

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kematian pasca operasi adalah salah satu penyebab kematian terbanyak di dunia.(1) Salah satu studi di Eropa mencatatkan angka kematian perioperatif yang cukup tinggi (3% pasca operasi elektif, 5% pasca operasi urgensi, dan 10% setelah operasi gawat darurat), komorbid terkait yang berhubungan dengan kematian pasca operasi adalah kejadian sirosis, gagal jantung kongestif, dan penyakit arteri koroner. Dalam studi dengan skala besar terhadap lebih dari 600.000 pasien, pasien gagal jantung yang menjalani operasi kompleks memiliki angka kematian 90 hari sekitar lebih dari 10%.(2)

Selain insidensi kematian, pasien yang menjalani operasi jantung berisiko mengalami komplikasi pasca operasi multisistem(3), yang mengakibatkan perpanjangan rawat inap di unit perawatan intensif (ICU) dan rawat inap di rumah sakit.(4) Kemampuan untuk memprediksi pasien yang berisiko tinggi mengalami komplikasi sebelum operasi atau pasca operasi akan membantu pengambilan keputusan klinis. Biomarker prognostik yang andal akan memungkinkan identifikasi pasien dengan peningkatan risiko, memungkinkan mereka menerima pemantauan tambahan dan intervensi lebih awal. Sebaliknya, identifikasi pasien yang kemungkinan tidak memerlukan dukungan ekstra akan memungkinkan pasien tersebut diprioritaskan untuk mendapatkan pemulihan yang cepat.(5)

Untuk mengurangi terjadinya angka kematian dan menyesuaikan pengobatan yang ditawarkan kepada setiap pasien yang memerlukan bedah kardiotoraks, beberapa skor stratifikasi risiko telah dikembangkan, termasuk Sistem Evaluasi Risiko Operasi Jantung Eropa (EuroSCORE) I, EuroSCORE II, dan *Society of Thoracic Surgeons* (STS) skor.(6) Selain skor berdasarkan data klinis, beberapa biomarker telah diuji kemampuannya dalam memprediksi hasil bedah, namun kinerja biomarker ini bervariasi.(7,8) Sebagian besar penelitian bertujuan untuk meningkatkan stratifikasi resiko pra operasi, namun hanya penelitian terbatas yang mengevaluasi penilaian resiko pasca operasi.

Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor (suPAR) adalah bentuk larut dari reseptor aktivator plasminogen urokinase yang terikat membran leukosit dan telah dikaitkan dengan aktivasi plasminogen, proteolisis periseluler, dan kemotaksis.(9) suPAR adalah biomarker baru yang telah terbukti memiliki nilai diagnostik dan prediktif pada penyakit kardiovaskular, pasien sakit kritis dan pasien dengan sepsis.(10) Pembedahan kardiotoraks dan penggunaan *cardiopulmonary bypass* (CPB) menyebabkan respon inflamasi yang menginduksi reaksi fase akut yang menyebabkan peningkatan kadar beberapa biomarker inflamasi dan infeksi. Studi mengenai suPAR pada bedah kardiotoraks masih langka, namun secara spesifik laporan terbaru telah mengidentifikasi suPAR sebagai prediktor komplikasi perioperatif pada pasien dengan stenosis aorta, selain itu, suPAR telah terbukti memprediksi cedera ginjal akut pasca operasi jantung.(11)

Dari data-data diatas maka peneliti tertarik untuk mengetahui kemampuan suPAR sebagai marker prognostik terhadap kejadian mortalitas dan morbiditas yang

terkait dengan lama rawat ICU, lama rawat rumah sakit, serta komplikasi pasca operasi yang dapat terjadi.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas maka permasalahan yang akan diteliti adalah apakah kadar suPAR dapat menjadi prediktor terhadap kejadian mortalitas dan morbiditas yang terkait dengan lama rawat ICU, lama rawat rumah sakit, serta komplikasi pasca operasi bedah jantung dewasa di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo?

1.3. Hipotesis Penelitian

Kadar suPAR dapat menjadi prediktor terhadap kejadian mortalitas dan morbiditas yang terkait dengan lama rawat ICU, lama rawat rumah sakit, serta komplikasi pasca operasi bedah jantung dewasa di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.

1.4. Tujuan Penelitian

1.4.1. Tujuan Umum

Mengetahui kadar suPAR sebagai prediktor terhadap kejadian mortalitas dan morbiditas yang terkait dengan lama rawat ICU, lama rawat rumah sakit, serta komplikasi pasca operasi bedah jantung dewasa di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.

1.4.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui kadar suPAR pada pasien operasi bedah jantung dewasa di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.
2. Mengetahui tingkat mortalitas 30 hari pada pasien operasi bedah jantung dewasa di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.
3. Mengetahui lama rawat ICU pada pasien operasi bedah jantung dewasa di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.
4. Mengetahui lama rawat rumah sakit pada pasien operasi bedah jantung dewasa di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.
5. Mengetahui komplikasi pasca operasi pada pasien operasi bedah jantung dewasa di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.
6. Menganalisis kadar suPAR sebagai prediktor kejadian mortalitas 30 hari pasca operasi bedah jantung dewasa di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.
7. Menganalisis kadar suPAR sebagai prediktor peningkatan lama rawat ICU pasca operasi bedah jantung dewasa di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.
8. Menganalisis kadar suPAR sebagai prediktor peningkatan lama rawat rumah sakit pasca operasi bedah jantung dewasa di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.
9. Menganalisis kadar suPAR sebagai prediktor kejadian morbiditas pasca operasi bedah jantung dewasa di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.

