

Original Research

**PERBEDAAN NILAI RASIO NEUTROFIL-LIMFOSIT PRE DAN POST OPERASI
CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING ON-PUMP TERHADAP KEJADIAN
ACUTE KIDNEY INJURY DAN NON-ACUTE KIDNEY INJURY**

Septa Ariany^a, Ivan Joalsen^b, Mangara Tua^b, Danial^c, Nataniel Tandirogang^d

^aProgram Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Mulawarman, Samarinda, Indonesia

^bLaboratorium Ilmu Bedah, Fakultas Kedokteran, Universitas Mulawarman, Samarinda, Indonesia

^cLaboratorium Ilmu Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Mulawarman, Samarinda, Indonesia

^dLaboratorium Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Mulawarman, Samarinda, Indonesia

Korespondensi: ariany0704@gmail.com

Abstrak

Acute Kidney Injury (AKI) adalah sindrom kompleks yang ditandai dengan penurunan fungsi ginjal. Pada penelitian ini, rasio neutrofil-limfosit (RNL) yang tinggi dikaitkan dengan perkembangan AKI setelah *Coronary Artery Bypass Grafting On-Pump* (CABG *on-pump*). Penggunaan RNL sebagai parameter yang tersedia dengan mudah untuk mendeteksi pasien yang berisiko terkena AKI. Tujuan penelitian untuk mengetahui perbedaan nilai RNL pasca operasi CABG *on-pump* terhadap kejadian AKI dan Non-AKI. Penelitian ini merupakan penelitian analitik dengan pendekatan *cross sectional*. Semua data klinis *preoperative* dan *postoperative* diambil sebagai data sekunder dari rekam medik pasien yang menjalani CABG di Rumah Sakit Umum Daerah Abdul Wahab Sjahranie (RSUD AWS) Samarinda periode Januari 2017-Desember 2020. Penelitian menggunakan uji statistik dengan *Mann-Whitney* dan Uji Regresi. Hasil penelitian ini ditemukan 41,1% dari 56 sampel mengalami AKI. Hasil didapatkan bahwa terdapat perbedaan nilai RNL pasca operasi pada sampel AKI dan Non-AKI dengan nilai $p=0,008$. Peningkatan RNL ≥ 10 kali risiko sebesar 6,352 kali lipat.

Kata kunci : AKI, CABG on-pump, RNL

ABSTRACT

Acute Kidney Injury (AKI) is a complex syndrome characterized by decreased kidney function. In this study, an increase in neutrophil-lymphocyte ratio (RNL) was associated with AKI's development after Coronary Artery Bypass Grafting (CABG) On-Pump. RNL is used as a readily available parameter to detect patients at risk for AKI. This research aims to determine the difference in the value of RNL on the incidence of AKI and Non-AKI in the early postoperative period of CABG on-pump. This study method is an analytic study with the cross-sectional approach. All preoperative and postoperative clinical data were taken as secondary data from patients' medical records who underwent CABG at Regional Public Hospital Samarinda from January 2017 to December 2020. The study used statistical tests with Mann-Whitney and Regression Tests. The results of this study found that 41,1% of 56 samples experienced AKI. The results showed that there was a difference in RNL value between the AKI and Non-AKI samples with $p = 0,008$ ($p < 0,5$). An increase in RNL ≥ 10 could increase AKI incidence by 6,352 times.

Keywords: AKI, CABG on-pump, RNL

PENDAHULUAN

Penyakit kardiovaskular merupakan masalah global dengan angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Data dari *World Health Organization* (WHO) menunjukkan bahwa urutan pertama penyebab kematian di dunia selama 15 tahun (2000-2015) adalah penyakit jantung koroner (PJK).¹ Data Riset Kesehatan Dasar tahun 2018 menunjukkan prevalensi penyakit jantung koroner di Indonesia berdasarkan diagnosis dokter mencapai 1,5%.²

