



**PENGARUH *CARDIOPULMONARY BYPASS*
TERHADAP JUMLAH LEUKOSIT PADA OPERASI *CORONARY ARTERY*
*BYPASS GRAFT***

***THE EFFECT OF CARDIOPULMONARY BYPASS
ON LEUKOCYTES COUNT
IN CORONARY ARTERY BYPASS GRAFT SURGERY***

**ARTIKEL
KARYA TULIS ILMIAH**

**Disusun untuk memenuhi sebagian persyaratan
guna mencapai derajat sarjana strata-1 kedokteran umum**

**SURAHMAN HADI
G2A 006 178**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
TAHUN 2010**

**PENGARUH *CARDIOPULMONARY BYPASS*
TERHADAP JUMLAH LEUKOSIT PADA OPERASI *CORONARY ARTERY
BYPASS GRAFT***

ABSTRAK

Latar belakang penelitian : Prosedur operasi *Coronary Artery Bypass Graft* menggunakan mesin *cardiopulmonary bypass* semakin banyak dilakukan. Penggunaan mesin *cardiopulmonary bypass* dianggap menyebabkan peningkatan jumlah leukosit yang merupakan salah satu tanda terjadinya *Systemic inflammatory response syndrome (SIRS)*.

Tujuan : untuk mengetahui pengaruh penggunaan mesin *cardiopulmonary bypass* terhadap peningkatan jumlah leukosit pada operasi *Coronary Artery Bypass Graft*.

Metode : merupakan penelitian *observasional retrospektif* pada 18 pasien yang menjalani operasi *Coronary Artery Bypass Graft* menggunakan *Cardiopulmonary bypass*. Pengambilan sampel darah tepi untuk menghitung leukosit diambil pada saat pra sternotomy atau sebelum operasi (Leukosit 1) dan menit ke 30 selama operasi (Leukosit 2) selama CPB. Sampel darah dihitung menggunakan mesin secara otomatis. Uji statistik menggunakan *Paired t-test* (dengan derajat kemaknaan $p < 0,05$).

Hasil : karakteristik data penderita akan disajikan dalam bentuk tabel. Pada penelitian ini didapatkan hasil uji pada Leukosit 1 dengan Leukosit 2, dimana leukosit 1 memiliki jumlah rata-rata 6899,4 dan leukosit 2 memiliki jumlah rata-rata 8470. Uji statisik didapatkan hasil yang bermakna dengan $p = 0,000$ ($p < 0,05$).

Kesimpulan : terdapat peningkatan jumlah leukosit pada pemakaian mesin CPB pada menit ke 30.

Kata kunci : Leukosit, *cardiopulmonary bypass*.

**THE EFFECT OF CARDIOPULMONARY BYPASS
ON LEUKOCYTES COUNT
IN CORONARY ARTERY BYPASS GRAFT SURGERY**

ABSTRACT

Background: Recently more cardiopulmonary bypass device is used on coronary artery bypass graft surgery procedure. The utilization of cardiopulmonary bypass device is increasing total leukocyte count which could be one sign the Systemic inflammatory response syndrome (SIRS).

Purpose: to understand the effect of cardiopulmonary bypass device utilization on leukocyte count increase on coronary artery bypass graft surgery .

Method: this is a retrospective observational study on 18 patients that underwent coronary artery bypass graft surgery using Cardiopulmonary bypass device. Periphery blood samples for the leukocyte count was obtained pre-sternotomy or before surgery (Leukocyte 1) during CPB and 30th minute (Leukocyte 2) during CPB. Blood sample was count using automatic device. Paired t-test is used for statistical analysis (confidence interval < 0.05).

Result: patient's data characteristic will be presented as tables. This research shows significant results on Leukocyte 1 and Leukocyte 2, which leukocyte 1 has an average 6899.4 and the leukocyte 2 has an average of 8470. $p = 0.000$ ($p < 0.05$) respectively.