1.5. Manfaat Penelitian

1. Sebagai sumber ilmiah untuk mengetahui kadar suPAR dan penerapannya pada pasien operasi bedah jantung dewasa.
2. Dapat menjadi peluang untuk melakukan penelitian lebih lanjut dalam hal tatalaksana preoperatif dengan harapan hasil pasca operasi bedah jantung dewasa menjadi lebih baik.
3. Sebagai sumber data penelitian berikutnya dan mendorong bagi yang berkepentingan untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai model penilaian lain untuk memprediksi kejadian mortalitas dan morbiditas pasca operasi bedah jantung dewasa.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor (suPAR)

2.1.1. Definisi suPAR

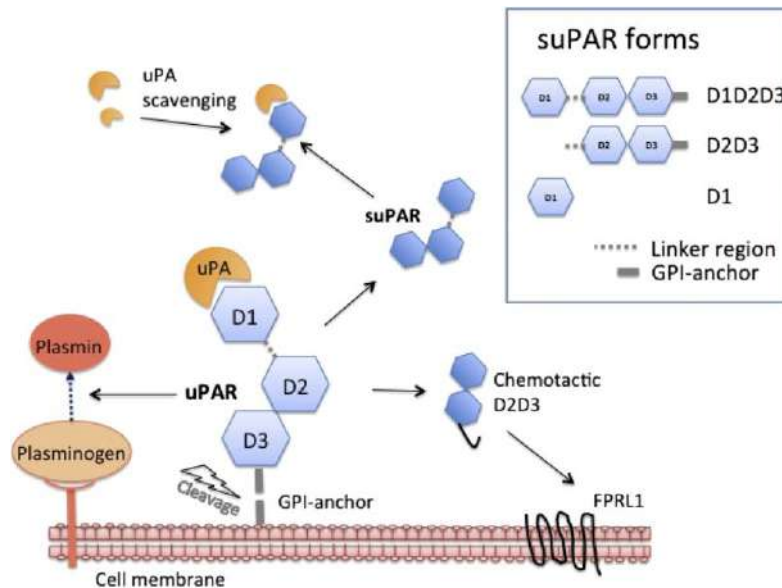
Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor (suPAR) adalah suatu protein terikat membran yang ditemukan di beberapa jenis sel, termasuk sel yang aktif secara imunologis dan sel endotel vaskular. Fungsi biologis dari reseptor yang memiliki banyak kegunaan telah banyak dijelaskan pada berbagai literatur. Ini mencakup beberapa jalur fisiologis (sebagian besar mengatur aterosgenesis), seperti jalur pengaktifan plasminogen, aktivasi sel melalui integrin, modulasi adhesi sel, migrasi dan proliferasi sel.(9)

suPAR merupakan bentuk larut dari reseptor urokinase, reseptor membran sel dengan pusat glikosilfosfatidilinositol (GPI) khusus untuk aktivator plasminogen tipe urokinase. Urokinase memecah plasminogen menjadi plasmin, sehingga mengaktifkan kaskade fibrinolisis untuk memecah trombus pembuluh darah. suPAR adalah glikoprotein 60-kDa yang dilepaskan setelah pemutusan jangkar Glikosilfosfatidilinositol (GPI) dan dianggap memiliki fungsi kemotaksis, membantu migrasi jaringan leukosit. Hal ini juga terlibat dalam remodeling jaringan setelah trauma. Molekul yang diukur adalah bentuk aktif dari reseptor terikat membran yang diekspresikan pada berbagai sel, termasuk sel darah putih, fibroblas, makrofag jaringan, sel endotel, kardiomyosit, dan sel tubulus ginjal.(12)

Terdapat tiga struktur uPAR. Ketiga struktur uPAR ini mengikat dan mengaktifkan pro-uPA ke aktivator plasminogen tipe urokinase (uPA), uPA juga dapat membelah uPAR di penghubung antara domain pertama dan kedua (D1D2), menghasilkan fragmen D1 yang larut dan fragmen D2D3 yang terikat pada membran. Pembelahan uPAR menghambat proses pengikatan uPA, sehingga menonaktifkan fungsi uPAR dalam proteolisis dan aktivasi sel. Bentuk utuh uPAR dan D2D3 dapat dilarutkan melalui pemotongan molekul glikosilfosfatidilinositol yang mengikat membran oleh protease atau fosfolipase (plasminogen, kimotripsin, dan berbagai metalloproteinase dan elastase mungkin terlibat). Oleh karena itu, ada 3 bentuk suPAR yang beredar: suPAR full-length (D1D2D3) dan fragmen suPAR D1 dan D2D3 (Gambar 1).(9)

Meskipun fungsi uPAR sudah diketahui dengan baik serta didukung oleh pengetahuan yang diperoleh dari uPAR pada tikus, namun masih sedikit yang diketahui tentang fungsi biologis suPAR. Pembelahan suPAR (D1D2D3 ke D1 dan D2D3) menghasilkan epitop kemotaktik yang terletak di domain D2 yang menginduksi migrasi sel monosit melalui interaksi dengan reseptor berpasangan protein G formyl peptide receptor-like-1. Selain itu, suPAR dapat bertindak sebagai scavenger uPA dan vitronektin, namun manfaat klinis dari hal ini masih belum diketahui. Vitronektin adalah glikoprotein plasma yang terlibat dalam berbagai proses fisiologis, termasuk aterosklerosis koroner. Secara khusus,

suPAR telah dikaitkan dengan pembentukan lesi aterosklerotik neointimal dan destabilisasi plak.(9)



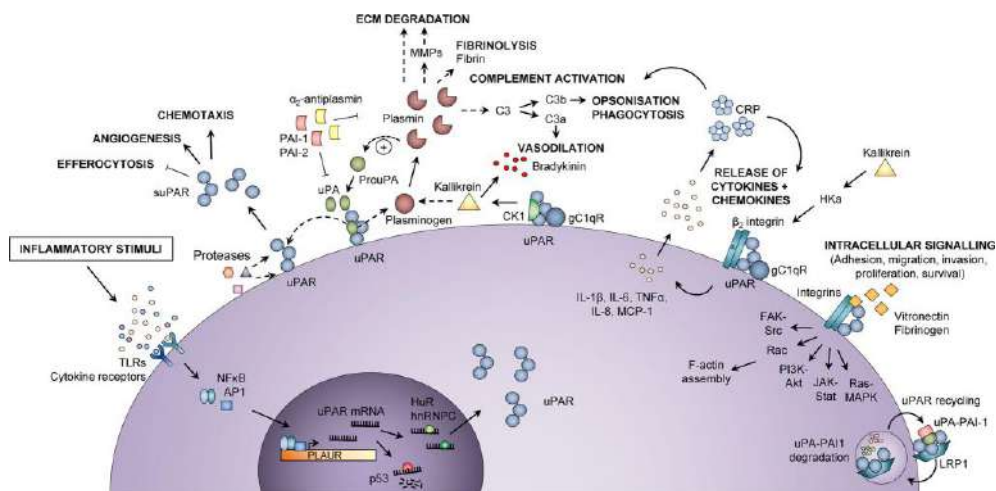
Gambar 1. Proses Pembentukan suPAR(9)