Prosedur *coronary artery bypass graft* (CABG) merupakan prosedur operatif yang dilakukan untuk mengatasi penyakit jantung koroner ketika terapi medikamentosa dan intervensi perkutan tidak mampu mengatasi kondisi patologis. Data di Indonesia khususnya pulau Kalimantan, CABG merupakan salah satu prosedur terbanyak berkisar 1,7% dari seluruh prosedur bedah thoraks di Indonesia tahun 2018.³

Komplikasi yang mungkin terjadi setelah operasi CABG diantaranya adalah komplikasi kardiovaskular, komplikasi hematologi dan komplikasi ginjal. Komplikasi ginjal yang dapat terjadi yaitu kerusakan parenkim ginjal tepatnya pada sistem tubular yang dapat menyebabkan timbulnya *acute kidney injury* (AKI) yang ditandai dengan peningkatan kreatinin dalam kurun waktu 48 jam atau penurunan keluaran urin dalam kurun waktu 6 jam.⁴ Angka kejadian AKI pasca operasi jantung berkisar antara 7,7% hingga 40%.^{5,6} Penelitian yang dilakukan oleh Parlar & Saskin.⁷ mengidentifikasi angka kejadian AKI pasca prosedur CABG sebesar 19,9% dari total 506 pasien. AKI meningkatkan risiko kematian pada

pasien pasca operasi jantung dengan angka mortalitas mencapai 60%.⁸

Penggunaan mesin jantung paru (*Cardiopulmonary bypass/CPB*) saat operasi CABG (*CABG on-pump*) menjadi kontributor penting terhadap munculnya disfungsi ginjal. Penggunaan CPB dalam waktu yang lama, hipoperfusi medulla ginjal, dan vasokonstriksi selama prosedur CABG menyebabkan risiko AKI lebih tinggi.⁹ Durasi CPB yang lama dapat meningkatkan angka mortalitas pasien yang menjalani CABG karena pengaruh paparan darah terhadap permukaan non-fisiologis, hemodilusi dan respon stress yang berlebihan.¹⁰

AKI *postoperative CABG on-pump* dapat terjadi karena hipoperfusi, cedera iskemia-reperfusi, hemolisis intravaskular, aktivasi neurohumoral, inflamasi, stres oksidatif, nefrotoksin, dan faktor mekanis. Biomarker peradangan dan hubungannya dengan operasi CABG sudah banyak dijelaskan dalam beberapa literatur. Penelitian dari Parlar & Saskin.⁷ menemukan bahwa rasio neutrofil-limfosit dapat menjadi bioprediktor inflamasi setelah operasi CABG ($p < 0,05$).

Penelitian Kim *et al.*,¹¹ meneliti lebih jauh lagi menggunakan pembagian kuartil dari RNL *postoperative* dan didapatkan bahwa kuartil keempat dengan nilai RNL ≥ 18 berpengaruh paling dominan terhadap kejadian AKI dengan *odd ratio* 4,13. Berbeda dengan penelitian Parlar & Saskin.⁷ yang mendapatkan bahwa peningkatan RNL 3 kali lipat sudah berhubungan dengan kejadian AKI dan penelitian Parlar *et al.*,¹² bahwa peningkatan RNL 6 kali lipat berhubungan dengan kejadian AKI.

Rasio neutrofil-limfosit menggambarkan dua jalur sistem imun yang penting dan bersifat prediktif. Neutrofil sebagai penanda reaksi inflamasi nonspesifik dan limfosit sebagai penanda jalur regulator, mengintegrasikan dua peran subtipe leukosit dengan jalurnya masing-masing menjadi satu faktor prediktor yang dapat diaplikasikan untuk pasien yang menjalani CABG.¹³