Conclusion: there is an increase on leukocyte count during CPB device utilization on 30th minute.

Keyword: Leukocyte, cardiopulmonary bypass

PENDAHULUAN

Penyakit jantung, stroke, dan penyakit perifer arterial merupakan penyakit yang mematikan. Di seluruh dunia, jumlah penderita penyakit ini terus bertambah. Ketiga kategori penyakit ini tidak lepas dari gaya hidup yang kurang sehat yang banyak dilakukan seiring dengan berubahnya pola hidup.¹

Angka kejadian dan angka mortalitas penyakit jantung iskemik (*Ischaemic Heart Disease/IHD*) masih cukup tinggi. Badan Kesehatan Dunia (WHO) melaporkan pada tahun 2002 tercatat lebih dari tujuh juta orang meninggal dunia akibat Penyakit Arteri Koroner / penyakit jantung koroner (*Coronary Artery Disease, PJK*) di seluruh dunia. Angka kematian tersebut diperkirakan meningkat hingga 11 juta orang pada 2020. Tingginya angka mortalitas tersebut merupakan masalah dalam bidang kesehatan.²

Pengobatan IHD bertujuan untuk revaskularisasi pembuluh darah yang tersumbat. Revaskularisasi tersebut dapat menggunakan terapi farmakologik atau operatif (selain dengan terapi farmakologik juga dilakukan dengan tindakan operatif (*Percutaneous Coronary Intervention/PCI* atau *Coronary Artery Bypass Graft/CABG*)).³

Coronary Artery Bypass Surgery, atau *Coronary Artery Bypass Graft Surgery* adalah suatu prosedur pembedahan yang bertujuan untuk menghilangkan suatu angina dan menurunkan resiko kematian akibat PJK atau *Coronary Artery Disease*. Pembuluh darah arteri atau vena dari bagian tubuh lainnya di cangkokkan ke arteri koronaria pada daerah penyumbatan yang terjadi sehingga

meningkatkan sirkulasi darah di arteri koronaria yang menuju ke otot jantung (*myocardium*).⁵

Prosedur pembedahan ini biasanya dilakukan dengan dua cara yaitu menghentikan jantung secara sementara (*on-pump*) dan pembedahan dengan jantung yang masih berdenyut (*off-pump*). Penghentian jantung sementara ini memerlukan alat pengganti fungsi jantung dan paru sehingga sirkulasi tubuh tetap terjaga. Alat pengganti jantung dan paru tersebut dinamakan *Cardiopulmonary Bypass* (CPB). Penggunaan mesin *Cardiopulmonary Bypass* dikatakan merupakan standar operasi *Coronary Artery Bypass Graft*.⁵

Di RS Dr Kariadi Semarang, dari 46 operasi CABG selama tahun 2006 – 2008, sebanyak empat puluh empat kasus dilakukan dengan menggunakan mesin *Cardiopulmonary Bypass* sedangkan dua kasus sisanya tanpa menggunakan mesin *Cardiopulmonary Bypass*.

Salah satu komplikasi yang terjadi pada pasien dengan operasi *Coronary Artery Bypass Graft* adalah terjadinya suatu respon inflamasi sistemik pada derajat tertentu dimana hal tersebut ditandai dengan hipotensi yang menetap, demam yang bukan disebabkan karena infeksi, DIC, oedem jaringan yang luas, dan kegagalan beberapa organ tubuh. Penyebab inflamasi sistemik ini dapat disebabkan oleh suatu respon banyak hal, antara lain oleh karena penggunaan *Cardiopulmonary Bypass*.⁶

Pada saat darah melewati *Cardiopulmonary Bypass* maka terjadi interaksi antara darah dan plastik atau metal yang terdapat pada *Cardiopulmonary Bypass*. Hal ini berakibat terjadinya pengaktifan suatu proses inflamasi antara lain

pengaktifan dari leukosit. Pengaktifan leukosit ini akan berakibat bertambahnya jumlah sel leukosit yang berada di sirkulasi dan menjadi tahapan awal terjadinya proses inflamasi yang bertanggung jawab terhadap kerusakan jaringan dan organ tubuh. Gejala ini biasanya dikenal sebagai *Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)*. Peningkatan jumlah leukosit dalam sirkulasi merupakan salah satu tanda adanya SIRS. ⁶