Peran kausal suPAR dalam patogenesis kardiovaskular atau hanya mencerminkan suatu proses penyakit juga tidak diketahui secara pasti. suPAR dikaitkan dengan perkembangan, tingkat keparahan, dan efek dari berbagai kondisi penyakit, termasuk sepsis, diabetes melitus (DM), penyakit ginjal, stroke iskemik, penyakit arteri koroner (CAD), dan kanker. Tingkat suPAR mencerminkan peradangan subklinis dan berhubungan dengan faktor gaya hidup seperti merokok, asupan alkohol, dan gaya hidup sedenter, tetapi tidak dengan kondisi obesitas.(13)

suPAR diekskresikan dalam jumlah kecil melalui urin dan air liur, dan dapat diukur dalam spesimen tersebut. Waktu paruh plasma yang panjang yaitu 7 - 10 hari menunjukkan bahwa ia tidak mudah terdegradasi.(14) Stimulus kerusakan sel menginduksi pelepasan suPAR melalui proteolisis, sehingga diasumsikan bahwa konsentrasinya mencerminkan aktivitas sistem kekebalan tubuh.(15) SuPAR diukur dengan uji immunosorben terkait-enzim (ELISA) dalam sampel plasma darah. Nilai <3 ng/mL umumnya dianggap normal, sedangkan nilai > 6 mg/mL hampir selalu abnormal. Nilai tengahnya tidak jelas dan penafsirannya mungkin berbeda berdasarkan alat tes yang digunakan, desain penelitian, dan populasi pasien yang dievaluasi. Dalam kardiologi, kisaran nilai batas 3,5 - 4,5 ng/mL telah umum digunakan.(16)

Dalam studi klinis, berbagai titik batas telah digunakan untuk menunjukkan implikasi prognostik yang berbeda. Misalnya, dalam penilaian pasien dengan dugaan sepsis di unit gawat darurat, nilai batas 12 ng/mL telah

digunakan untuk mengidentifikasi pasien dengan sepsis aktif yang berisiko tinggi mengalami kematian akut, sedangkan nilai yang lebih besar dari 6 ng/mL dapat digunakan untuk menyaring pasien yang berisiko tinggi mengalami kematian akibat penyakit tidak menular, setelah infeksi telah disingkirkan.(17)



Gambar 2. Aktivasi dan fungsi dari suPAR(18)

Peningkatan suPAR plasma dikaitkan dengan sindrom respons inflamasi sistemik (SIRS), dan juga umum terjadi pada berbagai penyakit, termasuk kanker, diabetes tipe II, gagal ginjal, penyakit kardiovaskular, dan berbagai infeksi [6-8]. Konsentrasi suPAR plasma memiliki korelasi kuat dengan penanda peradangan lainnya, misalnya protein C-reaktif, tumor necrosis factor- α (TNF- α) dan jumlah sel darah putih. Hal ini tidak tunduk pada variasi diurnal, dengan tingkat yang tetap konstan sepanjang hari.(14) Wanita memiliki tingkat suPAR dasar yang lebih tinggi dibandingkan pria, meskipun alasan perbedaan ini masih belum jelas. Penerapan suPAR yang paling menjanjikan di bidang kardiologi adalah dalam stratifikasi prognosis pasien, sebagai sarana untuk mengidentifikasi pasien mana yang paling mungkin memburuk secara tepat waktu sehingga dapat memastikan pemantauan yang lebih memadai. Karena sifatnya yang sangat non-selektif, nilainya sebagai biomarker diagnostik untuk kondisi jantung mungkin terbatas, terutama mengingat tersedianya tes darah dan studi pencitraan lain yang jauh lebih spesifik di bidang kardiologi. Ini merupakan pembaruan literatur terkini mengenai peran suPAR sebagai biomarker diagnostik dan prognostik di bidang kardiologi.(16)

Penelitian terbaru pada manusia menunjukkan hasil bahwa suPAR memiliki fitur unik yang sangat berbeda dari biomarker inflamasi lainnya. Kadar suPAR yang bersirkulasi tetap tidak berubah selama evolusi infark miokard (MI) segmen ST akut, dan juga selama operasi pintas arteri koroner (CABG)(19), sedangkan konsentrasi biomarker inflamasi lain yang bersirkulasi, misalnya CRP, meningkat secara dramatis. Hal ini belum diketahui secara pasti. Namun demikian, karena suPAR memprediksi kejadian kardiovaskular, temuan kinetik

tersebut menunjukkan bahwa suPAR dapat mewakili kerusakan organ subklinis yang bersifat kronis, yang pada akhirnya dapat mendahului penyakit CVD dengan klinis yang nyata. Kerusakan organ kronis tersebut dapat melibatkan disfungsi endotel,(20) mikrosirkulasi jantung rusak,(21) peningkatan kekakuan pembuluh darah, dan akhirnya aterosklerosis yang lebih luas.(20)

2.1.2. suPAR Terhadap Penyakit Kardiovaskular

Peningkatan pesat dalam jumlah biomarker kardiovaskular didorong oleh upaya untuk membuat stratifikasi risiko lebih lanjut pada individu melebihi apa yang dapat dicapai dengan faktor risiko tradisional. Meskipun nilai prediktif dari faktor-faktor risiko yang ada cukup besar, 20% dari mereka yang mengalami CVD tidak memiliki faktor risiko tradisional.(20)

Patogenesis CVD bersifat multifaktorial, dan terdapat beberapa jalur biologis kompleks yang menekankan peran sentral peradangan dalam memediasi berbagai tahapan proses penyakit. Meskipun penanda inflamasi dapat meningkatkan prediksi risiko secara signifikan, tidak ada satupun biomarker yang dapat memprediksi risiko kardiovaskular secara andal. Oleh karena itu, pendekatan multimarker berguna karena biomarker spesifik memberikan kontribusi informasi mengenai aspek-aspek tertentu dari proses patofisiologis.(22)

