

TESIS

HUBUNGAN ANTARA DURASI *CARDIOPULMONARY BYPASS* DAN DURASI *AORTIC CROSS CLAMP* DENGAN PENINGKATAN NITROTIROSIN SEBAGAI PREDIKTOR GAGAL GINJAL AKUT PASCA OPERASI BEDAH JANTUNG

Nitrotyrosine Elevation and Cardiac Surgery–Associated Acute Kidney
Injury: The Impact of Cardiopulmonary Bypass and Aortic Cross-Clamp
Duration

**dr. Kurniati Mappadang
C135212008**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 1
PROGRAM STUDI ILMU ANESTESI DAN TERAPI INTENSIF
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2026**

**HUBUNGAN ANTARA DURASI *CARDIOPULMONARY BYPASS* DAN
DURASI *AORTIC CROSS CLAMP* DENGAN PENINGKATAN
NITROTIROSIN SEBAGAI PREDIKTOR GAGAL GINJAL AKUT
PASCA OPERASI BEDAH JANTUNG**

Nitrotyrosine Elevation and Cardiac Surgery–Associated Acute Kidney
Injury: The Impact of Cardiopulmonary Bypass and Aortic Cross-Clamp
Duration

**dr. Kurniati Mappadang
C135212008**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 1
PROGRAM STUDI ILMU ANESTESI DAN TERAPI INTENSIF
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2026**

**HUBUNGAN ANTARA DURASI *CARDIOPULMONARY BYPASS* DAN
DURASI *AORTIC CROSS CLAMP* DENGAN PENINGKATAN
NITROTIROSIN SEBAGAI PREDIKTOR GAGAL GINJAL AKUT
PASCA OPERASI BEDAH JANTUNG**

TESIS

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis-1 (Sp.1)

PROGRAM STUDI

Anestesiologi dan Terapi Intensif

Disusun dan diajukan oleh:

dr. Kurniati Mappadang

C135212008

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 1
DEPARTEMEN ILMU ANESTESI, PERAWATAN INTENSIF DAN
MANAJEMEN NYERI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2026

LEMBAR PENGESAHAN (TESIS)

**HUBUNGAN ANTARA DURASI *CARDIOPULMONARY BYPASS* DAN DURASI
AORTIC CROSS CLAMP DENGAN PENINGKATAN NITROTIROSIN SEBAGAI
PREDIKTOR GAGAL GINJAL AKUT PASCA OPERASI BEDAH JANTUNG**

Nitrotyrosine elevation and cardiac surgery-associated acute kidney injury: The impact of cardiopulmonary bypass and aortic cross-clamp duration

dr. Kurniati Mappadang

NIM. C135212008

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Program Studi Anesthesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada Tanggal 2 Juni 2026 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Pada

Program Studi Anesthesiologi dan Terapi Intensif

Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin
Makassar

Mengesahkan:

Pembimbing Utama

Dr. dr. Haizah Nurdin, M.Kes, SpAn-TI, Subsp.T.I.(K)
NIP. 19810411 201404 2 001

Pembimbing Pendamping,

dr. Andi Adil, M.Kes, SpAn-TI, Subsp.An.Kv.(K)
NIP. 19810404 201503 1 003

Ketua Program Studi
Anesthesiologi dan terapi intensif
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin

Dr. dr. Haizah Nurdin, M.Kes, SpAn-TI, Subsp.T.I.(K)
NIP. 19810411 201404 2 001



Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin

Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, Subsp. GH(K), Sp.GK
NIP. 19680530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : dr. Kurniati Mappadang

NIM : C135212008

Program Studi : Anestesiologi dan Terapi Intensif

Jenjang : PPDS-1

Menyatakan dengan ini bahwa tesis dengan judul "HUBUNGAN ANTARA DURASI *CARDIOPULMONARY BYPASS* DAN DURASI *AORTIC CROSS CLAMP* DENGAN PENINGKATAN NITROTIROSIN SEBAGAI PREDIKTOR GAGAL GINJAL AKUT PASCA OPERASI BEDAH JANTUNG" adalah benar karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing Dr. dr. Haizah Nurdin, Sp.An-TI, Subsp.TI (K) selaku pembimbing I dan dr. dr. Andi Adil, M.Kes, Sp.An-TI, Subsp.An.Kv.(K), selaku pembimbing II. Karya ilmiah ini belum diajukan dalam bentuk apapun kepada perguruan tinggi manapun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam daftar pustaka tesis ini.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 2 Juli 2026

Yang menyatakan,



dr. Kurniati Mappadang

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur saya panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas rahmat, karunia, dan bimbingan-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini dengan baik. Penelitian ini disusun sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan studi pada Program Pendidikan Dokter Spesialis Anestesiologi, Terapi Intensif, dan Manajemen Nyeri Universitas Hasanuddin.

Pada kesempatan ini, penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan, dukungan, dan doa sehingga penelitian ini dapat terselesaikan dengan lancar, terutama kepada:

1. Dr. dr. Haizah Nurdin, .Mkes, SpAn-TI, Subsp. TI (K), selaku Pembimbing I dan dr. Andi Adil,M.Kes, SpAn-TI , Subsp. Kv (K), selaku Pembimbing II yang telah dengan sabar membimbing, memberikan arahan, ilmu, serta masukan berharga selama proses penyusunan penelitian.
2. Seluruh Dokter Konsulen Departemen Anestesi Universitas Hasanuddin atas bimbingan ilmu dan pengawasan selama penelitian berlangsung.
3. Suami, orang tua, mertua, saudara dan anak saya yang dengan Ikhlas, sabar dan tulus mendukung, memanjatkan doa untuk saya dalam menyelesaikan pendidikan dan penelitian ini baik secara moril maupun materil.
4. Pegawai dan staf Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo, serta semua pihak yang telah membantu kelancaran pelaksanaan penelitian ini.
5. Rekan-rekan Residen Anestesi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang telah memberikan dukungan moral maupun bantuan tenaga selama penelitian ini berlangsung.

6. Serta seluruh pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu yang telah memberikan bantuan dalam bentuk apapun kepada penulis.

Penulis menyadari penelitian ini masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun untuk kesempurnaan penelitian ini mendatang. Semoga penelitian ini dapat bermanfaat dan memberikan kontribusi bagi ilmu pengetahuan serta pelayanan medis di kemudian hari.

Makassar, 2 Juni 2026

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Kurniati', with a stylized flourish extending to the right.

Kurniati Mappadang

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI	viii
BAB I PENDAHULUAN.....	3
1.1 Latar Belakang	3
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian	6
1.3.1 Tujuan Umum	6
1.3.2 Tujuan Khusus.....	6
1.4 Hipotesis	6
1.5 Manfaat Penelitian	7
1.5.1 Manfaat Ilmiah	7
1.5.2 Manfaat Praktis.....	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	8
2.1 Bedah Jantung	8
2.2 Stres oksidatif akibat lama durasi bypass kardiopulmoner dan durasi <i>aortic cross clamp</i>	9
2.3 Nitrotirosin sebagai indikator stres oksidatif pada operasi jantung	11
2.4 Gagal Ginjal Akut Pasca Operasi Jantung.....	13
2.4.1 Pengertian gagal ginjal akut	13
2.4.2 Faktor risiko gagal ginjal akut pasca operasi jantung ..	14
2.4.3 Mekanisme gagal ginjal akut pasca operasi jantung ...	17
2.4.4 Stres oksidatif pada gagal ginjal akut	20
2.4.5 Diagnosis gagal ginjal akut	22
2.4.5 Tatalaksana gagal ginjal akut	23
2.5 Hubungan durasi cardiopulmonary bypass dan kejadian gagal ginjal akut	24
2.6 Hubungan antara durasi <i>aortic cross clamp</i> dengan nitrotirosin dan kejadian gagal ginjal akut.....	26
BAB III KERANGKA TEORI.....	Error! Bookmark not defined.
BAB IV KERANGKA KONSEP	Error! Bookmark not defined.
BAB V METODOLOGI PENELITIAN	Error! Bookmark not defined.
5.1 Desain Penelitian	Error! Bookmark not defined.
5.2 Tempat dan Waktu Penelitian	Error! Bookmark not defined.

5.2.1 Tempat Penelitian.....	Error! Bookmark not defined.
5.2.2 Waktu Penelitian	Error! Bookmark not defined.
5.3 Populasi dan Sampel Penelitian	Error! Bookmark not defined.
5.3.1 Populasi Penelitian.....	Error! Bookmark not defined.
5.3.2 Sampel Penelitian	Error! Bookmark not defined.
5.4 Perkiraan Besar Sampel	Error! Bookmark not defined.
5.5 Kriteria Inklusi, Eksklusi Dan Drop Out..	Error! Bookmark not defined.
5.5.1 Kriteria Inklusi.....	Error! Bookmark not defined.
5.5.2 Kriteria Eksklusi.....	Error! Bookmark not defined.
5.6 Kriteria Drop Out	Error! Bookmark not defined.
5.7 Metode Kerja.....	Error! Bookmark not defined.
5.7.1 Alokasi sampel	Error! Bookmark not defined.
5.7.2 Cara kerja.....	Error! Bookmark not defined.
5.8 Identifikasi dan Klasifikasi Variabel	Error! Bookmark not defined.
5.8.1 Identifikasi Variabel	Error! Bookmark not defined.
5.8.2. Klasifikasi variabel.....	Error! Bookmark not defined.
5.9 Definisi Operasional	Error! Bookmark not defined.
5.10 Pengolahan dan Analisis Data	Error! Bookmark not defined.
5.11 Etika Penelitian	Error! Bookmark not defined.
5.12 Jadwal Penelitian	Error! Bookmark not defined.
5.13 Personalia Penelitian	Error! Bookmark not defined.
5.14 Alur Penelitian	Error! Bookmark not defined.
BAB VI HASIL PENELITIAN	Error! Bookmark not defined.
6.1 Karakteristik Subyek Penelitian.....	Error! Bookmark not defined.
6.2 Durasi <i>cardiopulmonary bypass</i> dan <i>aortic cross clamp</i>	Error! Bookmark not defined.
6.3 Perubahan nitrotirosin sebelum dan setelah <i>cardiopulmonary bypass</i> dan <i>aortic cross clamp</i>	Error! Bookmark not defined.
6.4 Hubungan durasi <i>cardiopulmonary bypass</i> dan <i>aortic cross clamp</i> dengan perubahan nitrotirosin	Error! Bookmark not defined.

