⁷ tidak mendapatkan penurunan bersihan urea, sedangkan Cheung, dkk.²⁸ yang melakukan sub analisis pada *HEMO study group* mendapatkan sedikit penurunan per 10 kali proses ulang sebesar $1,1 \pm 0,4\%$.

SIMPULAN

Penelitian ini menunjukkan penggunaan DPU hingga 10 kali, lebih lama bila dibandingkan praktek

yang biasa dilakukan 5-7 kali, tidak mempengaruhi atau menurunkan adekuasi HD yang diberikan. Bahkan, terdapat kecenderungan perbaikan respon inflamasi yang direpresentasikan oleh konsentrasi CRP. Namun, untuk mengetahui praktek penggunaan DPU yang optimal diperlukan penelitian yang lebih lama dengan sampel yang lebih besar dan dengan metodologi yang lebih baik.

DAFTAR PUSTAKA

- Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, Berkoben M, Heyka R, et al. Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: Results of the HEMO study. *Kidney Int.* 2004;65(6):2380-9.
- Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth JC. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Council on Kidney in Cardiovascular Disease, high blood pressure research, clinical cardiology, and epidemiology and prevention. *Hypertension.* 2003;42(5):1050-65.
- Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340(2):115-26.
- Stenvinkel P. The role of inflammation in the anaemia of end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16(Suppl 7):36-40.
- Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal failure: could it be treated? *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(suppl 8):33-8.
- Korevaar JC, Van Manen JG, Dekker FW, De Waart DR, Boeschoten EW, et al. Effect of an increase in C-reactive protein level during a hemodialysis session on mortality. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(11):2916-22.
- Kalantar-Zadeh K, Kopple JD. Relative contributions of nutrition and inflammation to clinical outcome in dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2001;38(6):1343-50.
- Bergstrom J, Heimbürger O, Lindholm B, Qureshi AR. Elevated serum C-reactive protein is a strong predictor of increased mortality and low serum albumin in hemodialysis (HD) patients. *J Am Soc Nephrol.* 1995;6:573.
- Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1999;55(2):648-58.
- Bonomini M, Heale M, Santarelli P, Stuard S, Settefrati N, et al. Serum levels of soluble adhesion molecules in chronic renal failure and dialysis patients. *Nephron.* 1998;79(4):399-407.
- Mrowka C, Heintz B, Sieberth H-C. Is dialysis membrane responsible for increased circulating adhesion molecules during chronic haemodialysis? *Clin Nephrol.* 1999;52(5):312-21.
- Papayianni A, Alexopoulos E, Giamalis P, Gionanlis L, Belechri AM, et al. Circulating levels of ICAM-1, VCAM-1, and MCP-1 are increased in haemodialysis patients: association with inflammation, dyslipidaemia, and vascular events. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(3):435-41.
- Tolkars JI, Alter MJ, Arduino MJ. National surveillance of dialysis-associated diseases in the United States, 2000. *Semin Dial.* 2002;15(3):162-71.
- Pereira BJG, Snodgrass B, Barber G, Perella C, Chopra S, et al. Cytokine production during in vitro hemodialysis with new and formaldehyde- or renalin-reprocessed cellulose dialyzers. *J Am Soc Nephrol.* 1995;6(4):1304-8.
- Shaldon S. Dialyzer reuse: a practice that should be abandoned. *Semin Dial.* 1993;6:11-2.
- Shaldon S. Reuse of hemodialyzers. *Nephrol Dial Transplant.* 1994;9:1226-7.
- Qian JQ, Yu ZY, Dai HL, Huang PW, Zhang QY, et al. The study of IL-1 β , TNF- α , IL-6 gene expression and plasma levels on hemodialysis before and after dialyzer reuse. *Chinese Med J (Engl).* 1997;110(7):508-11.
- Teehan GS, Guo D, Perianayagam MC, Balakrishnan VS, Pereira BJG, et al. Reprocessed (High-Flux) Polyflux dialyzer resist transmembrane endotoxin passage and attenuate inflammatory markers. *Blood Purif.* 2004;22(4):329-37.
- Pereira BJG, King AJ, Poutsika DD. Comparison of first use and reuse of cuprophane membranes on interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-1 β production by blood mononuclear cells. *Am J Kidney Dis.* 1993;22(2):288-95.
- Caglar K, Peng Y, Pupim LB, Flakoll PJ, Levenhagen D, et al. Inflammatory signals associated with hemodialysis. *Kidney Int.* 2002;62(4):1408-16.
- Tarakcioglu M, Erbagci AB, Usalan C, Deveci R, Kocabas R. Acute effect of hemodialysis on serum levels of the proinflammatory cytokines. *Mediators Inflamm.* 2003;12(1):15-9.
- Girndt M, Heisel O, Kohler H. Influence of dialysis with polyamide vs haemophan haemodialyzers on monokines and complement activation during a 4 month long-term study. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14(3):676-82.
- Gonzales C, Cava F, Ayllon A. Biological variation of interleukin-1 β , interleukin-8, and tumor necrosis factor- α in serum of healthy individuals. *Clin Chem Lab Med.* 2001;39(9):836-41.
- Dugue B, Leppanen E. Short-term variability in the concentration of serum interleukin-6 and its soluble receptor in subjectively healthy persons. *Clin Chem Lab Med.* 1998;36(5):323-5.
- Pereira BJG, King AJ, Poutsika DD. Comparison of first use and reuse of cuprophane membranes on interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-1 β production by blood mononuclear cells. *Am J Kidney Dis.* 1993;22(2):288-95.
- Tambunan M. Pemakaian dialiser proses ulang dan hasil yang diperoleh di RSUPN dr Cipto Mangunkusumo [Tesis]. Jakarta: Universitas Indonesia; 2004.
- Murthy BVR, Pereira BJG. Effects of reuse on dialyzer function. *Semin Dial.* 2000;13(5):282-6.
- Cheung AK, Agodoa LY, Daugirdas JT. Effects of hemodialyzer reuse on clearances of urea and beta2-microglobulin. The Hemodialysis (HEMO) Study Group. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10(1):117-27.