Kriteria penting telah diusulkan untuk membantu evaluasi kandidat biomarker. suPAR memenuhi kriteria dasar yakni stabil pada individu sehat dan konsentrasi serum tidak terpengaruh secara signifikan oleh perubahan sirkadian. Pada dasarnya, biomarker yang berhasil harus memberikan hasil yang terukur perbaikan bertahap di luar tes yang ada dan pada akhirnya dapat digunakan secara klinis dan meningkatkan hasil pasien.(20)

Dalam penelitian MONICA di Denmark, Eugen-Olsen dkk. menunjukkan bahwa peningkatan kadar suPAR dikaitkan dengan kejadian CVD, DM tipe 2, kanker, dan kematian. Lyngbæk dkk. menunjukkan bahwa pada kelompok ini, suPAR memprediksi kejadian CVD dengan rasio hazard (HR) 1,7 (95% CI 1,1-2,8, P $\frac{1}{4}$ 0,027) untuk wanita dan HR 2,1 (95% CI 1,4-3,2, P <0,001) untuk pria.(20)

Pada populasi Studi Diet dan Kanker Malmö, satu penelitian menyelidiki suPAR dan perkembangan CVD pada 569 orang. Setelah disesuaikan dengan faktor risiko tradisional (usia, jenis kelamin, merokok, lipoprotein densitas rendah, tekanan darah sistolik, obat antihipertensi, DM, CRP, sel darah putih, dan fosfolipase A2 terkait lipoprotein), analisis data menunjukkan HR sebesar 2.3 (95% CI 1.1-4.7) untuk kejadian CVD pada suPAR. Meskipun suPAR sebagian besar telah diselidiki pada populasi yang didominasi Kaukasia, penelitian terbaru terhadap 1.425 orang kulit hitam Afrika Selatan menunjukkan bahwa suPAR juga dikaitkan dengan semua penyebab kematian dengan HR 1.2 (95% CI 1.0-1.4, P $\frac{1}{4}$ 0.024) dan kematian kardiovaskular HR 1.4 (95% CI 1,0-1,9, P $\frac{1}{4}$ 0,040) pada populasi ini (peningkatan standar deviasi per unit pada suPAR, setelah penyesuaian usia, jenis kelamin, BMI, CRP, tekanan darah sistolik, detak jantung, gammaglutamyltransferase, merokok, hemoglobin

terglikasi, trigliserida -rasio kolesterol lipoprotein densitas tinggi, kreatinin, status HIV, penggunaan obat antihipertensi, antiinflamasi dan antiretroviral).(23)

suPAR juga ditemukan menjadi penanda risiko baru dalam konteks DM tipe 1. Sebuah studi cross-sectional terhadap 667 pasien menunjukkan bahwa peningkatan kadar suPAR dikaitkan dengan peningkatan prevalensi CVD dan komplikasi diabetes.(24) Setelah penyesuaian faktor risiko (jenis kelamin, usia, tekanan darah sistolik, perkiraan laju filtrasi glomerulus, laju ekskresi albumin urin, HbA1c, kolesterol total, BMI, CRP, pengobatan antihipertensi, dan merokok), peningkatan OR per unit dalam log-transformed alami suPAR adalah 2,5 (95% CI 1,1-5,7, P $\frac{1}{4}$ 0,024) untuk CVD; 2,7 (1,2-6,2, P $\frac{1}{4}$ 0,018) untuk disfungsi otonom; 3,8 (1,3-10,9, P $\frac{1}{4}$ 0,013) untuk albuminuria; dan 2,5 (1,1-6,1, P $\frac{1}{4}$ 0,039) untuk tingkat kekakuan arteri yang tinggi.(24)

Beberapa penelitian yang melibatkan pasien dengan CVD menunjukkan hubungan yang signifikan antara peningkatan kadar suPAR dengan kejadian morbiditas. Pada pasien yang dicurigai atau diketahui menderita penyakit jantung kongenital, suPAR telah dikaitkan dengan henti jantung.(25) Penelitian yang melibatkan pasien dengan iskemia miokard (sindrom koroner akut atau MI) lebih lanjut menunjukkan bahwa suPAR dikaitkan dengan Tingkat mortalitas.(24)

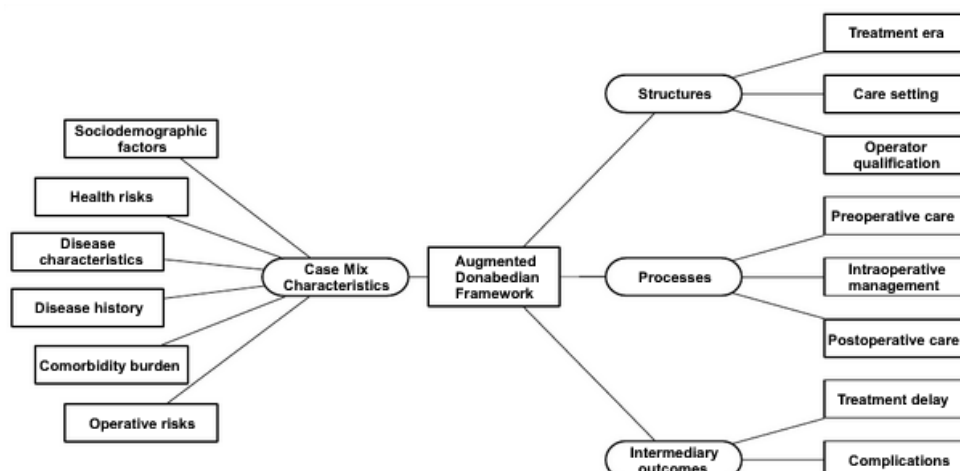
2.2. Mortalitas pada Operasi Bedah Jantung Dewasa

Risiko mortalitas setelah operasi bedah jantung dewasa dilaporkan antara 1%-2% untuk prosedur elektif; namun dapat dipengaruhi oleh banyak faktor termasuk urgensi kasus, kejadian miokard akut sebelumnya, adanya beberapa komorbiditas seperti diabetes atau gagal ginjal kronis, atau pembuluh koroner yang buruk yang tidak dapat dicangkokkan.(26,27)