Selain disebabkan oleh penggunaan mesin *Cardiopulmonary Bypass*, kejadian *Systemic Inflammatory Response* pada operasi juga dapat disebabkan oleh *Ischemia Reperfusion Injury*. *Ischemia Reperfusion Injury* berhubungan dengan respon inflamasi akut yang di mediasi oleh sitokin, *chemokins*, dan adhesi molekul – molekul seperti netrofil, monosit dan sel inflamasi lainnya yang dapat mengakibatkan iskemik miokard. ⁴

Penelitian – penelitian telah dilakukan oleh banyak peneliti untuk mengetahui bagaimana proses inflamasi dan komplikasi yang terjadi pada pemakaian mesin *Cardiopulmonary Bypass* maupun tidak. Ascione et al melakukan penelitian dan mendapatkan hasil bahwa jumlah leukosit, neutrofil dan monosit pasca operasi memiliki jumlah yang lebih banyak pada operasi *Coronary Artery Bypass Graft* yang menggunakan *Cardiopulmonary Bypass* dibandingkan yang tanpa menggunakan *Cardiopulmonary Bypass* ($p < 0.01$). Namun Wehlin et al menyatakan bahwa tidak terdapat perbedaan antara jumlah sel pro inflamasi yang teraktifasi pada operasi *Coronary Artery Bypass Graft* baik yang menggunakan *Cardiopulmonary Bypass* maupun yang tidak.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan observasional retrospektif dan cara Pemilihan sampel dilakukan dengan *consecutive sampling* dimana setiap penderita yang memenuhi kriteria dimasukkan dalam sampel penelitian sampai jumlah yang diperlukan terpenuhi. Jumlah sampel adalah 18 pasien yang menjalani operasi *Coronary Artery Bypass Graft* di RSUP Dr. Kariadi Semarang. Sampel terdiri dari 15 laki-laki dan 3 perempuan. Kriteria inklusi dari sampel penelitian ini adalah umur 14 tahun keatas dengan pasien yang menjalani operasi *Coronary Artery Bypass Grafting* menggunakan mesin *Cardiopulmonary Bypass*. Lama *Cardio Pulmonary Bypass* kurang dari 30 menit.

pasien yang telah teranestesi di ruang operasi diberi maintenance propofol 1 – 2,5 mg/kg/jam. Ventilasi menggunakan konsentrasi O₂. Sesaat sebelum operator akan memasang kanul (kanulasi) dari mesin *Cardiopulmonary Bypass* ke pasien, diambil sampel pertama dari darah vena besar 3 ml dan dimasukkan tabung reaksi yang berisi EDTA. Setelah mesin *Cardiopulmonary Bypass* terhubung dengan pasien diperhatikan waktu yang tertera di mesin *Cardiopulmonary Bypass*. Pada saat menit ke 30 diambil darah melalui port vena sebagai sampel yang kedua. Tabung reaksi yang berisi darah sampel diperiksa jumlah lekosit secara otomatis dengan mesin oleh tenaga yang berpengalaman. Pemeriksaan jumlah leukosit ini menggunakan mesin *SysmexXE-2100*.

Data diambil dari data sekunder yang dilakukan dengan cara mencatat data-data yang diperlukan dari data primer hasil penelitian peserta PPDS bagian

Anestesiologi dengan judul “pengaruh *Cardio Pulmonary Bypass* terhadap peningkatan jumlah leukosit pada operasi bedah jantung”.