Tingginya presentasi peningkatan risiko kematian yang disebabkan AKI dan hubungan antara AKI dan RNL, sehingga peneliti ingin mengetahui perbedaan nilai RNL *preoperative* dan *postoperative* pada pasien AKI dan non-AKI pasca operasi CABG *on-pump* sebagai faktor terjadinya AKI, di Rumah Sakit Abdul Wahab Sjahranie Samarinda sebagai rumah sakit pusat rujukan operasi jantung di Kalimantan Timur.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian analitik dengan rancangan *cross sectional*. Penelitian ini dilaksanakan di RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda pada bulan Agustus 2020 dan Januari 2021. Sampel penelitian diambil dari pasien yang menjalani operasi CABG *on-pump* di RSUD Abdul Wahab Sjahranie selama periode Januari 2017–Desember 2020 yang memenuhi kriteria inklusi. Sumber data yang digunakan pada

penelitian ini adalah rekam medik. Data *preoperative* diambil sesaat pasien dirawat di RSUD AWS. Diagnosis AKI dibuat dengan membandingkan *baseline* dan kadar kreatinin serum *postoperative* untuk menentukan adanya perubahan berdasarkan definisi KDIGO, yaitu peningkatan kreatinin serum sebesar 0,3 mg/dl dalam waktu 48 jam *postoperative*. Data RNL *postoperative* diambil 1 hari *postoperative* CABG *on-pump*, sebelum ditetapkan bahwa sampel tergolong AKI atau Non-AKI. Data dianalisis menggunakan *SPSS analyze student's t-test* apabila data berdistribusi normal atau tes *Mann Whitney U* apabila distribusi tidak normal dan dilanjutkan dengan uji regresi logistik untuk mengetahui seberapa besar pengaruh faktor-faktor yang dapat menyebabkan AKI.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari penelitian ini didapatkan sampel sebanyak 56. AKI pada penelitian ini didapatkan sebanyak 23 sampel, sedangkan 33 sampel tergolong Non-AKI. Data klinis sampel yang didapat dirangkum dalam tabel 1. Variabel yang menunjukkan adanya perbedaan antara 2 kelompok sampel adalah kelompok usia 45-64 tahun ($p=0,032$), lamanya waktu penggunaan CPB ($p=0,016$), *postoperative* limfosit ($p=0,008$).

Tabel 1. Uji Komparasi Kelompok AKI dan Non-AKI

Variabel	AKI (n=23)			Non-AKI (n=33)			Nilai p
	Mean	N	%	Mean	N	%	
Usia (tahun)							
18-44		0	-		7	21,2	0,032**
45-64		17	73,9		20	60,6	
≥ 65		6	26,1		6	18,2	
Jenis Kelamin							
Laki-laki		21	91,3		26	78,8	0,214**
Perempuan		2	8,7		7	21,2	
Peningkatan sCr (mg/dL)	0,96			0,05			0,000**
Pre. Limfosit (10 ³ /μL)	2,11			2,5			0,061*
Pre. Neutrofil (10 ³ /μL)	4,59			5,16			0,208**
Durasi CPB (menit)	153,13			129,88			0,016*
Postoperative Limfosit (10 ³ /μL)	0,86			1,21			0,008*
Postoperative Neutrofil (10 ³ /μL)	15,08			13,36			0,248*

*T-test; **Mann-Whitney U test

CPB=Cardiopulmonary Bypass; NLR=neutrophil to lymphocyte ratio; Pre.=preoperative; sCr=serum creatinine;

AKI=acute kidney injury

Tabel 2. Uji Komparasi Nilai NLR Kelompok AKI dan Non-AKI

Nilai NLR	AKI (n=23)	Non-AKI (n=33)	Nilai p
Preoperative (mean)	2,28	2,36	0,769*
Postoperative (mean)	20,55	13,14	0,008**
Peningkatan NLR (n)			
NLR < 4 kali lipat	3	11	0,021*
4 ≤ NLR < 7 kali lipat	5	9	
7 ≤ NLR < 10 kali lipat	4	5	
NLR ≥ 10 kali lipat	11	8	