Angka mortalitas pada pasien yang menjalani operasi bedah jantung dewasa berdasar atas usia, jenis kelamin, left ventricular ejection fraction, cross clamp time, cardio pulmonary bypass time, dan penyakit penyerta.(26)

Faktor risiko pra operasi untuk kematian di rumah sakit termasuk diabetes, penurunan fraksi ejeksi (EF), EF di bawah 30%, syok kardiogenik, peningkatan tekanan arteri pulmonalis sistolik (PAP), peningkatan NT-ProBNP, dan EuroSCORE II. Tanpa pencangkokan dengan arteri toraks interna kiri, dan waktu bypass cardiopulmonary (CPB) yang berkepanjangan meningkatkan faktor intraoperatif untuk risiko kematian di rumah sakit.(26)

Faktor risiko kematian di rumah sakit post operasi ditemukan sebagai kegagalan pernapasan pasca ekstubasi yang membutuhkan ventilasi mekanis, fibrilasi ventrikel, gagal ginjal akut yang memerlukan dialisis, pneumonia, sepsis bakteri, perdarahan gastrointestinal, dan waktu ventilasi mekanis yang berkepanjangan.(28)



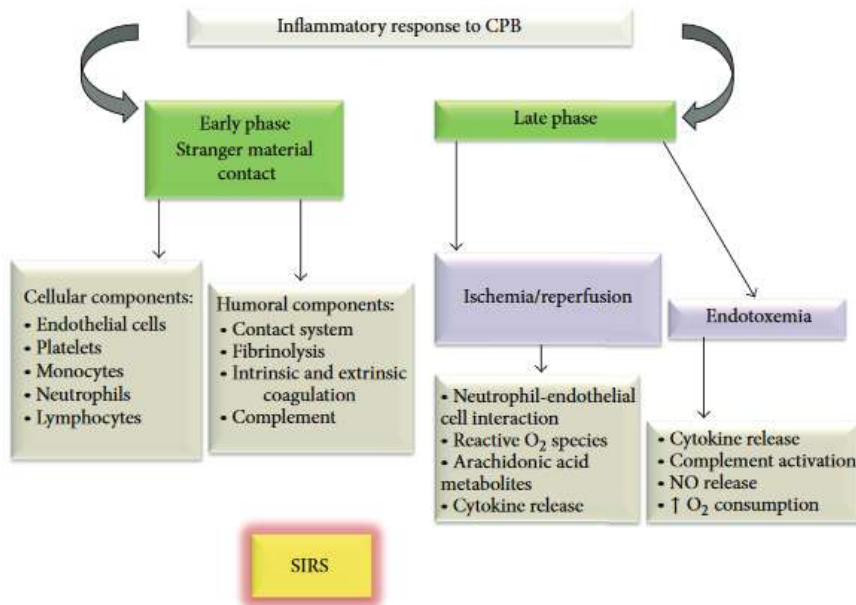
Gambar 2. Faktor mortalitas post operasi kerangka kerja Donabedian(29)

Mortalitas pasca operasi bedah jantung dewasa bersifat multifaktorial.(30) Hasil 52 faktor kematian yang dilaporkan dalam 83 artikel dan memetakannya ke 14 kelompok yang berkontribusi terhadap kematian ke dalam kerangka kerja Donabedian yang diperbesar untuk kualitas perawatan, yang mencakup campuran kasus, struktur, proses, dan hasil perantara. Sebagian besar faktor termasuk mekanisme yang diusulkan untuk efek mortalitas. Sebagian besar faktor yang dilaporkan adalah faktor yang tidak dapat diubah, terkait dengan karakteristik pasien, penyakit, dan status kesehatan pra-operasi. Faktor yang dapat dimodifikasi terkait dengan struktur perawatan dan hasil perantara paling sedikit dilaporkan, dengan faktor yang terkait dengan proses perawatan dilaporkan hanya sepertiga artikel.(31)

Guadino et al. melaporkan bahwa penyebab umum kematian pasien jantung setelah CABG dan PCI adalah syok kardiogenik, gagal jantung, trombosis stent, perdarahan, diseksi koroner, aritmia maligna, dan kematian mendadak. Tanda-tanda vital sangat penting dalam evaluasi pasien pasca operasi CABG. Demam pasca operasi didefinisikan sebagai suhu $>100,4^{\circ}\text{F}$. Takipnea atau hipoksia menunjukkan infeksi, emboli paru, edema paru akut, atau efusi pleura. Hipotensi menunjukkan sepsis, tamponade jantung, atau syok kardiogenik. Takikardia mungkin menunjukkan nyeri, infeksi, anemia, emboli paru, atau perdarahan tertunda.(32)

Morbiditas pasca operasi bedah jantung dewasa berkaitan dengan respons inflamasi umum yang diinduksi oleh interaksi permukaan darah-xeno selama sirkulasi ekstrakorporeal dan implikasi iskemia/reperfusi, termasuk respons inflamasi yang diperburuk yang menyerupai sindrom respons inflamasi sistemik (SIRS). Penggunaan agen anestesi spesifik dengan aktivitas antiinflamasi dapat memodulasi respon inflamasi yang merusak. Akibatnya, anestesi anti-inflamasi dapat mempercepat pemulihan pasca operasi dan hasil yang lebih baik daripada anestesi klasik. Diketahui bahwa respons stres terhadap pembedahan dapat dilemahkan oleh efek simpatolitik yang disebabkan

oleh aktivasi reseptor adrenergik pusat (α)₂, yang mengarah pada penurunan tekanan darah dan denyut jantung.(32)



Gambar 3. Respon inflamasi terhadap CPB(33)