Data diolah dengan program komputer. Data numerik yang meliputi nilai jumlah leukosit dilakukan uji normalitas dengan *uji Shapiro-Wilk*. Oleh karena hasilnya distribusi datanya normal, maka data tersebut kemudian diolah dengan uji paired t-tes. Dikatakan bermakna jika $p < 0,05$.

HASIL PENELITIAN

Telah dilakukan penelitian tentang perbedaan jumlah leukosit sebelum (sebelum pemasangan kanul CPB) dan 30 menit sesudah waktu lamanya penggunaan mesin *cardiopulmonary bypass*. Jumlah sampel 18 orang penderita yang menjalani operasi *coronary artery bypass graft* di Instalasi Bedah Sentral RS. Dr. Karyadi Semarang. Sampel penelitian terdiri dari 15 orang laki-laki, dan 3 orang perempuan. Umur pasien rata – rata 55,94 dan standar deviasi 4,783.

Uji normalitas pada penelitian ini diolah dengan uji *Shapiro-wilk* untuk menguji sebaran data yang ada.

Tabel 2. Perbandingan perubahan pra sternotomi (leukosit 1) dengan menit ke 30 (leukosit2)

Variabel	Leukosit 1	Leukosit 2	p
Leukosit	6899,4± 2316,9	8470,0±2696,8	0,000*

Data distribusi normal dalam bentuk Mean ± SD

1 = *paired t-test*

*Signifikan ($p < 0,05$)

Pada tabel 2 ditemukan perbedaan bermakna jumlah leukosit pra sternotomi dengan menit ke 30.

9000

8000

7000

0

6000

0

Leukosit 2

Leukosit 1

Gambar 4. Perubahan Rerata Jumlah leukosit

Pada gambar 4 didapatkan kenaikan leukosit pra sternotomi dengan menit ke 30 yang signifikan $p = 0,000$ ($p < 0,05$).

PEMBAHASAN

CPB mengaktifkan sistem pertahanan tubuh yang menyebabkan respon inflamasi pada seluruh tubuh. Inflamasi ini diawali oleh karena kerusakan dari beberapa komponen darah. Kerusakan komponen darah dapat terjadi oleh karena pompa pada CPB, peralatan *cardiotomy suction*, dan oleh karena kanul arteri yang dipakai namun sebagian besar kerusakan berasal dari berulangnya perjalanan darah melewati sirkuit CPB. Komponen darah yang paling banyak mengalami kerusakan adalah sel darah merah. Leukosit juga sensitif terhadap kerusakan yang terjadi yang berakibat terjadinya gangguan fungsi leukosit itu sendiri. Pengaktifan sistem kontak terjadi oleh karena darah terpapar oleh sirkuit CPB yang dikenali sebagai benda asing oleh tubuh. Proses tersebut menyebabkan terjadinya aktivasi

leukosit, terbentuk mikroemboli, gangguan pembekuan, dan berlanjut ke *Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)*.^{12,13,14,16}

Penelitian–penelitian telah dilakukan oleh banyak peneliti untuk mengetahui bagaimana proses inflamasi dan komplikasi yang terjadi pada pemakaian CPB maupun tidak. Ascione et al melakukan penelitian dan mendapatkan hasil bahwa terjadi peningkatan jumlah IL-8 dan juga peningkatan jumlah leukosit pasca operasi memiliki jumlah yang lebih banyak pada operasi CABG yang menggunakan CPB dibandingkan yang tanpa menggunakan CPB ($p < 0.01$). Penelitian Prondzinsky dkk., menyatakan bahwa trauma akibat operasi pembedahan meningkatkan faktor – faktor pro inflamasi. Peningkatan jumlah leukosit akan diiringi juga dengan peningkatan sitokin-sitokin pro inflamasi yang dapat berakibat terjadinya kegagalan organ.^{8,9,11}

