



Original Article

Hubungan antara Total Waktu Iskemik pada Transplan Ginjal dengan Lama Perawatan di Rumah Sakit: A Single Center Report

Eriawan Agung Nugroho¹, Muhamad Azwin Kamar², Ardy Santosa¹,
Nanda Daniswara¹, Sofyan Rais Addin¹

¹Divisi Urologi, Departemen Bedah, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi Semarang

²Departemen Bedah Umum, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v7i1.426>

Diajukan: 17 Oktober 2019

Diterima: 27 Januari 2020

Afiliasi Penulis:

Departemen Bedah Umum, Fakultas Kedokteran
Universitas Diponegoro Semarang

Korespondensi Penulis:

Muhamad Azwin Kamar
Jl. Dr. Sutomo No. 16, Semarang,
Jawa Tengah 50244, Indonesia

E-mail:

azwinkamar@gmail.com

Latar belakang : Transplantasi ginjal diakui sebagai kemajuan utama pengobatan modern yang memberikan kehidupan berkualitas tinggi kepada pasien penyakit ginjal stadium akhir (*End Stage Renal Disease*). Waktu iskemik dingin / *Cold Ischemic Time* (CIT) telah ditemukan sebagai faktor risiko independen yang penting untuk *delay graft function* (DGF) pada transplantasi ginjal. Terdapat informasi terbaru bahwa waktu iskemik hangat / *Warm Ischemic Time* (WIT) yang lama dapat mengurangi kelangsungan hidup *graft* dalam donor hidup transplantasi ginjal. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengevaluasi hubungan *total ischemic time* selama operasi penerima dengan lama rawat inap.

Metode : Penelitian ini merupakan studi *observational–cross sectional*. Data didapatkan dari catatan medis pasien yang telah menjalani transplantasi ginjal dari Januari 2014 – Desember 2018 di RS Umum Dr. Kariadi Semarang. Terdapat 28 pasien, 18 diantaranya adalah laki-laki dan 10 adalah wanita. Data total waktu iskemik dibandingkan dengan lamanya rawat inap. Data dianalisa dengan tes *Spearman* menggunakan *software* SPSS versi 23.

Hasil : Pada studi ini menunjukkan adanya korelasi yang signifikan antara total waktu iskemik dengan lama perawatan di rumah sakit ($p < 0,001$). Akan tetapi, umur donor tidak mempengaruhi total waktu iskemik ($p = 0,673$), tidak signifikan (signifikan jika $p < 0,005$).

Simpulan : Adanya hubungan yang signifikan antara total waktu iskemik dengan lama perawatan rumah sakit. Namun, tidak ditemukannya hubungan yang signifikan pada usia donor dan total waktu iskemik.

Kata kunci : total waktu iskemik, lama perawatan, transplantasi ginjal

The correlation between total ischemic time with length of hospitalization in kidney transplantation : a single centre report

Abstract

Background : Kidney transplantation is recognized as an advanced modern therapeutic modality, providing a better life for patients with end stage renal failure globally. Cold Ischemic Time (CIT) has been found as an important independent risk factor for delay graft function (DGF) in kidney transplantation. DGF also associated with patient's survival post-operatively. Recent studies suggested that prolonged Warm Ischemic Time (WIT) may decrease graft's survival in living kidney transplantation donor. This study aimed to evaluate the total ischemic time during recipient surgery and accessed its contribution for hospitalization time in kidney transplantation patients.

Methods : This is a descriptive retrospective study. This study was started in 2014 until December 2018, including data from patients' medical record whom underwent kidney transplantation in Kariadi General Hospital Semarang. Data was collected from 28 patients, including 18 male patients and 10 female patients. The author found a significant correlation between patient's age and total ischemic time. Total ischemic time also compared with hospitalization time. Data was processed using Spearman test in SPSS software.

Results : Based on Spearman test, Total ischemic time was significantly correlated with hospitalization time ($p < 0.001$). However, donor's age did not affect prolonged total ischemic time with $p = 0.673$, which is not significant (significant if $p \text{ value} < 0.05$).