Respon inflamasi bypass kardiopulmoner dibagi menjadi 2 fase yaitu fase awal dan akhir. Fase pertama diinduksi oleh kontak dengan permukaan xeno dan fase akhir lebih terkait dengan reperfusi oksigen setelah iskemia dan endotoksemia. Fase awal terjadi sebagai akibat dari kontak darah langsung dengan permukaan nonendotel, dan fase akhir dipicu oleh cedera iskemia/reperfusi dan endotoksemia. Pada fase awal, koagulasi menjadi menguntungkan, dan dapat dikurangi atau diperbaiki dengan pemberian heparin sebelum inisiasi bypass kardiopulmoner. Ketika darah yang diheparinisasi masuk ke sirkuit bypass kardiopulmoner, protein plasma diserap ke sirkuit, yang menyebabkan aktivasi sistem protein plasma dan kelompok sel. Ini memulai respons inflamasi seluruh tubuh, terkait dengan edema jaringan, koagulopati, dan disfungsi organ. Selanjutnya aktivasi komponen humoral dan seluler berkurang, tetapi fase kedua respon inflamasi dimulai, yang berhubungan dengan cedera iskemia/reperfusi dan pelepasan endotoksin dari mikroflora usus.(33)

Cedera iskemia/reperfusi diperantarai oleh interaksi neutrofilendotel. Tingkat cedera endotel yang tinggi terjadi selama periode iskemik, mengakibatkan aktivasi neutrofil dan sekuestrasi pada reperfusi. Terlepas dari leukosit, produksi spesies oksigen reaktif toksik juga terjadi, yang menyebabkan pelepasan metabolit asam arakidonat, sitokin proinflamasi oleh sel iskemik (misalnya, faktor nekrosis tumor plasma- α dan interleukin seperti IL-1, IL-6, dan IL-8), dan aktivasi sistem protein humoral. Pengenalan kembali oksigen

Masa rawat ICU yang berkepanjangan juga menyebabkan peningkatan penggunaan sumber daya. Dalam praktiknya, model prediksi digunakan untuk efisiensi penggunaan sumber daya ICU. Pasien dengan risiko komplikasi rendah dijadwalkan untuk menjalani operasi sebelum pasien dengan risiko tinggi.(35)

Pada evaluasi keberhasilan pasca operasi bedah jantung, didapatkan 36% pasien harus dirawat di unit perawatan intensif (ICU) lebih lama yang berhubungan dengan kegagalan multiorgan, tingkat kematian yang lebih tinggi sebesar 11 hingga 94%, disertai penggunaan sumber daya yang tinggi. Penyebab lamanya rawat inap di ICU masih belum jelas, dan sering kali digambarkan memiliki hubungan dengan faktor risiko independen seperti tindakan operasi berulang, usia lanjut, fraksi ejeksi rendah, penyakit paru, serta kegagalan organ. Pada pasien yang memerlukan rawat inap jangka panjang di ICU, kelangsungan hidup jangka panjang telah terbukti lebih baik pada pasien bedah jantung dibandingkan pasien bedah umum karena sifat kuratif dari bedah jantung. Pengetahuan tentang kelangsungan hidup jangka panjang pasien yang memerlukan rawat ICU yang lebih lama jika dibandingkan dengan pasien yang tidak dirawat tidak dalam waktu lama dapat membantu pengambilan keputusan tentang strategi dan pilihan terapi lebih lanjut.(35)

Dari penelitian yang dilakukan Ortrud dkk, diketahui bahwa pemanjangan rawat inap di ICU terutama berhubungan dengan kejadian kegagalan organ. Analisis survival jangka panjang menunjukkan kelangsungan hidup pasien pasca operasi bedah jantung yang lebih lama dirawat di ICU memiliki angka survival pasca operasi yang lebih rendah. Namun, angka survival jangka panjang mulai dari rentang 6 bulan hingga 3 tahun sebanding dengan kelangsungan hidup pada pasien yang tidak dirawat di ICU dalam waktu lama. Tindakan untuk mengidentifikasi dan mengurangi risiko kegagalan organ harus diambil sedini mungkin untuk mengurangi kemungkinan rawat inap yang berkepanjangan di ICU yang terkait dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas.(35)

2.3.2. Lama Rawat Inap pada Operasi Bedah Jantung Dewasa

Operasi bedah jantung dewasa saat ini masih menghabiskan banyak biaya perawatan kesehatan. Meskipun ada kemajuan besar dalam manajemen perioperatif, sebagian besar pasien tetap dirawat di ICU dan di rumah sakit secara keseluruhan lebih lama dari masa pemulihan biasanya.(36)

Rawat inap yang berkepanjangan tidak hanya meningkatkan keseluruhan biaya dan konsumsi sumber daya namun juga berdampak buruk pada hasil pasien dan bahkan mungkin membatasi jumlah keseluruhan prosedur yang dilakukan. Hal ini terutama berlaku di Kanada di mana keputusan penjadwalan sering kali harus dibuat berdasarkan ketersediaan ICU. Selain itu, peningkatan rawat inap di ICU juga dikaitkan dengan penurunan kelangsungan hidup jangka panjang yang signifikan, mengidentifikasi faktor risiko yang terkait dengan LOS yang berkepanjangan dapat membantu dokter dalam

mengidentifikasi pasien berisiko tinggi yang dapat dikembangkan intervensi alternatifnya.(35)

Pasien dengan risiko tinggi LOS berkepanjangan merupakan subpopulasi rumah sakit yang penting karena mereka cenderung mengonsumsi sumber daya unit perawatan intensif (ICU) dalam jumlah yang tidak proporsional.(36)

Akibatnya, variasi pasien dapat menurunkan kinerja operasional yang dapat terwujud dalam bentuk pembatalan operasi atau perpanjangan daftar tunggu. LOS terlebih dahulu untuk setiap pasien bedah jantung.(36)

Pada penelitian yang dilakukan oleh Almashrafi dkk, didapatkan hasil 30,5% pasien mengalami LOS berkepanjangan (≥ 11 hari) setelah operasi, sementara 17% mengalami LOS berkepanjangan di ICU (≥ 5 hari). Faktor-faktor yang diketahui memperpanjang ICU LOS adalah pembedahan non-elektif, gagal jantung kongestif saat ini (CHF), gagal ginjal, kombinasi cangkok bypass arteri koroner (CABG) dan pembedahan katup, serta pembedahan katup non-isolasi atau CABG lainnya. Faktor-faktor yang terkait dengan LOS pasca operasi yang berkepanjangan termasuk indeks massa tubuh, jenis operasi, penggunaan mesin bypass kardiopulmoner, transfusi darah, operasi non-elektif dan jumlah komplikasi yang terjadi. Adanya komplikasi pasca operasi merupakan penentu paling penting dari LOS pasca operasi.(35)