Menurut penelitian Kaul dkk, mereka menyatakan bahwa aktivasi leukosit belum tampak pada waktu menit ke 15 pemakaian mesin CPB. Hal tersebut dikarenakan pada waktu tersebut, darah sudah mulai terpapar oleh mesin CPB namun baru 15 menit. Peningkatan yang belum bermakna juga bisa disebabkan oleh usaha – usaha pencegahan yang dilakukan agar respon inflamasi oleh karena benda asing telah dilakukan, misalnya dengan pemberian kortikosteroid, filter arterial, pemberian albumin dan yang lainnya.^{18,19}

Chiba dkk. menyatakan bahwa terjadi penurunan leukosit pada awal pemakaian mesin CPB namun akan terjadi peningkatan jumlah leukosit secara bertahap pada menit – menit selanjutnya. Hal tersebut terjadi oleh karena peningkatan leukosit karena pembedahan ditambah dengan pemaparan darah

terhadap mesin CPB. Hasil uji pada Leukosit 1 dengan Leukosit 2 didapatkan hasil yang bermakna $p = 0,000$ ($p < 0,05$). Peningkatan leukosit terjadi oleh karena pembedahan ditambah dengan pemaparan darah terhadap mesin CPB selama 30 menit berakibat peningkatan jumlah leukosit yang bermakna. ^{17,20}

Hasil tersebut sesuai dengan hasil penelitian dari Moen dkk. Moen dkk menyatakan bahwa pada 10 menit pertama setelah CPB dimulai, terjadi penurunan jumlah leukosit, namun pada menit – menit berikutnya jumlah leukosit mengalami peningkatan yang bermakna. ^{18,20,21}

Berdasarkan hal – hal yang tersebut diatas, telah banyak dilakukan usaha pencegahan agar respon inflamasi sitemik dapat dicegah atau di kurangi. Usaha tersebut mulai dari menggunakan obat – obatan sampai dengan modifikasi komponen dari CPB.

Penggunaan obat – obatan untuk mengurangi respon inflamasi antara lain dengan menggunakan obat – obatan glucocorticoids, inhibitor protease (aprotinin), heparin, inhibitor phosphodiesterase (milrinone) dan lain – lain. Sedangkan modifikasi dari komponen mesin CPB antara lain dengan cara menggunakan sirkuit *heparin-coated*, pemakaian filter dan lainnya. ^{16,19}

Keterbatasan penelitian, pada penelitian ini tidak dilakukan pemeriksaan sitokin – sitokin proinflamasi yaitu interleukin (IL-6,IL-8) dan TNF- α . Menurut Ascione dkk. serta Biglioli dkk. ketiga faktor tersebut merupakan pertanda awal terjadinya respon inflamasi selain peningkatan leukosit. ^{7,11}

KESIMPULAN

Terdapat peningkatan jumlah leukosit pada pasien yang menjalani *Coronary Artery Bypass Graft* dengan menggunakan *Cardio Pulmonary Bypass* pada pra sternotomi dengan menit ke-30.

SARAN

1. Pemakaian tehnik pencegahan respon inflamasi tubuh dengan menggunakan glukortikoid, *protease inhibitor* (aprotinin), heparin, *phosphodiesterase inhibitor* (milrinone) dapat menurunkan resiko SIRS akibat pemakaian mesin CPB.
2. Semakin pendek penggunaan *Cardio Pulmonary Bypass* pada operasi bedah *Coronary Artery Bypass Graft* dapat mengurangi peningkatan jumlah leukosit, dengan memaksimalkan berbagai macam teknik baik farmakologi maupun alat dapat mengurangi peningkatan jumlah leukosit

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada dr. Heru Dwi Jatmiko, SpAn, KAKV; dr. Sofyan Harahap, SpAn, KNA, dr. Hardian, Kepada guru-guru kami, staf pengajar Bagian Anestesiologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dan Semua Residen Bagian Anestesiologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro serta Karyawan-karyawati Bagian Anestesiologi yang telah membantu kami selama dalam penelitian ini sehingga karya akhir ini dapat selesai