Conclusion : Total ischemic time has a significant correlation with hospitalization time. In contrary, no significant correlation between donor's age and prolonged total ischemic time.

Keywords : Total ischemic time, hospitalization time, kidney transplantation

PENDAHULUAN

Transplantasi ginjal diakui sebagai kemajuan utama pengobatan modern yang memberikan kehidupan berkualitas tinggi kepada pasien penyakit ginjal stadium akhir (*End Stage Renal Disease/ESRD*) di seluruh dunia, di lebih dari 80 negara.^{1,2} Pada tahun 1965 hingga 1980, kelangsungan hidup pasien semakin meningkat menjadi 90% dan kelangsungan hidup cangkok naik dari kurang dari 50% pada satu tahun menjadi pada setidaknya 60% setelah transplantasi ginjal donor pertama yang meninggal, berdasarkan penekanan imun dengan azathioprine dan prednisolon.³

Selama dua dekade terakhir waktu iskemik dingin/*Cold Ischemic Time* (CIT) telah ditemukan sebagai faktor risiko independen yang penting untuk *delay graft function* (DGF). DGF juga terkait dengan kelangsungan hidup pasien pasca operasi. Data ini berhubungan dengan waktu rawat inap yang lebih lama di rumah sakit dan penggunaan sumber daya tambahan (dialisis).⁴ Terdapat informasi terbaru bahwa WIT (*Warm Ischemic Time*) yang lama dapat mengurangi kelangsungan hidup graft dalam donor hidup transplantasi ginjal.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk melihat *total ischemic time* selama operasi penerima dan memeriksa apakah hal ini berkontribusi pada waktu rawat inap, serta melihat apakah ada faktor lain sebagai variabel tambahan terkait dengan lama rawat inap.

METODE

Penelitian ini merupakan studi *observational-cross sectional* dengan sumber data dari rekam medis pasien transplantasi ginjal di Rumah Sakit Umum Dr. Kariadi

Semarang, yang diambil sejak Januari 2014 sampai dengan Desember 2018.

Sampel dari penelitian ini adalah pasien yang menjalani transplantasi ginjal yang tercatat dalam rekam medis Januari 2014 – Desember 2018. Kriteria eksklusi adalah pasien yang batal menjalani transplantasi ginjal.

Data yang diekstraksi meliputi usia resipien, jenis kelamin, indeks massa tubuh (BMI), berat badan, antibodi reaktif panel yang dihitung (cPRA), ketidakcocokan *Human Leukosit Antigen* (HLA, hubungan donor, tanggal operasi, keluar rumah sakit (lama rawat), komorbid (diabetesi melitus, hipertensi, penyakit jantung, stroke, depresi, tuberkulosis, gastritis kronis dan lain-lain), *Left Ventricle Ejection Fraction* (LVEF), laboratorium (Hb, leukosit, trombosit, ureum, kreatinin, Na, K, Cl), kultur (darah, urin, cairan drainase), jumlah pembuluh darah arteri dan vena pada donor.

Total waktu iskemik (dalam jam) didefinisikan sebagai waktu gangguan arteri renalis atau klem aorta, sampai waktu pelepasan klem pada arteri renalis di penerima/resipien. Total waktu iskemik dicatat dan dilakukan perbandingan lurus apakah waktu iskemia total mempengaruhi lama waktu rawat inap. Data diolah dengan analisa statistik menggunakan SPSS version 23 dan uji hipotesis dengan *Spearman* (signifikan jika $p < 0,05$).

HASIL

Sampel penelitian diperoleh dari rekam medis di RSUD Dr. Kariadi yang telah menjalani tranplantasi ginjal pada tahun 2014-Desember 2018. Ditemukan sebanyak 28 pasien yang telah menjalani transplantasi ginjal. Responden dengan jenis kelamin laki-laki 18 orang dan

perempuan 10 orang.