6.5	Hubungan perubahan nitrotirosin dengan kejadian gagal ginjal akut	Error! Bookmark not defined.
6.6	Hubungan durasi <i>aortic cross clamp</i> dan <i>aortic cross clamp</i> dengan kejadian gagal ginjal akut	Error! Bookmark not defined.
6.7	Hubungan antara durasi <i>cardiopulmonary bypass</i> dan <i>aortic cross clamp</i> berdasarkan resiko gagal ginjal akut dengan kadar nitrotirosin.....	Error! Bookmark not defined.
BAB VII PEMBAHASAN		Error! Bookmark not defined.
7.1	Karakteristik Subyek Penelitian.....	Error! Bookmark not defined.
7.2	Durasi <i>cardiopulmonary bypass</i>	Error! Bookmark not defined.
7.3	Durasi <i>aortic cross clamp</i>	Error! Bookmark not defined.
7.4	Perubahan nitrotirosin sebelum dan setelah 2 jam <i>cardiopulmonary bypass</i> dan <i>aortic cross clamp</i>	Error! Bookmark not defined.
7.5	Hubungan durasi <i>cardiopulmonary bypass</i> dan perubahan nitrotirosin.....	Error! Bookmark not defined.
7.6	Hubungan durasi <i>aortic cross clamp</i> dan perubahan nitrotirosin.....	Error! Bookmark not defined.
7.7	Hubungan perubahan nitrotirosin dengan kejadian gagal ginjal akut	Error! Bookmark not defined.
7.8	Hubungan durasi <i>cardiopulmonary bypass</i> dengan kejadian gagal ginjal akut	Error! Bookmark not defined.
7.9	Hubungan durasi <i>aortic cross clamp</i> dengan kejadian gagal ginjal akut	Error! Bookmark not defined.
7.10	Hubungan antara durasi <i>cardiopulmonary bypass</i> berdasarkan resiko gagal ginjal akut dengan kadar nitrotirosin.....	Error! Bookmark not defined.
7.11	Hubungan antara durasi <i>cardiopulmonary bypass</i> berdasarkan resiko gagal ginjal akut dengan kadar nitrotirosin.....	Error! Bookmark not defined.
7.12	Implikasi Klinis.....	Error! Bookmark not defined.
7.13	Kelebihan dan Keterbatasan Penelitian	Error! Bookmark not defined.
BAB VIII KESIMPULAN DAN SARAN.....		Error! Bookmark not defined.
8.1	Kesimpulan	Error! Bookmark not defined.
8.2	Saran.....	Error! Bookmark not defined.

DAFTAR PUSTAKA	Error! Bookmark not defined.
----------------------	-------------------------------------

ABSTRAK

Hubungan antara durasi cardiopulmonary bypass dan durasi aortic cross clamp dengan peningkatan nitrotyrosin sebagai prediktor gagal ginjal akut pasca operasi bedah jantung (Dibimbing Oleh Haizah Nurdin, Andi Adil, Syafri Kamsul Arif, Faisal Muchtar, Rusmin B. Syukur).

Latar Belakang Gagal ginjal akut (AKI) merupakan komplikasi yang umum terjadi pada operasi jantung dengan mesin cardiopulmonary bypass (CPB). CPB dan *Aortic cross clamp* berkepanjangan dapat menyebabkan kerusakan iskemia-reperfusion dengan meningkatkan stres oksidatif melalui pembentukan spesies oksigen reaktif (ROS) seperti nitrotyrosin selama operasi. Pengukuran kadar Nitrotyrosin diharapkan dapat kejadian gagal ginjal akut pada pasien yang menjalani operasi bedah jantung

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara durasi *cardiopulmonary bypass* dan durasi *aortic cross clamp* yang diukur dengan nitrotyrosin sebagai prediktor gagal ginjal akut pasca operasi bedah jantung.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan desain kohort yang dilakukan pada pasien yang menjalani operasi bedah jantung di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo periode Februari–April 2026. Kadar nitrotyrosin serum diukur sebelum operasi dan 2–4 jam setelah operasi menggunakan enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). AKI pascaoperasi didiagnosis berdasarkan kriteria KDIGO). Analisis korelasi dan ROC dilakukan.

Hasil: Rerata durasi CPB adalah $111,73 \pm 56,22$ menit dan rerata durasi aortic cross-clamp adalah $81,85 \pm 34,48$ menit. Kadar nitrotyrosin meningkat secara signifikan setelah operasi ($2,07 \pm 0,61$ vs $2,56 \pm 0,81$ ng/mL; $p < 0,001$). Durasi CPB berkorelasi positif dengan kadar nitrotyrosin pascaoperasi ($r = 0,416$; $p = 0,035$) dan delta nitrotyrosin ($r = 0,446$; $p = 0,022$). Durasi aortic cross-clamp berkorelasi dengan kadar nitrotyrosin pascaoperasi ($r = 0,449$; $p = 0,022$) dan delta nitrotyrosin ($r = 0,565$; $p = 0,003$). Pasien dengan AKI menunjukkan peningkatan kadar nitrotyrosin yang jauh lebih tinggi secara signifikan ($p = 0,001$). Analisis ROC mengidentifikasi durasi CPB $>107,50$ menit dan durasi aortic cross-clamp $>72,50$ menit sebagai prediktor AKI. Delta nitrotyrosin menunjukkan performa prediktif yang baik (AUC 0,869; sensitivitas 80%; spesifisitas 93,75%).

Kesimpulan: semakin lama durasi *cardiopulmonary bypass* dan durasi *aortic cross clamp time* maka semakin meningkatkan kadar nitrotyrosin dan meningkatkan resiko gagal ginjal akut pasca bedah sehingga kadar nitrotyrosin mungkin bisa menjadi prediktor dalam kejadian gagal ginjal akut pasca operasi bedah jantung.

Kata kunci: Cardiopulmonary bypass; Aortic cross-clamp; Nitrotyrosine; gagal ginjal akut, operasi bedah jantung

ABSTRACT

The relationship between the duration of cardiopulmonary bypass and aortic cross-clamping and the increase in nitrotyrosine as a predictor of acute kidney injury following cardiac surgery (Supervised by Haizah Nurdin, Andi Adil, Syafri Kamsul Arif, Faisal Muchtar, Rusmin B. Syukur).

Background: Acute kidney injury (AKI) is a common complication in cardiac surgery involving cardiopulmonary bypass (CPB). Prolonged CPB and aortic cross-clamping can cause ischemia-reperfusion injury by increasing oxidative stress through the formation of reactive oxygen species (ROS), such as nitrotyrosine, during surgery. Measuring nitrotyrosine levels is expected to help predict the occurrence of acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery.

Objective: This study aims to determine the relationship between the duration of cardiopulmonary bypass and aortic cross-clamping—assessed via nitrotyrosine levels—as a predictor of acute kidney injury following cardiac surgery.

Methods: Serum nitrotyrosine levels were measured preoperatively and 2–4 hours postoperatively using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Postoperative AKI was diagnosed according to Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) criteria. Correlation and receiver operating characteristic (ROC) analyses were performed.

Results: Mean CPB duration was 111.73 ± 56.22 minutes and mean aortic cross-clamp duration was 81.85 ± 34.48 minutes. Nitrotyrosine levels increased significantly after surgery (2.07 ± 0.61 vs 2.56 ± 0.81 ng/mL; $p < 0.001$). CPB duration correlated positively with postoperative nitrotyrosine levels ($r = 0.416$; $p = 0.035$) and delta nitrotyrosine ($r = 0.446$; $p = 0.022$). Aortic cross-clamp duration correlated with postoperative nitrotyrosine levels ($r = 0.449$; $p = 0.022$) and delta nitrotyrosine ($r = 0.565$; $p = 0.003$). Patients with AKI demonstrated significantly greater nitrotyrosine elevation ($p = 0.001$). ROC analysis identified CPB duration >107.50 minutes and aortic cross-clamp duration >72.50 minutes as predictors of AKI. Delta nitrotyrosine showed good predictive performance (AUC 0.869; sensitivity 80%; specificity 93.75%).

Conclusion: Prolonged CPB and aortic cross-clamp duration were associated with increased nitrotyrosine levels and greater risk of postoperative AKI. Nitrotyrosine may serve as a clinically useful biomarker reflecting oxidative–nitrosative stress in cardiac surgery-associated AKI.

Keywords: Cardiopulmonary bypass; Aortic cross-clamp; Nitrotyrosine; Acute kidney injury; Cardiac surgery

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Gagal ginjal akut (AKI) merupakan komplikasi yang umum terjadi pada operasi jantung dengan cardiopulmonary bypass (CPB).¹ CPB umumnya digunakan selama operasi cangkuk bypass arteri koroner untuk memotong arteri koroner yang tersumbat dengan cangkuk (biasanya vena atau arteri dari tempat lain di dalam tubuh) untuk memulihkan aliran darah ke otot jantung.² Prevalensi AKI pada operasi jantung dengan CPB bervariasi antara 5-43%, dan 2-7% pasien memerlukan terapi penggantian ginjal (RRT).³

AKI akibat CPB menyebabkan luaran yang buruk, rawat inap yang lama, kebutuhan dialisis baru, fungsi ginjal yang memburuk (pengurangan eGFR sebesar 25% atau lebih), peningkatan mortalitas, dan stroke. AKI akibat CPB meningkatkan mortalitas di rumah sakit sebanyak 8,2 kali lipat (Liu *et al.*, 2021). Angka mortalitas tiga puluh hari pasien AKI akibat CPB yang memerlukan RRT mencapai 42%.⁴⁻⁵

Rangkaian perubahan fisiologis dan patologis yang diakibatkan oleh manipulasi dan peralatan khusus CPB terutama melibatkan hipoperfusi dan hipoksia, peradangan, stres oksidatif, koagulasi dan hemolisis, dan kerusakan endotel.⁵ Tingkat stres oksidatif yang lebih tinggi dinyatakan berhubungan dengan *aortic cross clamp* lebih dari 50 menit (García-de-la-Asunción *et al.*, 2013).⁶