2.3.3. Komplikasi Setelah Operasi Bedah Jantung Dewasa

2.3.3.1. Operasi Berulang

Meskipun operasi jantung terbuka memiliki dampak besar dalam mengurangi angka kesakitan dan kematian pada penderita penyakit jantung, namun operasi ini mempunyai komplikasi yang serius, baik dalam jangka pendek maupun jangka panjang. Sebagian besar komplikasi jangka pendek dari operasi jantung terbuka berhubungan dengan penggunaan mesin bypass kardiopulmoner, jenis intervensi bedah, dan obat-obatan perioperatif dan komplikasi ini termasuk aritmia pasca operasi, perdarahan, tamponade jantung, dan infeksi luka bedah.(37)

Sebagian dari komplikasi ini mungkin mengindikasikan operasi berulang yang harus dilakukan secara dini dalam beberapa hari pertama setelah operasi jantung untuk diagnosis dan intervensi terapeutik. Indikasi pembukaan kembali setelah operasi jantung antara lain; perdarahan pasca operasi, tamponade, henti jantung, osteomyelitis atau mediastinitis sternum, dehiscence sternal, dan operasi ulang. Faktor risiko pembukaan kembali setelah operasi jantung meliputi; usia, BMI, operasi darurat, antikoagulan perioperatif, penggunaan mesin bypass kardiopulmoner, dan waktu bypass.(38)

Angka kesakitan dan kematian yang tinggi pada pasien yang menjalani pembukaan kembali dibandingkan dengan operasi primer dan angka kematian diperkirakan mencapai 43% dimana setengahnya

terjadi selama operasi. Komplikasi pembukaan kembali yang paling sering terjadi adalah stroke.(39)

Gadeltayeb dkk. mendapatkan hasil pada operasi bedah jantung dewasa insiden pembukaan kembali ditemukan sebesar 61 per 1000 pada semua kelompok umur, 90 per 1000 pada orang dewasa, dan 34 per 1000 pada anak-anak. Dari 39 kasus pembukaan kembali, pendarahan ditemukan sebagai indikasi pembukaan kembali yang paling sering terjadi.(39)

2.3.3.2 Stroke Pasca Bedah

Stroke tetap menjadi komplikasi yang cukup sering terjadi setelah prosedur operasi bedah jantung dengan insiden sebesar 6%.(40) Disfungsi kognitif dan neuropsikologis pasca operasi bahkan lebih sering terjadi dengan insiden yang mungkin melebihi 60%. Kemajuan terkini dalam teknik bedah jantung, khususnya pengembangan bypass arteri koroner off-pump (OPCAB), dapat mempengaruhi komplikasi neurologis perioperatif. Meskipun semakin banyak pasien yang menjalani operasi OPCAB, profil risiko pasien juga meningkat karena proporsi usia lanjut dan penyakit penyerta lainnya yang lebih tinggi.(40)

Penelitian sebelumnya telah berupaya untuk mengidentifikasi prediktor stroke setelah pencangkakan bypass arteri koroner (CABG) serta selama prosedur bedah jantung lainnya. Meskipun penelitian ini menghasilkan data penting, sebagian besar berasal dari populasi penelitian kecil atau terfokus pada satu prosedur bedah. Hanya sedikit penelitian prospektif skala besar yang tersedia mengenai kejadian stroke dan faktor risiko yang terkait.(9)

Terdapat sebuah penelitian mempertimbangkan hubungan antara serum suPAR dan terjadinya plak karotis, serta kejadian stroke dan CAD. Setelah disesuaikan dengan faktor risiko tradisional (usia, jenis kelamin, merokok, kolesterol, high-density lipoprotein, tekanan darah sistolik, pengobatan antihipertensi, DM, CRP, dan sel darah putih), individu dengan suPAR tinggi (yaitu, tertil ketiga) dan plak karotis memiliki HR sebesar 1,7 (95%CI 1,2-2,4) untuk CAD, dan HR sebesar 2,2 (95% CI 1.5-3.2) untuk stroke iskemik.(9)

2.3.3.3 Infeksi Luka Sternum Bagian Dalam

Infeksi luka sternum bagian dalam/Deep Sternal Wound Infection (DSWI) adalah salah satu komplikasi yang paling kompleks dan membahayakan setelah pada operasi bedah jantung dengan dampak yang signifikan terhadap prognosis pasien.

Meskipun terdapat banyak kemajuan dalam pencegahan, angka kematian tetap signifikan dan berkisar antara 0,5 hingga 6,8%,(41) dengan angka kematian di rumah sakit antara 7% dan 35%. Selain itu, kelangsungan hidup jangka menengah dan panjang berkurang secara signifikan pada pasien yang pernah mengalami DSWI.(41)

Filsoufi dkk. menemukan perbedaan kemungkinan survival absolut sebesar 15% antara pasien tanpa DSWI jika dibandingkan dengan yang pernah mengalami komplikasi ini. Dalam penelitian lanjutan selama 10 tahun setelah tindakan bypass arteri koroner, tingkat survival berkisar 39% pada pasien yang mengalami DSWI dibandingkan dengan 70% pada pasien yang tidak mengalami DSWI.(41) Peningkatan biaya rumah sakit juga muncul, terutama diakibatkan penggunaan antibiotik yang lebih signifikan dan prosedur lain yang dianggap perlu, serta peningkatan lama rawat inap di rumah sakit(42). Penatalaksanaan DSWI telah mengalami kemajuan melalui pengalaman klinis jangka panjang. Strategi pengobatan yang umum dilakukan meliputi revisi bedah dengan penutupan primer, revisi bedah dengan balutan terbuka atau irigasi tertutup, rekonstruksi dengan flap jaringan lunak, dan penerapan terapi luka bertekanan negatif/negative pressure wound therapy (NPWT).(43)