Pada tabel 1 dilakukan perhitungan korelasi menggunakan korelasi *Spearman*, membandingkan korelasi antara total waktu iskemik dengan lama rawat inap. Hasil memperlihatkan signifikan dengan $r=0,96$ (positif dan sangat berhubungan).

Pada tabel 2 dibandingkan sebagai variabel tambahan pada penelitian ini dengan menggunakan korelasi *Spearman*, melihat perbandingan korelasi antara umur pasien dengan waktu total iskemik dengan $r = -0,09$ dengan kesan tidak signifikan, dimana hasil nilai p disebut signifikan jika $p < 0,05$.

Perhitungan normalitas untuk perbandingan waktu iskemik total berdasarkan jenis kelamin dengan menggunakan korelasi Shapiro-Wilk didapatkan sebaran dara normal untuk perempuan. Sedangkan pada

pria menggunakan korelasi *Mann Whitney* dimana nilai $p=0,603$ dan merupakan hasil yang normal secara statistik.

PEMBAHASAN

Hubungan Total Waktu Iskemik terhadap Waktu Rawat Inap

Waktu iskemik total didefinisikan sebagai waktu dimulainya interupsi arteri renalis donor hingga waktu pembebasan klem arteri pada resipien dalam jam. Waktu iskemik total merupakan gabungan dari waktu iskemik dingin (*Cold Ischemic Time/CIT*) dan waktu iskemik hangat (*Warm Ischemic Time/WIT*).⁵ Terdapat banyak studi yang telah menunjukkan bahwa CIT merupakan faktor risiko *independent* terhadap (*delay graft function*)

TABEL 1
Korelasi antara total waktu iskemik dengan lama rawat inap

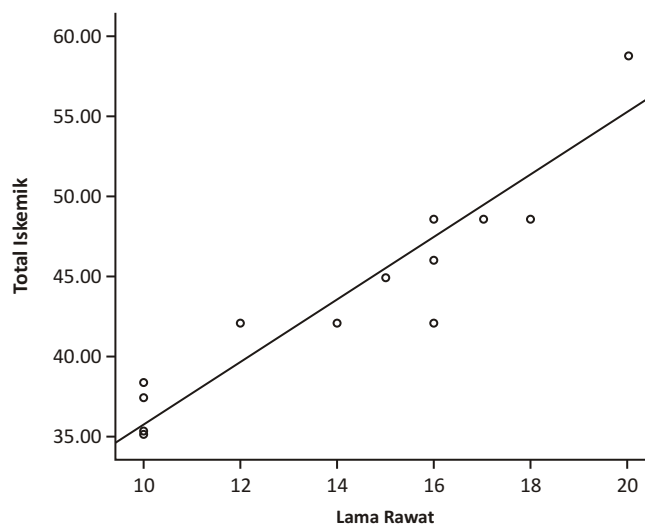
Variabel	p [¶]	r	Keterangan
Lama rawat	<0,00	0,96	Signifikan, positif, sangat kuat
Total iskemic			

Keterangan : ¶ Korelasi *Spearman's*

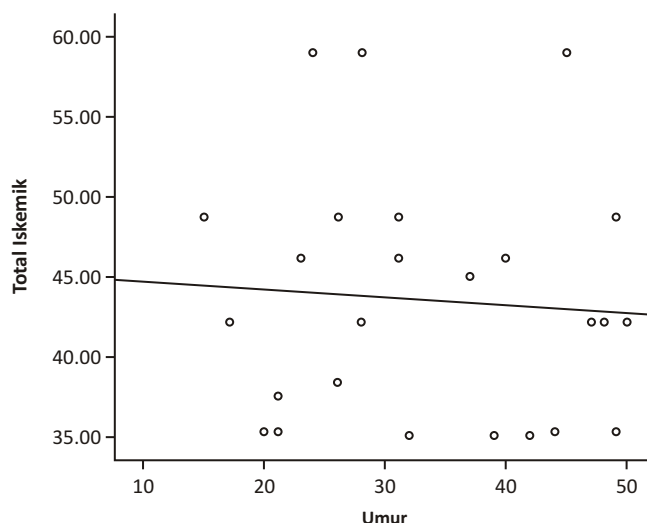
TABEL 2
Hubungan antara umur terhadap total waktu iskemik pada saat operasi