AKI berhubungan dengan hipoperfusi ginjal dan cedera reperfusi iskemia yang disebabkan oleh CPB. CPB menstimulasi respons inflamasi sistemik, yang menyebabkan pelepasan serangkaian mediator dan faktor pro-inflamasi, yang selanjutnya menyebabkan AKI. Risiko AKI pasca operasi meningkat seiring dengan peningkatan waktu.¹ Risiko AKI pasca operasi CABG juga meningkat seiring dengan peningkatan durasi *aortic cross clamp*.⁷

CPB dan *Aortic cross clamp* berkepanjangan dapat menyebabkan kerusakan iskemia-reperfusi dengan meningkatkan stres oksidatif melalui pembentukan spesies oksigen reaktif (ROS) selama operasi.⁸ Bentuk utama ROS jantung adalah superoksida ($O_2^{\cdot-}$), hidrogen peroksida (H_2O_2), radikal hidroksil ($\cdot OH$), dan peroksinitrit ($ONOO^-$).⁹ Peroksinitrit adalah produk superoksida ($O_2^{\cdot-}$) yang bereaksi dengan oksida nitrat (NO_2), dan merupakan penyebab utama stres nitrogenatif.¹⁰ Peroksinitrit diproduksi dari miokardium manusia setelah iskemia-reperfusi selama operasi jantung terbuka.¹¹ Miokardium iskemik menghasilkan sejumlah besar anion superoksida ($O_2^{\cdot-}$) selama reperfusi. Anion superoksida bereaksi cepat dengan NO untuk membentuk peroksinitrit. Peroksinitrit memiliki waktu paruh yang sangat pendek dan fraksi plasmanya sulit diukur. Nitrotirosin yang dihasilkan oleh nitrasi residu l-tirosin (tirosin) oleh peroksinitrit menjadi penanda yang baik untuk kerusakan jaringan yang diinduksi peroksinitrit karena relatif stabil dan dapat diukur dengan mudah.

Pada penelitian sebelumnya melaporkan bahwa kadar 8-isoprostana dan nitrit/nitrat lebih besar yang menandakan tingkat kerusakan oksidatif yang secara signifikan lebih tinggi selama durasi cross-clamp dengan durasi yang lebih lama.⁶ Pada penelitian Hui dkk menyatakan bahwa kadar nitrotirosin dalam sampel plasma sinus koroner meningkat setelah prosedur CPB.¹⁰

Pada penelitian Axtell *et al.*, (2020) menyatakan bahwa pasien dengan AKI pascaoperasi memiliki waktu CPB yang secara signifikan lebih lama selama operasi kardiovaskular ($165,80 \pm 62,53$ menit) dibandingkan pasien non AKI ($118,88 \pm 46,29$ menit). Penelitian meta analisis pada pasien dewasa yang menjalani operasi jantung dengan CPB menunjukkan bahwa peningkatan durasi CPB merupakan faktor risiko AKI dimana rentang durasi CPB pada pasien non AKI antara 81-130 menit dan pada pasien AKI antara 101-134 menit. Pada penelitian Arif *et al.* (2022) melaporkan bahwa ada perbedaan yang signifikan antara luaran ginjal pascaoperasi CABG antara pasien dengan durasi CPB yang lebih pendek (< 90 menit) dengan pasien

dengan durasi CPB yang lebih lama (≥ 90 menit). Sementara itu, pada penelitian Iqbal *et al.* (2014) melaporkan bahwa sebanyak 6 pasien mengalami AKI pasca operasi CABG dengan durasi *aortic cross clamp* 50 menit dan sebanyak 36 pasien mengalami AKI pasca operasi CABG dengan durasi *aortic cross clamp* > 50 menit. Pada penelitian Serraino *et al.* (2021), ketika indeks Youden dihitung, durasi *aortic cross clamp* 51 menit menjadi cut-off yang dapat membedakan risiko AKI dengan sensitivitas 85% dan spesifisitas 81%.⁷

Saat ini, hanya ada sedikit pengobatan yang efektif untuk AKI terkait CPB, terutama termasuk pengobatan konservatif dan CRRT sebagai tindakan suportif. Mengurangi waktu CPB dan durasi *aortic cross clamp* semaksimal mungkin menjadi fokus strategi untuk menurunkan risiko AKI.^{1,12}

Berkaitan dengan penelitian sebelumnya, telah dilakukan penelitian mengenai hubungan lama durasi *cardiopulmonary bypass* dan durasi *aortic cross clamp* dengan kadar nitrotirosin dan hubungan lama durasi *cardiopulmonary bypass* dan durasi *aortic cross clamp* dengan kejadian AKI. Namun belum pernah ada penelitian tentang hubungan kadar nitrotirosin dengan kejadian AKI akibat pemasangan CPB dan *aortic cross clamp*. Penelitian ini tertarik untuk mengetahui hubungan antara lama durasi *cardiopulmonary bypass* dan durasi *aortic cross clamp* yang diukur dengan nitrotirosin dengan kejadian gagal ginjal akut pada pasien yang menjalani operasi bedah jantung.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah penelitian ini yaitu Bagaimana hubungan antara durasi *cardiopulmonary bypass* dan durasi *aortic cross clamp* yang diukur dengan nitrotirosin sebagai prediktor gagal ginjal akut pasca operasi bedah jantung?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara durasi *cardiopulmonary bypass* dan durasi *aortic cross clamp* yang diukur dengan nitrotirosin sebagai prediktor gagal ginjal akut pasca operasi bedah jantung.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk menilai durasi *cardiopulmonary bypass*.
2. Untuk menilai durasi *aortic cross clamp*.
3. Untuk menilai perubahan nitrotirosin sebelum dan setelah 2 jam *cardiopulmonary bypass* dan *aortic cross clamp*.
4. Untuk menilai hubungan durasi *cardiopulmonary bypass* dan perubahan nitrotirosin
5. Untuk menilai hubungan durasi *aortic cross clamp* dan perubahan nitrotirosin.
6. Untuk menilai hubungan perubahan nitrotirosin dengan kejadian gagal ginjal akut.
7. Hubungan durasi *cardiopulmonary bypass* dengan kejadian gagal ginjal akut.
8. Hubungan durasi *aortic cross clamp* dengan kejadian gagal ginjal akut.
9. Hubungan antara durasi *cardiopulmonary bypass* berdasarkan resiko gagal ginjal akut dengan kadar nitrotirosin.
10. Hubungan antara durasi *aortic cross clamp* berdasarkan resiko gagal ginjal akut dengan kadar nitrotirosin.

1.4 Hipotesis

Hipotesis penelitian ini yaitu semakin lama durasi *cardiopulmonary bypass* dan durasi *aortic cross clamp time* maka semakin meningkatkan kadar nitrotirosin sehingga semakin meningkatkan kejadian gagal ginjal akut pada pasien yang menjalani operasi bedah jantung.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Ilmiah

Menjadi sumbangan data ilmiah pada keilmuan mengenai hubungan antara durasi *cardiopulmonary bypass* dan durasi *aortic cross clamp* dengan kadar nitrotirosin dan kejadian gagal ginjal akut pada pasien yang menjalani operasi bedah jantung.

1.5.2 Manfaat Praktis

Penelitian ini dapat diperoleh informasi mengenai durasi *cardiopulmonary bypass* dan durasi *aortic cross clamp* yang aman yang diukur dengan kadar nitrotirosin sebagai pedoman untuk tatalaksana operasi jantung yang dapat mencegah terjadinya gagal ginjal akut.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Bedah Jantung

Bedah jantung adalah spesialisasi medis yang berfokus pada penanganan bedah patologi jantung dan aorta toraks. Bedah jantung menjadi praktik rutin untuk banyak kondisi jantung, dengan pendekatan sternotomi median tetap menjadi standar emas untuk sebagian besar prosedur jantung terbuka. Beberapa prosedur bedah jantung meliputi pengembangan bypass kardiopulmoner (CPB), cangkok bypass arteri koroner (CABG), perbaikan katup, dan teknik invasif minimal.(Senst, Kumar dan Diaz., 2024).

Bedah jantung diperkirakan telah dilakukan pada 1 hingga 1,5 juta prosedur setiap tahunnya (Senst, Kumar dan Diaz., 2024). Bedah jantung diindikasikan untuk penyakit katup jantung, lesi stenotik dan regurgitasi. Bedah jantung membantu mengobati berbagai gangguan irama jantung dengan menanamkan perangkat seperti alat pacu jantung, termasuk perangkat bilik ganda untuk blok atrioventrikular, defibrilator untuk aritmia ventrikel, dan terapi sinkronisasi jantung untuk gagal jantung lanjut. Bedah jantung juga diindikasikan untuk penyakit jantung bawaan. Operasi dapat ditunda pada pasien dengan kondisi yang tidak stabil (Senst, Kumar dan Diaz., 2024).

Bedah jantung terbuka secara tradisional melibatkan akses ke jantung dengan membuka toraks melalui sternotomi atau hemisternotomi atas. CABG merupakan salah satu prosedur operasi yang paling umum dilakukan. Setelah kantung perikardial dibuka dengan sayatan T terbalik, tanpa meninggalkan kedua saraf frenikus, kanulasi, CPB, dan kardioplegia diterapkan, yang memungkinkan jantung dimobilisasi untuk mengidentifikasi arteri target. Bedah minimal invasif dan CABG endoskopik melibatkan sayatan yang lebih kecil, panduan video, dan instrumen khusus. Teknik-teknik ini memerlukan pelatihan tambahan dan hanya tersedia di

pusat-pusat tertentu. Pasien dapat mengalami trauma bedah yang berkurang dan pemulihan pascaoperasi yang lebih cepat dengan pendekatan ini. Banyak prosedur dapat dilakukan menggunakan teknik minimal invasif, dan dengan munculnya bedah robotik, sistem robotik juga telah menjadi bagian dari ruang operasi jantung. Miokardium dapat dilindungi selama operasi jantung menggunakan kardioplegia dan hipotermia. Berbagai solusi kardioplegik tersedia, dan kardioplegia dapat diberikan baik secara anterograde melalui akar aorta atau secara retrograde melalui sinus koroner. Perlindungan otak dicapai dengan meningkatkan perfusi otak, mengurangi trombogenesis melalui modifikasi pada konstituen darah, dan pemberian antikoagulasi yang tepat. Beberapa teknik perbaikan katup telah ditetapkan, termasuk bikuspidisasi, DeVega, dan teknik clover untuk katup trikuspid, serta teknik Alfieri edge-to-edge, foldoplasty, neochordae, dan sliding plasty untuk katup mitral. Bergantung pada apakah katup aorta perlu diganti atau dipertahankan, aneurisma dan diseksi aorta ascendens dapat ditangani menggunakan teknik David, Yacoub, atau Bentall (Senst, Kumar dan Diaz., 2024).