Faktor pasien dan pembedahan berkontribusi terhadap risiko DSWI setelah pembedahan kardioraks. Faktor pasien meliputi usia, jenis kelamin wanita, obesitas, diabetes melitus atau hiperglikemia selama periode perioperatif, merokok, serta penggunaan antibiotik sebelumnya, adanya infeksi kulit di bagian tubuh mana pun, PPOK, gagal jantung, disfungsi ginjal, penyakit pembuluh darah perifer, dan tindakan pembedahan yang sifatnya darurat. Alasan peningkatan risiko DSWI pada pasien obesitas mungkin terkait dengan buruknya perfusi lapisan adiposa subkutan dengan rendahnya tingkat antibiotik profilaksis pada jaringan ini.(44)

Gummert dkk. menemukan peningkatan risiko DSWI sebesar 1,5 kali lipat setelah operasi jantung pada pasien dengan indeks massa tubuh > 30 kg/m².(45) Filsoufi dkk. melaporkan bahwa obesitas dikaitkan dengan peningkatan risiko DSWI lebih dari 2 kali lipat. Bukti yang meyakinkan telah muncul bahwa pengendalian kadar glukosa darah selama operasi dan periode segera pasca operasi dengan pemantauan yang sering dan protokol pemberian insulin intravena terus menerus dapat menurunkan tingkat DSWI.(41)

2.3.3.4 Gagal Ginjal Akut

Meskipun banyak upaya untuk mengurangi tingkat kejadiannya, gagal ginjal akut (AKI) tetap menjadi komplikasi yang sering terjadi pada operasi jantung. Insidensinya bervariasi tergantung pada definisi yang diadopsi, cara deteksi, dan profil klinis pasien yang dianalisis. Oleh

karena itu, kejadian AKI berbeda antar penelitian, terjadi pada 1% hingga 30% pasien bila didefinisikan secara luas, sedangkan frekuensi AKI yang memerlukan dialisis umumnya lebih rendah, berkisar antara kurang dari 1% dan 6%.(46)

Kejadian AKI tentunya dipengaruhi oleh jenis operasi jantung. Biasanya, pasien yang menjalani operasi bypass arteri koroner (CABG) menunjukkan insiden terendah (2% hingga 5%), sedangkan pasien yang menjalani prosedur katup atau kombinasi menunjukkan angka kejadian yang lebih tinggi (hingga 30%).(46) Demikian pula, AKI setelah implantasi katup aorta transkateter tercatat pada sekitar 10% pasien, sedangkan setelah operasi kompleks seperti operasi aorta untuk perbaikan aneurisma atau diseksi aorta, insiden AKI telah dilaporkan sebesar 10% hingga 50%.(46)

Meskipun penelitian yang berbeda telah berusaha untuk menentukan faktor etiologi dalam patogenesisnya, AKI pasca operasi merupakan konsekuensi dari interaksi mekanisme patofisiologi yang berbeda, dengan faktor yang berhubungan dengan pasien dan cardiopulmonary bypass (CPB) sebagai penyebab utama. Ginjal rentan terhadap kerusakan iskemik karena sirkulasi darahnya yang khas, di mana medula ginjal biasanya mendapat perfusi pada tekanan oksigen rendah dengan cadangan terbatas; dan CPB menentukan perubahan aliran darah yang tidak dapat dihindari akibat cedera reperfusi iskemia, curah jantung rendah, vasokonstriksi ginjal, hemodilusi, dan hilangnya aliran pulsatil selama CPB. Semua faktor ini menyebabkan ketidakseimbangan pasokan/kebutuhan oksigen di ginjal, yang mengakibatkan cedera seluler yang signifikan.(46)

Korelasi antara AKI dan hipotermia CPB juga telah didokumentasikan. Mekanisme penyebab tampaknya berhubungan dengan peningkatan kebutuhan metabolik, yang diikuti dengan kerusakan nefron akibat suhu perfusi yang rendah akibat hipoperfusi korteks superfisial yang terjadi selama penghangatan kembali dan pemulihan normotermia. Suhu perfusi CPB kurang dari 27°C tampaknya berhubungan langsung dengan kejadian AKI. Respon inflamasi sistemik yang diinduksi CPB harus dianggap sebagai salah satu faktor penentu AKI pasca operasi, dengan inflamasi interstisial akhir disertai cedera tubular. Bypass kardiopulmonal juga mengekspos sel darah ke permukaan nonfisiologis dan gaya geser, yang menyebabkan lisis sel. Penghancuran mekanis berikutnya pada eritrosit menentukan pelepasan hemoglobin bebas plasma ke dalam sirkulasi, yang akhirnya menyebabkan oklusi tubulus ginjal dengan cetakan hemoglobin dan nekrosis sel tubulus.(47)

2.3.3.5. Penggunaan Ventilasi Jangka Lama

Pasien yang menjalani operasi bedah jantung umumnya dapat melanjutkan ventilasi spontan segera setelah pulih dari anestesi. Namun, sekitar 2,6% hingga 22,7% di antaranya memerlukan ventilasi mekanis berkepanjangan. Durasi dan lamanya ventilasi mekanis lama rawat inap di rumah sakit dapat mencapai atau melebihi 2 hingga 3 minggu, dengan dampak pengeluaran rumah sakit yang besar dan konsekuensi terhadap kualitas hidup.(48)

Operasi jantung menjadi lebih jarang dilakukan karena meningkatnya penerapan teknik perkutan (misalnya intervensi koroner perkutan, implantasi katup aorta transkateter, valvuloplasti perkutan, dan koreksi perkutan pada kelainan jantung bawaan). Hal ini menyebabkan perubahan profil pasien bedah jantung, yang semakin banyak memiliki riwayat penyakit jantung iskemik kronis, intervensi multipel, dan penyakit multivaskular yang tidak dapat direvaskularisasi. Akibatnya, angka morbiditas meningkat di antara pasien-pasien ini, terkait dengan masa rawat ICU yang lebih lama dan angka kematian yang lebih tinggi.(48)

Society of Thoracic Surgeons menggambarkan masa rawat inap di ICU adalah 48 jam lebih lama dan berhubungan dengan ventilasi mekanis yang berkepanjangan (24 jam) dan peningkatan durasi rawat inap di ICU. Terdapat hubungan terbalik antara penggunaan ventilasi mekanis jangka panjang dan kelangsungan hidup jangka pendek pada pasien bedah kritis, dan prediktor utama kematian pada pasien yang menggunakan ventilasi mekanis jangka panjang adalah kegagalan organ multipel.(48)