Variabel	p [¶]	r	Keterangan
Umur	0,67	-0,09	Tidak signifikan
Total iskemic			

Keterangan : ¶ Korelasi *Spearman's*



Gambar 1. Grafik hubungan lama rawat terhadap total waktu iskemik



Gambar 2. Grafik hubungan umur terhadap total waktu iskemik pada saat operasi

TABEL 3
Analisis deskriptif dan normalitas berdasarkan jenis kelamin

Jenis kelamin	Total Iskemik		p [£]
	Mean ± SD	Median (Min – Max)	
Laki-laki	42,66 ± 6,60	42,27 (35,22 – 58,85)	0,04
Perempuan	45,98 ± 9,76	45,05 (35,22 – 58,85)	0,20*

Keterangan : *Normal ($p > 0,05$); £ Shapiro–Wilk

DGF,^{6,7} CIT yang memanjang berhubungan dengan peningkatan DGF dan meningkatkan lama rawat inap yang pada akhirnya meningkatkan biaya transplantasi yang harus dikeluarkan.⁸ CIT memicu kaskade efek berbahaya yang diperkuat dengan restorasi reperfusion suplai darah. Cedera-cedera tersebut menimbulkan respon imun dan inflamasi yang berpotensi menghasilkan DGF, reaktivitas alloimun dan perubahan patologis progresif.⁹

Warm Ischemia Time didefinisikan sebagai periode mulai dari pengambilan organ dari penyimpanan es dan berakhir dengan inisiasi reperfusion graft, tergantung dengan waktu anastomosis pembuluh ginjal. Pemanjangan WIT tidak hanya merugikan terhadap fungsi ginjal allograft segera tetapi juga hasil jangka panjang.^{10,11} Pemanjangan WIT juga berhubungan dengan rawat inap yang lebih lama setelah transplantasi¹² dan gangguan survival graft jangka panjang setelah donasi dari donor hidup¹³ dan juga donor yang telah meninggal¹⁴ pada transplantasi ginjal.

Iskemik yang berkepanjangan dapat menyebabkan peningkatan risiko DGF, mengurangi fungsi allograft pada 12 bulan setelah transplantasi dan peningkatan risiko kehilangan dan kematian cangkok

secara keseluruhan. Pada penelitian sebelumnya, ditemukan bahwa paparan peningkatan waktu iskemik total terkait dengan berbagai hasil graft dapat merugikan pada penerima transplantasi ginjal.⁵ Namun, pengamatan ini tidak konsisten tetapi dapat diprediksi bervariasi berdasarkan usia donor dan jalur kematian donor. Pada penelitian ini dengan menggunakan spearman, hasil signifikan antara panjangnya total waktu iskemik mengakibatkan lamanya rawat inap.

Penelitian lain menunjukkan bahwa rerata waktu iskemik total selama 36,9 menit memiliki rerata lama rawat inap 11 hari (10-14 hari), hal ini sejalan dengan temuan penelitian kami yang menunjukkan bahwa peningkatan waktu iskemik total meningkatkan waktu rawat inap.¹⁵ Penelitian lain dengan jumlah sampel lebih besar sebanyak 7452 pasien menyatakan bahwa resipien dengan waktu iskemik total >14 jam meningkatkan peluang Delayed Graft Function dibandingkan dengan kelompok dengan waktu iskemik total <14 jam.¹⁷ Delayed Graft Function merupakan kondisi dimana resipien memerlukan dialisis >7 (berbeda tiap center^{4,16,17}) hari setelah proses transplantasi,¹⁸ sehingga DGF berhubungan dengan peningkatan lama rawat inap pasien.¹²