2.2 Stres oksidatif akibat lama durasi bypass kardiopulmoner dan durasi aortic cross clamp

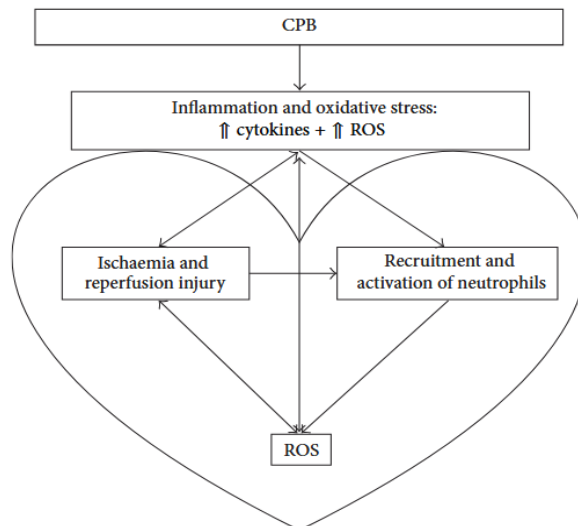
Stres oksidatif merupakan faktor vital yang berkontribusi terhadap serangkaian peristiwa yang mendorong sistem fisiologis sehat menuju berbagai kondisi patologis. Stres tersebut terjadi akibat menipisnya cadangan antioksidan untuk mengimbangi reaktivitas radikal bebas atau akibat terganggunya keadaan redoks fisiologis (Bandookwala dan Sengupta, 2020).

CPB menyebabkan cedera iskemik ketika suplai darah ke jaringan suboptimal dan disertai dengan deplesi adenosin trifosfat seluler akibat degradasinya oleh hipoksantin. Hipoksantin biasanya dioksidasi oleh enzim xantin dehidrogenase menjadi xantin menggunakan nikotinamida adenin dinukleotida (NAD) dalam reaksi yang mengubah NAD menjadi

nikotinamida adenin dinukleotida hidrogenase (NADH), sebaliknya; xantin dehidrogenase diubah menjadi xantin oksidase selama periode iskemia. Metabolisme anaerobik menghasilkan produksi asam laktat dan perubahan homeostasis seluler dengan hilangnya gradien ion melintasi membran sel. Reperfusi setelah iskemia mempengaruhi stres oksidatif dengan memulai serangkaian peristiwa biokimia yang mengakibatkan pembentukan ROS dalam jumlah berlebihan. Reduksi oksigen menyebabkan produksi anion superoksida, yang mampu menembus membran sel dan diubah menjadi spesies oksigen lain yang lebih toksik. Oleh karena itu, reaksi dismutase (yang dikatalisis oleh superoksida dismutase) menyebabkan konversi anion superoksida menjadi hidrogen peroksida. Hal ini dapat menyebabkan produksi asam hipoklorit melalui aksi MPO, atau melalui interaksi dengan garam besi, dalam reaksi Haber-Weiss untuk menghasilkan radikal hidroksil yang sangat toksik. Toksisitas radikal hidroksil dihasilkan dari kemampuannya untuk mengambil elektron dari berbagai molekul, yang mengarah pada pembentukan radikal baru yang dapat melanjutkan reaksi (Zakkar *et al.*, 2015).

ROS dapat memodulasi aktivitas protein pensinyalan melalui nitrosilasi, karbonilasi, pembentukan ikatan disulfida, dan glutathionionisasi yang memicu aktivasi jalur pensinyalan proinflamasi dan proapoptotik seperti MAPK dan NF- κ B. CPB dan cedera iskemia dan reperfusi selama pembedahan dapat menyebabkan stres miokardium substansial yang mengarah pada pembentukan mediator proinflamasi dan ROS yang mengakibatkan kerusakan pada protein, lipid, dan DNA yang berdampak pada fungsi dan hasil jantung pascaoperasi. Iskemia menyebabkan penurunan produksi energi mitokondria karena kekurangan oksigen dan nutrisi. Hal ini diikuti oleh penurunan ATP, penurunan pH intraseluler, dan peningkatan konsentrasi intraseluler Na^+ dan Ca^{2+} . Miosit jantung yang terpapar iskemia bereaksi dengan menghasilkan sitokin proinflamasi dan aktivasi kaskade adhesi leukosit yang memungkinkan neutrofil terakumulasi dalam miokardium, melekat pada miosit, dan melepaskan ROS dan enzim

proteolitik lainnya. Selain itu, reperfusi dapat menyebabkan kerusakan miokardium ireversibel akibat disfungsi mitokondria yang disebabkan oleh pemuatan Ca^{2+} sitosol dan pembentukan ROS (Zakkar *et al.*, 2015).



Gambar 1. Gambaran skematis respons stres inflamasi dan oksidatif selama bypass kardiopulmoner
Sumber: (Zakkar *et al.*, 2015)

Pada Gambar 1 menunjukkan bahwa bentuk utama ROS jantung adalah superoksida ($\text{O}_2^{\cdot-}$), hidrogen peroksida (H_2O_2), radikal hidroksil ($\cdot\text{OH}$), dan peroksinitrit (ONOO^-). Meskipun hidrogen peroksida bukan radikal bebas, dianggap sebagai ROS karena sifatnya yang sangat reaktif (Zakkar *et al.*, 2015).

2.3 Nitrotirosin sebagai indikator stres oksidatif pada operasi jantung

Nitrotirosin merupakan biomarker stres oksidatif yang dihasilkan oleh modifikasi pascatranslasi protein akibat efek peningkatan konsentrasi spesies nitrosasi. Nitrotirosin dinyatakan berhubungan dengan perkembangan penyakit pada penyakit Alzheimer (AD), penyakit Parkinson (PD), Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS), penyakit Huntington (HD) dan penyakit Prion. Nitrasasi tirosin (Tyr) mengubah pKa-nya dari 10 menjadi 7,1 dan merusak kemampuan ikatan hidrogennya yang menyebabkan gangguan pada struktur protein asli. Pergeseran nilai pKa dari gugus $-\text{OH}$

netral di tirosin mengganggu proses fosforilasi tirosin yang penting untuk pensinyalan seluler (Bandookwala dan Sengupta, 2020).

Kurangnya suplai oksigen selama prosedur CPB dan infus ulang darah beroksigen secara tiba-tiba ke jantung pasca-CPB mengakibatkan pembentukan spesies oksigen reaktif, yang berkontribusi terhadap cedera iskemia-reperfusi. Peroksinitrit (ONOO_2) adalah produk superoksida (O_2^-) yang bereaksi dengan oksida nitrat (NO_2), dan merupakan penyebab utama stres nitrogenatif. Peroksinitrit dapat menekan fungsi mekanis jantung ketika diinfuskan ke jantung tikus, memicu apoptosis kardiomyosit pada model kultur sel dan tikus, berkontribusi terhadap perkembangan respons inflamasi sistemik pasca-bypass pada tikus, dan menimbulkan kerusakan permanen dan meluas pada asam nukleat, lipid, dan protein (Hui *et al.*, 2012). ONOO_2 adalah oksidan kuat yang secara langsung mengoksidasi gugus sulfhidril pada tingkat 1.000 kali lipat lebih besar daripada hidrogen peroksida, dan menghambat fungsi berbagai enzim, termasuk komponen rantai transpor elektron mitokondria. Bentuk terprotonasinya, asam peroksinitrat (ONOOH), memulai peroksidasi lipid dan dapat berkontribusi pada oksidasi lipoprotein plasma. Ini merupakan salah satu efek sitotoksik ONOO_2 , yang dapat memengaruhi peroksidasi lipid miokardium. ONOO_2 diproduksi dari miokardium manusia setelah iskemia-reperfusi selama operasi jantung terbuka (Hayashi *et al.*, 2001). Namun, pemantauan kadar peroksinitrit dalam pengaturan klinis hampir mustahil karena sebagian besar tidak stabil dan berumur pendek. Ketika diprotonasi, terurai menjadi radikal bebas (OH^- dan NO^-) (Hui *et al.*, 2012).

Produksi NO secara keseluruhan meningkat selama dan setelah operasi jantung terbuka. Hal ini terutama karena CPB menghasilkan stimulasi mekanis dinding pembuluh darah dan kontak darah dengan permukaan buatan sirkuit bypass, yang mengaktifkan NOS konstitutif endotel (ecNOS) dan selanjutnya mengekspresikan NOS yang dapat diinduksi (iNOS). Di sisi lain, miokardium iskemik menghasilkan sejumlah besar anion superoksida (O_2^-) selama reperfusi. Anion superoksida

bereaksi cepat dengan NO untuk membentuk peroksinitrit (ONOO_2). ONOO_2 memiliki waktu paruh yang sangat pendek in vivo dan fraksi plasmanya sulit diukur.

Nitrotirosin adalah produk akhir yang stabil dari OH^- dan NO^- yang bereaksi dengan tirosin atau residu tirosin dari protein. Oleh karena itu, nitrotirosin bebas dan nitrotirosin terikat protein keduanya diterima sebagai biomarker pengganti peroksinitrit (Hui *et al.*, 2012). Nitrotirosin yang dihasilkan oleh nitrasi residu l-tirosin (tirosin) oleh ONOO_2 dianggap sebagai penanda yang baik untuk kerusakan jaringan yang diinduksi ONOO_2 karena relatif stabil dan dapat diukur dengan mudah (Hayashi *et al.*, 2001).