*T-test; **Mann-Whitney U test

NLR=neutrophil to lymphocyte ratio; AKI=acute kidney injury

Respon inflamasi terlihat jelas pada pasien paska CABG pada penelitian ini. RNL *postoperative* meningkat lebih dari 2 kali lipat dari nilai RNL *preoperative*. Nilai RNL *preoperative* yang awalnya tidak ada perbedaan antara kelompok AKI dan Non-AKI (p=0,769) setelah melakukan prosedur CABG *on-pump* menunjukkan bahwa terdapat perbedaan nilai RNL *postoperative* terhadap kelompok AKI dan Non-AKI (p=0,008) (tabel 2). Peningkatan nilai RNL terbanyak pada kelompok AKI didapatkan RNL ≥ 10 kali lipat,

sedangkan pada kelompok Non-AKI peningkatan RNL < 4 kali lipat merupakan jumlah terbanyak.

Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Parlar & Saskin⁷ dan Kim *et al.*,¹² yang menunjukkan bahwa terdapat perbedaan RNL pada kelompok AKI dan Non-AKI dan berhubungan dengan kejadian AKI. RNL merupakan indikator respon pasien terhadap cedera inflamasi, terutama berdasarkan hubungan fisiologis antara neutrofil dan limfosit dengan inflamasi sistemik dan stress.¹³

Neutrofil dan limfosit menyebabkan terjadinya cedera epitel tubulus dan endotelium dengan melepaskan radikal bebas serta menghasilkan sitokin pro-inflamasi yang meningkatkan inflamasi di ginjal serta dapat memperpanjang cedera sel. Neutrofil menandakan fase akut peradangan dalam 24 jam pertama, sebagai penanda awal keparahan AKI.⁸ Neutrofil yang menempel pada sel endotel, bersama dengan trombosit dan sel darah merah juga menyebabkan penyumbatan kapiler yang mengakibatkan kongesti vaskular. Deplesi limfosit, terutama sel T, memperburuk kerusakan ginjal dan mengakibatkan lebih banyak infiltrasi neutrofil dan makrofag di ginjal dan peningkatan sitokin di ginjal. Inflamasi yang terjadi karena peningkatan neutrofil dan penurunan limfosit menyebabkan insufisiensi ginjal.¹⁴

Pengaktifan sistem kontak terjadi oleh karena darah terpapar oleh sirkuit CPB yang dikenali sebagai benda asing oleh tubuh. Proses tersebut menyebabkan terjadinya aktivasi

leukosit. Peradangan yang diinduksi CPB meningkatkan nilai rata-rata neutrofil dan penurunan nilai limfosit.¹³

Tabel 3 menunjukkan hasil uji regresi logistik biner yang dilakukan dan didapatkan hasil bahwa yang memiliki hubungan dengan kejadian AKI adalah peningkatan RNL ≥ 10 kali lipat dan durasi CPB. Sampel yang mengalami peningkatan RNL ≥ 10 kali lipat memiliki risiko terjadi AKI sebesar 5,042 kali dari sampel yang mengalami peningkatan RNL < 4 kali lipat. Peningkatan durasi CPB memiliki risiko mengalami AKI meningkat 1,020 kali.

Uji regresi multivariat dilakukan lagi pada faktor yang memiliki hubungan dengan kejadian AKI, yaitu peningkatan RNL ≥ 10 kali lipat dan durasi CPB. Hasil dari uji yang dilakukan didapatkan bahwa peningkatan RNL ≥ 10 kali lipat sebagai faktor dominan dengan meningkatkan risiko terjadinya AKI sebesar 6,352 kali lipat. (tabel 4).