DAFTAR PUSTAKA

1. Guyton. Textbook of medical physiology. 11th ed. Philadelphia : Elsevier inc. 2006: 429-37
2. Yahya A F. Terapi penyakit jantung koroner. 2009. Available from: <http://huxleyi.wordpress.com/2009/02/02/terapi-penyakit-jantung-koroner/2>
3. Werdha A, Setyawati V, Primasari. Profil penyakit jantung koroner (PJK) dan faktor risiko PJK pada penduduk miskin perkotaan di Jakarta. Puslitbang Biomedis dan Farmasi, Badan Litbang Kesehatan. Available from: <http://www.litbang.depkes.go.id/risbinkes/Buku%20Laporan%20Penelitian%202006/penyakit%20jantung%20koroner.htm3>
4. Vallely M P, Bannon P G, Kritharides L. The systemic inflammatory response syndrome and off-pump cardiac surgery. 2000. Available from: [http://www.hsforum.com/stories/articleReader\\$19054](http://www.hsforum.com/stories/articleReader$19054)
5. Wikipedia. Coronary artery bypass surgery. June 2009. Available from: http://en.wikipedia.org/wiki/Coronary_artery_bypass_surgery5
6. Hess P J. Systemic inflammatory response to coronary artery bypass graft surgery. September 2005. Available from: http://www.medscape.com/viewarticle/512502_16
7. Biglioli P, Cannata A, Alamanni F, et al. Biological effects of off-pump vs. on-pump coronary artery surgery: focus on inflammation, hemostasis and oxidative stress. Eur J Cardiothorac Surg 2003;24:260-269

8. Levy J H, Tanaka K A. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2003;75:S715-S7208
9. Bull DA, Neumayer LA, Stringham JC, et al . Coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass versus off-pump cardiopulmonary bypass grafting: does eliminating the pump reduce morbidity and cost?. *Ann Thorac Surg* 2001;71:170-1759
10. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP. Anesthesia for cardiovascular surgery. In : *Clinical anesthesiology*. 4th ed. New York : Mc Graw Hill; 2006 : 490 – 536
11. Ascione R, Lloyd CT, Underwood MJ, Lotto AA, Pitsis AA, Angelini GD. Inflammatory response after coronary revascularization with or without cardiopulmonary by pass. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1198-120419
12. Wehlin L, Vedinb J, Vaagea J, et al. Activation of complement and leukocyte receptors during on- and off pump coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25:35-4221
13. Boyle EM, Pohlman TH, Johnson MC, et al. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: the systemic inflammatory response. *Ann Thorac Surg* 1997;63:277-284.22
14. Asimakopoulos G, Taylor KM. Effect of cardiopulmonary bypass on leukocyte and endothelial adhesion molecules. *Ann Thorac Surg* 1998;66:2135– 44 23

15. Hunt IJ, Day JRS. Cardiac surgery and inflammation: the inflammatory response and strategies to reduce the systemic inflammatory response syndrom . Current Cardiology Reviews 2007; 3: 91-9824
16. Paparella D, Yau TM, Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. Eur J Cardiothorac Surg 2002;21:232-244.25
17. Lappegård KT, Fung M, et al. Artificial surface-induced cytokine synthesis: effect of heparin coating and complement inhibition. Ann Thorac Surg 2004;78:38-4428
18. Kaul TK, Fields BL. Leukocyte activation during cardiopulmonary bypass: limitations of the inhibitory mechanisms and strategies. J Cardiovasc Surg (Torino). 2000 Dec;41(6):849-62.29
19. Salamonsen RF, Anderson J. Total leukocyte control for elective coronary bypass surgery does not improve short-term outcome. Ann Thorac Surg Vol. 79. 2005 :2032-2038 33
20. Chiba Y, Morioka K, et al. Effects of depletion of leukocytes and platelets on cardiac dysfunction after cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 1998;65:107-11336
21. Moen O, Høgåsen K, et al. Attenuation of changes in leukocyte surface markers and complement activation with heparin-coated cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 1997;63:105-11137