Kadar nitrotirosin dilaporkan meningkat setelah operasi jantung terbuka, dalam kondensat napas yang dihembuskan pasien fibrosis kistik, dan pada anak-anak asma alergi. Kadar nitrotirosin dalam sampel plasma sinus koroner meningkat setelah prosedur CPB. Kadar nitrotirosin dalam plasma pasien sebelum dan sesudah CPB masing-masing adalah $1,494 \pm 0,107$ nM dan $2,167 \pm 0,177$ nM. Nitrotirosin sebagai biomarker yang bermakna untuk stres nitrosatif dan menghubungkan karakteristik pasien, luaran klinis, dan perawatan kardioprotektif dengan tingkat stres nitrosatif endogen (Hui *et al.*, 2012).

2.4 Gagal Ginjal Akut Pasca Operasi Jantung

2.4.1 Pengertian gagal ginjal akut

Gagal ginjal akut adalah komplikasi serius setelah operasi jantung yang terjadi antara 5% hingga 42% pasien (Montrief, Koyfman dan Long, 2018; Cardinale *et al.*, 2019). Gagal ginjal akut merupakan komplikasi serius dari pembedahan jantung dan merupakan kontributor penting terhadap kematian jangka pendek dan jangka panjang (Montrief, Koyfman dan Long, 2018). Cedera ginjal akut setelah operasi jantung terjadi akibat penurunan fungsi ginjal secara cepat setelah operasi jantung yang

dinyatakan sebagai penurunan laju filtrasi glomerulus (GFR) yang signifikan (Vives *et al.*, 2019).

2.4.2 Faktor risiko gagal ginjal akut pasca operasi jantung

Identifikasi faktor risiko gagal ginjal akut post CABG berguna karena beberapa alasan. Pertama, menyarankan mekanisme cedera yang penting untuk penelitian lebih lanjut. Kedua, identifikasi faktor risiko dapat digunakan untuk pengembangan skor risiko yang dapat diterapkan secara klinis. Setidaknya secara teori, stratifikasi risiko dari skor tersebut dapat berguna untuk diskusi risiko sebelum operasi dengan pasien dan keluarga, untuk membantu perencanaan kebutuhan sumber daya, dan untuk pengayaan kohort dalam uji klinis. Ketiga, identifikasi faktor risiko yang dapat dimodifikasi menawarkan target terapi potensial untuk mengurangi risiko cedera ginjal perioperatif (McIlroy, 2021).

Ada beberapa kondisi yang mempengaruhi gagal ginjal pasca operasi. Faktor risiko ini termasuk disfungsi ginjal yang sudah ada sebelumnya, penurunan curah jantung, seperti pada gagal jantung kongestif atau syok, diabetes tergantung insulin, dan penyakit arteri perifer yang terjadi bersamaan. Usia lanjut, ras kulit hitam, jenis kelamin perempuan, dan kebutuhan akan intervensi bedah atau dukungan balon intraaortik pra operasi semuanya telah terlibat dalam meningkatkan risiko disfungsi ginjal akut (Diodato dan Chedrawy, 2014).

Tabel 1. Faktor risiko gagal ginjal akut post CABG

Preoperatif	Intraoperatif	Postoperatif
Usia lanjut	Operasi kompleks	Paparan vasopresor
Perempuan	Durasi CPB	Paparan inotrope
Hipertensi	Perlu kembali ke CPB	Paparan diuretik
Hiperlipidemia	Hematokrit rendah	Transfusi darah
Penyakit ginjal kronis	selama CPB	Anemia
Penyakit hati	Waktu penjepit silang aorta	Hipovolemia Kongesti vena

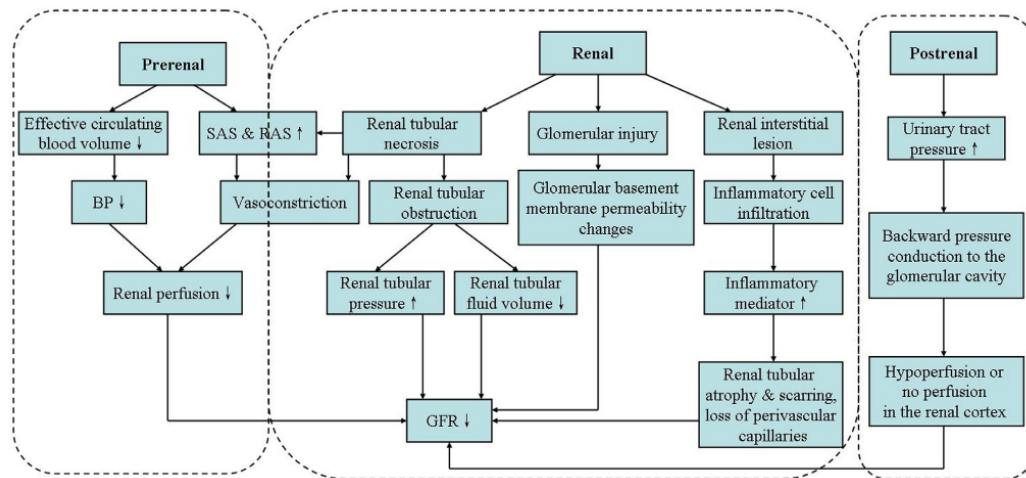
Penyakit pembuluh darah perifer	Hipoperfusi	Serangan jantung
Stroke sebelumnya	Hipovolemia	
Riwayat merokok	Kongesti vena	
Diabetes	Emboli (kolesterol dan	
Anemia	lainnya)	
	Paparan inotrope	

Dikutip dari: O'Neal JB, Shaw AD, Billings FT. Acute kidney injury following cardiac surgery: Current understanding and future directions. Crit Care. 2016;20(1):1–9.

Gangguan yang mendasari gagal ginjal akut post CABG meliputi iskemia, toksisitas dari antibiotik, agen anestesi, media kontras, diuretik, mioglobin, dan kejadian emboli (Montrief, Koyfman dan Long, 2018). Faktor risiko lainnya berupa riwayat gagal jantung, dan/atau penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri (LVEF), waktu bypass kardiopulmoner (CPB) yang berkepanjangan dan pemberian agen nefrotoksik. Faktor yang berkontribusi terhadap gagal ginjal akut setelah operasi jantung meliputi perubahan hemodinamik dan metabolik, inflamasi, toksin eksogen, pelepasan vasokonstriktor, dan interaksi antara komponen darah dan membran buatan. Semuanya berkontribusi terhadap vasokonstriksi ginjal dan iskemia. Dengan demikian, karakteristik unik dari bedah jantung yang menggunakan CPB secara nyata meningkatkan risiko gagal ginjal akut bila dibandingkan dengan pengaturan klinis dan bedah lainnya, terutama disebabkan oleh penjepitan silang aorta dan transfusi produk darah eksogen serta vasopresor (Cardinale *et al.*, 2019). Faktor risiko gagal ginjal akut yang terjadi pada pasien yang menjalani operasi jantung disajikan pada Tabel 1 (McIlroy, 2021).

Penelitian lain melaporkan penyebab gagal ginjal akut post operasi jantung terbuka, yang dapat diklasifikasikan sebagai penyebab prerenal, renal, dan postrenal. Penyebab-penyebab tersebut selanjutnya dapat dibagi menjadi: inflamasi, hemodinamik, konstitusional, dan nefrotoksik. Di

antara penyebab-penyebab tersebut, defisiensi perfusi renal yang mengalami hipotensi berkelanjutan selama periode perioperatif dianggap sebagai penyebab utama gagal ginjal akut post operasi jantung. Faktor risiko prediktif untuk insufisiensi ginjal berat pascaoperasi meliputi usia, jenis kelamin, jumlah sel darah putih $>12.000/\text{mm}^3$, CABG sebelumnya, gagal jantung kongestif, penyakit pembuluh darah perifer, diabetes, hipertensi, dan pompa balon intra-aorta praoperasi. Dalam bedah kardiopulmoner, empat faktor risiko independen terpenting untuk gagal ginjal akut pascaoperasi adalah usia lanjut, insufisiensi ginjal praoperasi, waktu bypass kardiopulmoner (CPB) >140 menit, dan hipotensi pascaoperasi. EuroSCORE dapat menjadi prediktor yang baik untuk evaluasi komplikasi pascaoperasi: pasien yang mengalami gagal ginjal akut pascaoperasi yang memerlukan terapi penggantian ginjal berkelanjutan menunjukkan EuroSCORE rata-rata yang lebih tinggi. Selain itu, transfusi plasma beku segar, transfusi darah, dan penggunaan inhibitor enzim pengubah angiotensin praoperasi, dapat menjadi faktor risiko alternatif gagal ginjal akut pascaoperasi. Beberapa zat bioaktif dalam plasma beku segar, termasuk histamin, protein kationik eosinofil, protein X eosinofil, mieloperoksidase, dan inhibitor aktivator plasminogen, meningkatkan respons imun dan proses inflamasi, sehingga memicu terjadinya gagal ginjal akut. Secara umum, insufisiensi ginjal praoperasi dan hipotensi pascaoperasi merupakan faktor risiko independen terpenting untuk gagal ginjal akut pada pasien setelah operasi jantung. Model konseptual patofisiologi gagal ginjal akut post operasi jantung ditunjukkan pada Gambar 2 (Yuan, 2019).