Tabel 3. Analisis Regresi

Variabel	Odds Ratio	95% CI		Nilai p
		Lower	Upper	
Umur (tahun)				tabel
18-44			Reference	
45-64	0	0	-	1
≥ 65	0	0	-	1
Jenis Kelamin				
Laki-laki	2,827	0,530	15,068	0,224
Perempuan			Reference	
Durasi CPB	1,020	1,003	1,037	0,023
NLR preoperative	0,917	0,523	1,611	0,764
Peningkatan NLR				
NLR < 4 kali lipat			Reference	
$4 \leq \text{NLR} < 7$ kali lipat	2,037	0,379	10,938	0,407
$7 \leq \text{NLR} < 10$ kali lipat	2,933	0,469	18,333	0,250
NLR ≥ 10 kali lipat	5,042	1,051	24,189	0,043

CPB=Cardiopulmonary Bypass; NLR=neutrophil to lymphocyte ratio

Tabel 4. Analisis Regresi Faktor

Variabel	Odds Ratio	95% CI		Nilai p
		Lower	Upper	
Durasi CPB	1,022	1,004	1,040	0,019
Peningkatan NLR ≥ 10 kali lipat	6,352	1,119	36,050	0,037

CPB=Cardiopulmonary Bypass; NLR=neutrophil to lymphocyte ratio

SIMPULAN

Terdapat perbedaan nilai RNL pada kelompok AKI dan Non-AKI *postoperative* CABG *on-pump* (p=0,008) dengan faktor peningkatan RNL ≥ 10 kali lipat meningkatkan risiko terjadinya AKI sebesar 6,352 kali lipat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. WHO. 2020 [cited 2020 Jan 10]. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
2. Kemenkes RI. Hasil Riset Kesehatan Dasar Tahun 2018. Kementrian Kesehat RI. 2018;53(9):1689–99.
3. Putra MA. Clinical Perspective Operasi Bedah Jantung Katup , Bawaan , dan Aneurisma dalam Era JKN. In 2019.
4. Snell A, Parizkova B. Organ damage during cardiopulmonary bypass. In: Anesthesia for Congenital Heart Disease. 2009. p. 93–120.
5. O’Neal JB, Shaw AD, Billings FT. Acute kidney injury following cardiac surgery: Current understanding and future directions. Crit Care [Internet]. 2016;20(1):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-016-1352-z>
6. Nadim MK, Forni LG, Bihorac A, Hobson C, Koyner JL, Shaw A, et al. Cardiac and vascular surgery-associated acute kidney injury: The 20th International Consensus Conference of the ADQI (Acute Disease

Quality Initiative) Group. J Am Heart Assoc. 2018;7(11).

7. Parlar H, Şaşkın H. Are pre and postoperative platelet to lymphocyte ratio and neutrophil to lymphocyte ratio associated with early postoperative aki following CABG? Brazilian J Cardiovasc Surg. 2018;33(3):233–41.
8. Gameiro J, Lopes JA. Complete blood count in acute kidney injury prediction: a narrative review. Ann Intensive Care [Internet]. 2019;9(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s13613-019-0561-4>
9. Wang Y, Bellomo R. Cardiac surgery-associated acute kidney injury: Risk factors, pathophysiology and treatment. Nat Rev Nephrol [Internet]. 2017;13(11):697–711. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2017.119>
10. Afina HK. Analisa Durasi Cardiopulmonary Bypass Terhadap Nilai Rasio Neutrofil Limfosit Pasien Rawatan ICU Bedah Jantung Paska Coronary Artery Bypass Grafting di RSUP Haji Adam Malik Medan. Universitas Sumatera Utara. 2020.
11. Kim WH, Park JY, Ok SH, Shin IW, Sohn JT. Association between the neutrophil/lymphocyte ratio and acute kidney injury after cardiovascular surgery:a retrospective observational study. Med (United States). 2015;94(43):1–10.
12. Parlar H, Arıkan AA, Önmez A. Dynamic Changes in Perioperative Cellular Inflammation and Acute Kidney Injury after Coronary Artery Bypass Grafting.

- Brazilian J Cardiovasc Surg. 2021;36(3):354–64.
13. Kounis NG, Soufras GD, Tsigkas G, Hahalis G. White blood cell counts, leukocyte ratios, and eosinophils as inflammatory markers in patients with coronary artery disease. Clin Appl Thromb. 2015;21(2):139–43.
 14. Edelstein CL, Akcay A, Nguyen Q. Mediators of inflammation in acute kidney injury. Mediators Inflamm. 2009;2009.