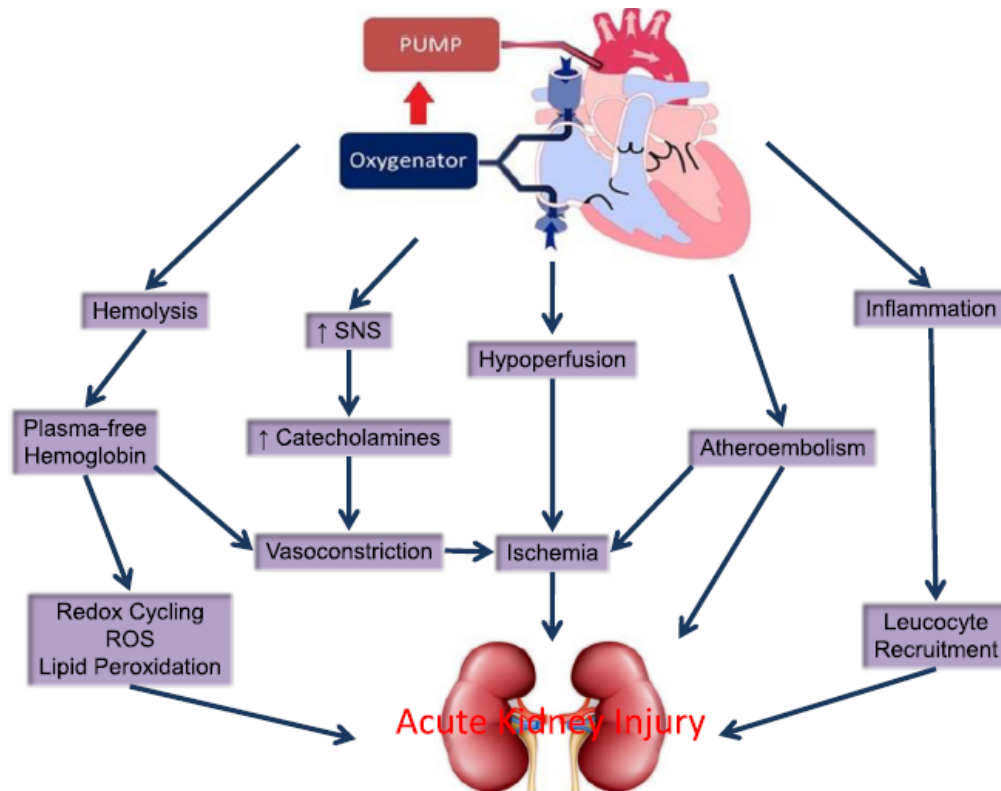
Gambar 2 Model konseptual gagal ginjal akut sesuai faktor resikonya
Keterangan: BP=blood pressure; GFR=glomerular filtration rate;
RAS=renin-angiotensin system; SAS=sympathetic-adrenomedullary
system

Dikutip dari: Yuan, S.M. (2019) 'Acute kidney injury after cardiac surgery: Risk factors and novel biomarkers', *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*, 34(3), pp. 352–360.

2.4.3 Mekanisme gagal ginjal akut pasca operasi jantung

Etiologi dan mekanisme gagal ginjal akut setelah operasi jantung masih kurang dipahami dan hampir pasti bersifat multifaktorial (McIlroy, 2021). Mekanisme cedera berkaitan dengan mikroembolisasi, aktivasi neurohormonal, toksin eksogen dan endogen, faktor metabolik serta hemodinamik dan inflamasi, cedera iskemia-reperfusi, dan stres oksidatif (Vives *et al.*, 2019). Mekanisme gagal ginjal akut terkait pembedahan jantung meliputi iskemia ginjal perioperatif, cedera reperfusi, hemolisis yang diinduksi CPB dan nefropati pigmen, stres oksidatif, dan inflamasi (Gambar 3). Perfusi ginjal bersifat kompleks dan sangat diatur. Meskipun 20% curah jantung mengalir ke ginjal, sebagian besar darah yang disaring oleh korteks glomeruli dikeluarkan dari vasa rekta. Shunt ini dapat membantu menjaga gradien konsentrasi elektrolit dan air di medula ginjal yang diperlukan untuk reabsorpsi tubulus dan sistem pengumpul, namun menyebabkan medula ginjal dan sambungan kortikomeduler menjadi hipoksia dibandingkan dengan jaringan lain. Hal ini merupakan mekanisme perlindungan terhadap

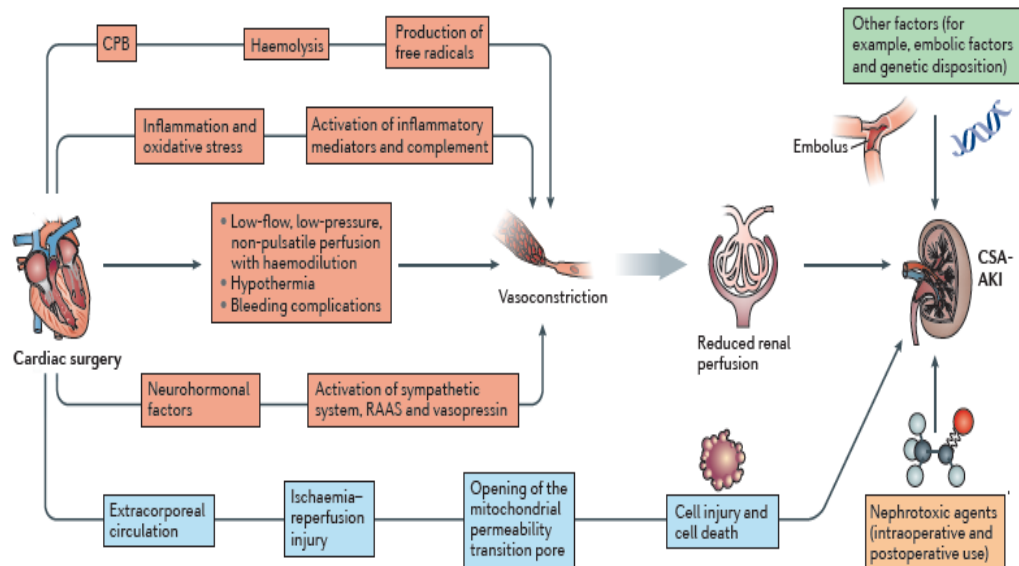
cedera oksidatif namun meningkatkan kerentanan terhadap iskemia (O'Neal, Shaw dan Billings, 2016).



Gambar 3. Patofisiologi cedera ginjal akut setelah operasi jantung
Dikutip dari: O'Neal JB, Shaw AD, Billings FT. Acute kidney injury following cardiac surgery: Current understanding and future directions. Crit Care. 2016;20(1):1–9.

Selama pembedahan, banyak faktor yang mengubah perfusi ginjal, dan tubulus di persimpangan kortikomedullary dan di medula sering rusak. CPB memberikan aliran darah nonpulsatil dan mungkin mengganggu keseimbangan antara perfusi kortikal dan medula. Paradoksnya, peningkatan perfusi kortikal dapat memicu iskemia kortikomedullary karena peningkatan konsumsi oksigen meduler akibat peningkatan transportasi zat terlarut. Kanulasi aorta dan cross-clamping meningkatkan atheroemboli pada ginjal, sehingga memperburuk iskemia dan menginduksi peradangan. Faktor lain termasuk aktivasi sistem saraf simpatis, pelepasan katekolamin endogen dalam sirkulasi, dan induksi kaskade renin-angiotensin-aldosteron selanjutnya dapat mengganggu oksigenasi ginjal selama operasi. Operasi

jantung juga menyebabkan peradangan ginjal dan sistemik. Peningkatan konsentrasi sitokin inflamasi plasma pasca operasi berhubungan dengan diagnosis gagal ginjal akut (O'Neal, Shaw dan Billings, 2016).



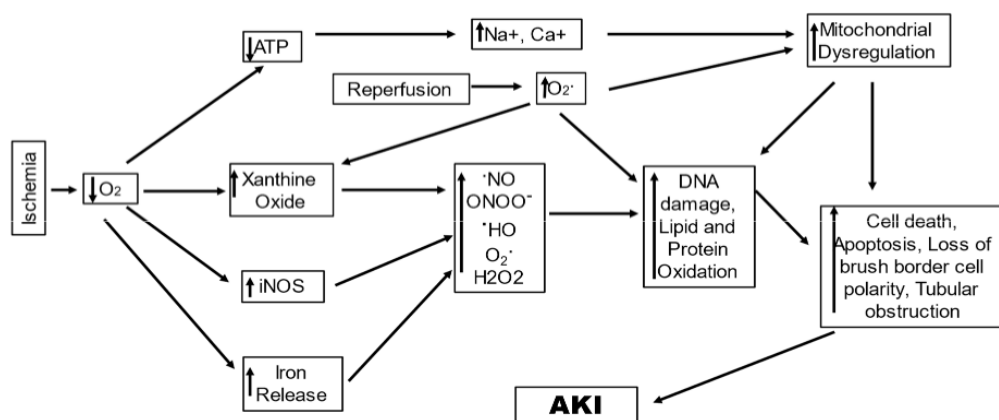
Gambar 4. Teori patofisiologi cedera ginjal akut setelah operasi jantung
Dikutip dari: (Wang dan Bellomo, 2017)

Patofisiologi gagal ginjal akut setelah operasi jantung menurut penelitian lain diperoleh beberapa jalur cedera utama mungkin terlibat dalam perkembangan gagal ginjal akut akibat operasi jantung, termasuk hipoperfusi, cedera iskemia-reperfusi, aktivasi neurohumoral, inflamasi, stres oksidatif, nefrotoksin, dan faktor mekanis. Semua jalur cedera ini dapat terjadi sebelum operasi, intraoperatif, dan pascaoperasi, atau pada semua waktu tersebut, dan pada tingkat yang berbeda-beda pada setiap pasien. Cedera ginjal akut terkait operasi jantung dapat disebabkan oleh penurunan perfusi ginjal akibat vasokonstriksi setelah operasi jantung. Sejumlah jalur patofisiologi dapat menyebabkan vasokonstriksi. Gagal ginjal akut juga dapat disebabkan oleh cedera iskemia-reperfusi yang terjadi pada sirkulasi ekstrakorporeal, yang menyebabkan terbukanya pori-pori transisi permeabilitas mitokondria di ginjal dan menyebabkan cedera sel atau kematian sel. Selain itu, agen nefrotoksik dan faktor lain dapat

berkontribusi terhadap gagal ginjal akut akibat operasi jantung (Wang dan Bellomo, 2017).

2.4.4 Stres oksidatif pada gagal ginjal akut

Stres oksidatif merupakan mekanisme penting dalam patogenesis AKI pasca operasi (Smith *et al.*, 2021). Iskemia-reperfusi merupakan penyebab umum AKI karena buruknya pengiriman oksigen dan nutrisi serta pembersihan produk limbah dari sel-sel ginjal. Permintaan dan pasokan oksigen dan nutrisi tidak seimbang, bersamaan dengan akumulasi limbah yang menyebabkan cedera sel epitel tubulus, dan dalam kondisi parah menyebabkan kematian sel melalui apoptosis dan nekrosis. Hipoksia dan iskemia menginduksi stres oksidatif yang kemudian menyebabkan kerusakan jaringan dan fungsi dengan mengganggu mikrosirkulasi, enzim seluler, dan fungsi mitokondria (Gambar 1) (Rashid *et al.*, 2024).



Gambar 5. Diagram skematik yang menunjukkan mekanisme pembangkitan ROS pada penyakit ginjal akut yang diinduksi iskemia/reperfusi

Pada Gambar 5, pada jaringan dengan cedera iskemik, reperfusion sangat penting untuk kelangsungan hidup namun reperfusion itu sendiri menyebabkan cedera sel, yang dikenal sebagai cedera reperfusion, yang diakibatkan oleh pembentukan ROS. Hal ini terjadi karena pembentukan hidrogen peroksida (H₂O₂) dan superoksida (O₂^{•-}) selama konversi hipoksantin yang terakumulasi menjadi xantin dalam reperfusion. H₂O₂

membentuk $\text{OH}\cdot$ yang sangat reaktif dengan adanya zat besi; secara bersamaan, NOS diinduksi dalam sel tubulus oleh iskemia, yang berinteraksi dengan $\text{O}_2\cdot^-$ untuk membentuk peroksi nitrit, yang menyebabkan cedera oksidan serta nitrosilasi protein, yang menyebabkan kerusakan sel. Reperfusi iskemia menyebabkan peningkatan produksi ROS ketika oksigen dimasukkan kembali ke dalam mitokondria dengan cedera iskemik. Peningkatan ROS dapat menyebabkan kerusakan DNA mitokondria (mtDNA), yang mengakibatkan enzim pernapasan memiliki subunit protein cacat yang dikodekan oleh mtDNA mutan, yang selanjutnya meningkatkan gangguan produksi ATP dan ROS. Peningkatan ROS juga dapat menyebabkan kerusakan jaringan melalui pelepasan sitokrom C dari mitokondria yang memicu apoptosis atau mengaktifkan respons imun melalui pola molekuler terkait kerusakan (DAMP) lainnya. Di ginjal, tubulus proksimal tampaknya secara spesifik rentan terhadap cedera reperfusi yang dimediasi oleh ROS (Rashid *et al.*, 2024).

Penelitian kohort prospektif pada pasien dengan AKI diikuti selama 90 hari dan dikelompokkan menurut konsentrasi nitrotirosin plasma diperoleh hasil bahwa nitrotirosin plasma tertinggi terdeteksi pada pasien dengan AKI dibandingkan dengan subjek sehat, dan pasien sakit kritis tanpa AKI.

Peroksinitrit muncul sebagai salah satu sekuel penting dari stres oksidatif dan nitrosatif yaitu reaksi antara ion superoksida dan oksida nitrat (NO) berlangsung pada laju yang hampir terbatas pada difusi, sehingga menghasilkan pembentukan peroksinitrit yang hampir seketika dibandingkan dengan nitrit, nitrat, atau hidrogen peroksida. Peroksinitrit adalah oksidan poten yang mendorong nitrasi residu tirosin protein, menghasilkan "sidik jari molekuler" yang khas untuk oksidan turunan oksida nitrat, nitrotirosin. Aksesibilitas protein plasma yang mudah untuk pengambilan sampel, waktu paruh plasma yang relatif panjang dari banyak protein, dan jalur biokimia oksidasi protein dan asam amino yang terkarakterisasi dengan baik menjadikan oksidasi protein plasma sebagai

biomarker reaksi oksidatif in vivo yang menarik. Terdapat oksidasi dan nitrasasi protein plasma berlebih pada pasien dengan AKI, sebagaimana dibuktikan oleh peningkatan kandungan nitrotirosin. Pada pasien dengan AKI, kondisi patologis seperti iskemia dapat menginduksi produksi NO yang berasal dari iNOS. NO akan bereaksi dengan peningkatan ROS, yang mengakibatkan peningkatan pembentukan peroksinitrit dan pembentukan nitrotirosin lebih lanjut. Peroksinitrit diduga, setidaknya sebagian, bertanggung jawab atas kerusakan ginjal, karena efek oksidatif dan nitrosatif yang terkait dengan peroksinitrit pada beberapa target, seperti gugus sulfidril dan cincin aromatik protein, lipid membran sel, dan asam nukleat. Hal ini telah dikonfirmasi oleh serangkaian penelitian yang menunjukkan bahwa strategi yang secara langsung mencegah pembentukan peroksinitrit atau mempercepat degradasinya dapat mencegah pembentukan nitrotirosin pada sel tubulus yang cedera, memperbaiki kerusakan histologis ginjal, dan mengurangi perubahan fungsional ginjal pada cedera ginjal (Qian *et al.*, 2013).

2.4.5 Diagnosis gagal ginjal akut

Diagnosis gagal ginjal akut biasanya mencakup pengukuran konsentrasi kreatinin serum dan keluaran urin, dengan pedoman konsensus yang mendukung kriteria Penyakit Ginjal: Peningkatan Hasil Global (KDIGO). Kriteria ini mendefinisikan gagal ginjal akut dengan salah satu dari berikut ini: peningkatan kreatinin serum sebesar $\geq 0,3$ mg/dL ($>26,5$ $\mu\text{mol/L}$) dalam waktu 48 jam, peningkatan kreatinin serum hingga $\geq 1,5$ kali lipat dari nilai dasar pasien dalam tujuh hari sebelumnya, atau volume urin $<0,5$ mL/kg/jam selama enam jam (Montrief, Koyfman dan Long, 2018). Stadium gagal ginjal akut dijelaskan pada Tabel 2.

Tabel 2. Stadium gagal ginjal akut

Stadium	Serum kreatinin	Output urin
1	Peningkatan kreatinin serum sebesar $\geq 0,3$ mg/dl ($\geq 26,5$ $\mu\text{mol/l}$) dalam waktu 48 jam sejak timbulnya	$<0,5$ ml /kg/jam selama 6–12 jam

	penyakit atau setelah operasi jantung, atau peningkatan kreatinin serum sebesar 1,5–1,9 kali lipat dari kadar awal	
2	Peningkatan kreatinin serum 2,0–2,9 kali lipat dari kadar awal	<0,5 ml/kg/jam selama ≥12 jam
3	Peningkatan kreatinin serum sebesar 3,0 kali lipat dari nilai awal atau peningkatan kreatinin serum hingga ≥4,0 mg/dl (≥353,6 mol/l) atau inisiasi terapi pengganti ginjal	<0,3 ml/kg/jam selama ≥24 jam atau anuria selama ≥12 jam

Dikutip dari: Wang Y, Bellomo R. Cardiac surgery-associated acute kidney injury: Risk factors, pathophysiology and treatment. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(11):697–711.

Semua kriteria konsensus terbaru untuk diagnosis AKI, termasuk RIFLE, AKIN, dan KDIGO, menggunakan perubahan konsentrasi SCr dan keluaran urin. Oliguria sering terjadi setelah operasi jantung dan biasanya terjadi sebelum peningkatan SCr setelah cedera ginjal, namun seringkali merupakan respons yang tepat terhadap hipovolemia intravaskular. Karena alasan ini dan karena dokumentasi keluaran urin per jam yang akurat seringkali buruk, gagal ginjal akut paling sering didiagnosis oleh dokter menggunakan pengukuran SCr. Namun, perubahan kecil pada SCr mencerminkan proses inflamasi sistemik yang sedang berlangsung dan tidak spesifik pada gagal ginjal akut. Meskipun demikian, ambang batas 0,3 mg/dl sangat terkait dengan hasil yang buruk (O’Neal, Shaw dan Billings, 2016).

2.4.5 Tatalaksana gagal ginjal akut

Pasien dengan risiko tinggi gagal ginjal akut dapat dengan mudah diidentifikasi sebelum operasi jantung. Pengobatan gagal ginjal akut terbaik adalah pencegahan, karena penatalaksanaannya hanya bersifat suportif, dengan terapi pengganti ginjal menjadi pengobatan utama untuk gagal ginjal berat. Salah satu tindakan pencegahan dengan hidrasi. Ginjal menerima 20% sampai 25% dari total curah jantung dan bagian medula nefronnya sangat rentan terhadap iskemia. Daerah ini dipertahankan pada

tekanan oksigen rendah, sedangkan transpor natrium aktifnya berhubungan dengan aktivitas metabolisme dan kebutuhan oksigen yang tinggi. Dengan demikian, volume sirkulasi yang tidak memadai menyebabkan hipoperfusi ginjal dan menimbulkan respons neurohumoral, sehingga menyebabkan vasokonstriksi ginjal lebih lanjut. Di sisi lain, hidrasi yang kuat dapat melawan fenomena merugikan tersebut dengan mengoptimalkan hemodinamik sistemik, meningkatkan aliran ginjal, dan menjaga perfusi meduler (Cardinale *et al.*, 2019).

Pengenalan dini terhadap pasien berisiko gagal ginjal akut dan resusitasi segera dengan cairan dan obat vasoaktif diperlukan untuk mencegah gangguan ginjal lebih lanjut. Idealnya, larutan kristaloid seimbang harus digunakan, karena saline 0,9% berhubungan dengan asidosis metabolik hiperkloremik, memburuknya keseimbangan asam-basa, dan hasil ginjal yang merugikan. Pada pasien sakit kritis, terutama yang mengalami syok septik, gangguan mikrosirkulasi, vasoreaktivitas, dan autoregulasi aliran darah ginjal menyebabkan gagal ginjal akut melalui hipoperfusi iskemik. Meskipun data mengenai tekanan arteri rata-rata (MAP) yang optimal untuk mencegah perkembangan dan/atau perkembangan gagal ginjal akut masih bertentangan, rekomendasi saat ini mengusulkan target MAP ≥ 65 mmHg namun menyatakan bahwa target MAP harus bersifat individual, terutama pada pasien dengan penyakit yang sudah ada sebelumnya. hipertensi kronis (Montrief, Koyfman dan Long, 2018). Pada pasien dengan gagal ginjal akut setelah operasi jantung, terapi penggantian ginjal dilakukan sedini mungkin untuk mencapai hasil yang menjanjikan (Yuan, 2019).

2.5 Hubungan durasi cardiopulmonary bypass dan kejadian gagal ginjal akut

Penelitian meta-analisis menyatakan bahwa 7 dari 9 penelitian menyatakan bahwa waktu CPB rata-rata secara statistik lebih lama dalam kelompok pasien dengan gagal ginjal akut post CPB dibandingkan dengan

kelompok tanpa gagal ginjal akut. Perbedaan rata-rata absolut waktu CPB antara 2 kelompok adalah 25,65 menit. Waktu CPB yang lebih lama berhubungan dengan risiko lebih tinggi mengalami gagal ginjal akut (Kumar *et al.*, 2012). Penelitian retrospektif pada 3889 pasien yang menjalani operasi jantung CPB tanpa henti sirkulasi diperoleh hasil bahwa peningkatan durasi CPB berhubungan dengan gagal ginjal akut pascaoperatif, terutama pada pasien dengan gangguan ginjal praoperatif (Axtell *et al.*, 2020).

Pada penelitian Taniguchi, Souza and Martins (2007) menyatakan bahwa resiko besar terjadinya gagal ginjal setelah operasi jantung diamati ketika durasi CPB lebih besar atau sama dengan 90 menit, meskipun klirens kreatinin tidak berubah secara signifikan antara kelompok. CPB memicu respons inflamasi yang signifikan dalam operasi jantung dengan konsekuensi yang jauh lebih rendah ketika durasi CPB kurang dari 70 menit. Ketika durasi CPB lebih dari 3 jam, risiko gagal ginjal akut sebesar 4 kali lebih besar dibandingkan dengan batas batas 2 jam. Hasil serupa dilaporkan oleh Boldt *et al.* (2003) bahwa pasien dengan waktu CPB lebih dari 90 menit menunjukkan kerusakan ginjal yang lebih parah daripada pasien dengan waktu CPB kurang dari 70 menit sebagaimana dinilai oleh protein spesifik ginjal yang sensitif.

Beberapa mekanisme patofisiologis cedera ginjal selama CPB termasuk iskemia ginjal perioperatif dan cedera reperfusi, hemolisis dan nefropati pigmen yang diinduksi CPB, stres oksidatif, dan peradangan sistemik. Aliran nonpulsatif yang disediakan oleh CPB dapat mengganggu mekanisme perfusi ginjal. Ada penurunan aliran darah ginjal hingga setengahnya dengan hilangnya autoregulasi ginjal selama CPB hipotermia dan nonpulsatif menggunakan kateter termodilusi retrograde di vena ginjal. Selain itu, kanulasi aorta dan penjepitan silang dapat melepaskan ateroemboli ke ginjal, yang selanjutnya memperburuk iskemia dan meningkatkan peradangan. Pembedahan jantung terbukti meningkatkan peradangan ginjal dan sistemik dengan iskemia dan reperfusi serta

hemolisis eritrosit yang memicu produksi spesies oksigen reaktif sehingga meningkatkan faktor transkripsi proinflamasi, sitokin, dan kemokin. Faktor-faktor tersebut merekrut neutrofil, makrofag, dan limfosit ke dalam parenkim ginjal, yang meningkatkan risiko cedera ginjal akut dan dapat menyebabkan fibrosis. Efek kumulatif dan sinergis dari mekanisme ini dari waktu ke waktu kemungkinan berkontribusi pada peningkatan risiko cedera ginjal yang terlihat dengan meningkatnya durasi CPB (Axtell *et al.*, 2020).

Durasi CPB yang lebih lama dapat memicu peningkatan risiko hipotensi arteri dengan hipoksemia ginjal lokal. Selain itu, durasi CPB yang lebih lama berhubungan dengan peningkatan sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-1, IL-6 dan endotoksin, yang dapat menjelaskan cedera tubulus dan penurunan fungsi ginjal. Selama CPB, episode emboli harus dipertimbangkan sebagai faktor risiko potensial untuk infark ginjal dan penurunan fungsi ginjal berikutnya (Taniguchi, Souza dan Martins, 2007). Semakin lama waktu CPB, semakin banyak oksidan dan mediator inflamasi yang dilepaskan (Qadan *et al.*, 2023).

2.6 Hubungan antara durasi *aortic cross clamp* dengan nitrotirosin dan kejadian gagal ginjal akut

Selama CPB, aliran darah konstan disalurkan ke pasien oleh pompa mekanis. Untuk menyediakan area operasi yang kering dan tidak bergerak, *cross clamp* dipasang melintang di aorta ascendens untuk mencegah darah memasuki bilik jantung. Iskemia miokard setelah pemasangan *cross clamp* aorta terjadi karena arteri koroner tidak mendapat perfusi (Moh'd *et al.*, 2021). *Aortic cross clamp* menyebabkan kerusakan iskemia-reperfusi dengan meningkatkan stres oksidatif selama operasi (Dogan dan Turker, 2017). Pada penelitian sebelumnya dibuktikan bahwa pembentukan ROS terjadi di miokardium dalam 5 menit pertama reperfusi. Ada peningkatan awal 8-isoprostana dan nitrit/nitrat dari jaringan yang direperfusi setelah CPB. Korelasi antara kadar 8-isoprostana dan nitrit/nitrat pada 1 jam setelah CPB lebih baik daripada pada hanya 5 menit setelah CPB. Setelah

membagi pasien menjadi dua kelompok berdasarkan nilai median (50 menit) durasi *aortic cross clamp* terjadi peningkatan kadar 8-isoprostana dan nitrit/nitrat pada kedua kelompok setelah 5 menit dan 1 jam pasca CPB dan ada perbedaan signifikan kadar 8-isoprostana dan nitrit/nitrat setelah 5 menit dan 1 jam pasca CPB. Kadar 8-isoprostana dan nitrit/nitrat lebih besar yang menandakan tingkat kerusakan oksidatif yang secara signifikan lebih tinggi selama durasi cross-clamp dengan durasi yang lebih lama. Hasil ini menunjukkan bahwa kerusakan oksidatif terjadi pada *aortic cross clamp* dalam jangka waktu yang singkat (<50 menit), meskipun kerusakan tersebut terjadi pada tingkat yang lebih rendah daripada kerusakan yang terjadi pada *aortic cross clamp* dalam jangka waktu yang lebih lama (>50 menit) (García-de-la-Asunción *et al.*, 2013).

Pada penelitian Hayashi *et al.* (2001) menyatakan bahwa nitrotirosin tidak terdeteksi sebelum CPB, tetapi terdeteksi setelah pembukaan aorta pada *aortic cross clamp*. Hal ini karena miokardium mengalami iskemia selama penutupan aorta, sementara organ lain disuplai dengan darah beroksigen oleh CPB. Dalam perkembangan respons inflamasi yang diinduksi CPB, pelepasan radikal bebas yang abnormal dan peningkatan produksi NO yang dapat bereaksi satu sama lain untuk membentuk ONOO₂.

Aortic cross clamp mengakibatkan penurunan aliran darah ke jaringan distal secara langsung, sementara tekanan arteri rata-rata (MAP) meningkat dengan cepat akibat peningkatan afterload. Meskipun efek *aortic cross clamp* terhadap curah jantung bervariasi, aliran darah distal penjepitan tetap terjaga karena peningkatan MAP proksimal. Salah satu manifestasi penjepitan yang paling signifikan adalah pelepasan katekolamin, yang meningkatkan vasospasme sistemik dan mengakibatkan venokonstriksi serta penurunan kapasitas vena. Hal ini sangat penting dan dapat memengaruhi aliran balik vena pada penjepitan infraseliaka, karena perubahan preload bergantung pada tonus vena splanchnikus dalam kasus ini; pada pasien dengan tonus vaskular splanchnikus tinggi, aliran balik vena

ke jantung meningkat, sementara ketika tonus vena splanknikus rendah, preload menurun akibat penumpukan darah vena. Resistensi pembuluh darah paru juga meningkat setelah pemasangan *clamp* karena peningkatan katekolamin serta karena pembebanan retrograde aorta, yang dapat mengakibatkan ketidaksesuaian ventilasi-perfusi, hipertensi paru, dan disfungsi miokard (Katseni *et al.*, 2015).

Aortic cross clamp mempengaruhi perfusi. *Aortic cross clamp* suprarenal menurunkan perfusi sebesar 80% dan pada infrarenal menurunkan perfusi sebesar 45%. Penurunan perfusi ginjal yang tiba-tiba meningkatkan kadar angiotensin II sehingga meningkatkan resistensi vesikular ginjal sebesar 70% segera setelah *aortic cross clamp*, mendistribusikan kembali aliran darah menjauh dari medula ginjal dan meningkatkan hipoperfusi ginjal. Perubahan ini selanjutnya meningkatkan pelepasan angiotensin II, menciptakan lingkaran setan, yang bersama dengan iskemia ekstremitas bawah dan akibatnya nekrosis otot serta mioglobinuria dapat menimbulkan konsekuensi yang buruk pada jaringan ginjal (Katseni *et al.*, 2015).

Dalam penelitian prospektif 90 pasien CABG pertama yang dibagi menjadi dua kelompok menurut waktu *aortic cross clamp*, pasien dengan waktu *aortic cross clamp* ≤ 50 menit dan pasien dengan waktu *aortic cross clamp* > 50 menit. Hasil menunjukkan bahwa AKI diamati pada 6 pasien dengan waktu *aortic cross clamp* ≤ 50 menit dan 36 pasien dengan waktu *aortic cross clamp* > 50 menit. Waktu *aortic cross clamp* sangat berhubungan dengan urea darah pasca operasi pada hari ke-1, hari ke-2 dan hari ke-3. Kadar urea darah dan kreatinin serum meningkat pada pasien dengan waktu penjepitan silang aorta > 50 menit. Laju filtrasi glomerulus (GFR) menurun pada pasien dengan waktu penjepitan silang aorta > 50 menit (Iqbal *et al.*, 2014).

Dalam penelitian Adil *et al.* (2021) melaporkan bahwa rata-rata durasi CPB $101,19 \pm 23,91$ menit dan *aortic cross clamp* $84,67 \pm 25,57$ menit pada kasus AKI, sementara pada kelompok non-AKI, durasinya masing-masing

adalah $82,33 \pm 38,11$ menit dan $67,42 \pm 35,63$ menit. Durasi CPB dan cross-clamp aorta berhubungan dengan insiden AKI setelah operasi jantung. Hal ini disebabkan oleh peningkatan faktor inflamasi dan cedera reperfusi iskemik (Adil *et al.*, 2021). Pada penelitian Karim *et al.* (2017) menunjukkan bahwa risiko AKI meningkat dengan durasi CPB >70 menit dan durasi penjepitan silang aorta >60 menit.