Hubungan Umur Donor dengan Waktu Iskemik Total

Pada ginjal dari donor yang lebih tua dan dengan komorbiditas saat ini memberikan kontribusi yang penting. Tidak seperti ginjal donor yang lebih muda, ginjal yang lebih tua jauh lebih rentan terhadap efek iskemia dingin yang berkepanjangan dan Cedera reperfusi iskemik berikutnya, dijabarkan bahwa respon peradangan yang intens yang selanjutnya dapat membahayakan cangkakan donor yang rentan ini.⁵ Ginjal yang lebih tua juga memiliki cadangan fungsional yang lebih sedikit dan oleh karena itu respons inflamasi awal yang intens ini dapat mempercepat kerusakan pada ginjal-ginjal ini.¹⁹ Sebaliknya pada perhitungan analisis dipenelitian kami, umur tidak terbukti mempengaruhi perpanjangannya total waktu iskemik. Faktor umur dari pendonor tidak menyebabkan lama waktu operasi pada saat membebaskan arteri renalis, vena renalis, maupun ureter, atau pun membuat total waktu iskemik menjadi panjang, dan tidak mempengaruhi waktu lama rawat inap.¹⁹

Pada suatu penelitian dimana rerata usia donor adalah 46,1 (24–64) tahun, rerata waktu iskemia totalnya adalah 36,9 jam.¹⁵ Pada penelitian lain secara kohort, terdapat dua kelompok berdasarkan *cold ischemic time* (CIT), kelompok dengan CIT <14 jam memiliki rerata usia donor 43 tahun dengan rerata *Total Ischemia Time* 10.0 jam. Kelompok dengan CIT >14 jam memiliki rerata usia 42,5 tahun dengan rerata *total ischemic time* 17.7 jam. Hal tersebut menunjukkan usia donor tidak memiliki pengaruh yang signifikan terhadap waktu iskemik sejalan dengan penelitian kami.¹⁷

SIMPULAN

Semakin lama total waktu iskemik, makin lama waktu rawat inap setelah operasi pada pasien transplantasi ginjal. Tidak terdapat korelasi yang signifikan antara usia donor dan lama rawat inap. Diharapkan penelitian ini bisa memberikan gambaran agar dapat mempersingkat waktu iskemik time pada saat durante operasi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, *et al.* Chronic kidney disease: Global dimension and perspectives. *The Lancet*. 2013.
2. Garcia GG, Harden P, Chapman J, Martin S. The global role of kidney transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2012;17(4):362–7.
3. Kyles A. Renal Transplantation. In: *Complications in Small Animal Surgery*. 2017.
4. Kim SJ, Tinckam KJ, Cattran DC, Schiff J, Cardella CJ, Cole EH, *et al.* Delayed Graft Function and the Risk for Death with a Functioning Graft. *J Am Soc Nephrol*. 2009;21(1):153–61.
5. Wong G, Teixeira-Pinto A, Chapman JR, Craig JC, Pleass H, McDonald S, *et al.* The impact of total ischemic time, donor age & the pathway of donor death on graft outcomes after deceased donor kidney transplantation. *Transplantation*. 2017;101(6):1152–8.
6. Van der Vliet JA, Warlé MC, Cheung CL, Teerenstra S HA. Influence of prolonged cold ischemia in renal transplantation. *Clin Transpl*. 2011;25:E612–6.
7. Kayler LK, Srinivas TR SJ. Influence of CIT-induced DGF on kidney transplant outcomes. *Am J Transpl*. 2011;11:2657–64.
8. Serrano OK, Vock DM, Chinnakotla S, Dunn TB, Kandaswamy R, Pruett TL, Feldman R, Matas AJ FE. The Relationships Between Cold Ischemia Time, Kidney Transplant Length of Stay, and Transplant-related Costs. *Transplantation*. 2019;103(2):401–11.
9. Ponticelli CE. The impact of cold ischemia time on renal transplant outcome. *Kidney Int*. 2015;87(2):272–5.
10. Heylen L *et al.* The Effect of Anastomosis Time on Outcome in Recipients of Kidneys Donated After Brain Death: A Cohort Study. *Am J Transpl*. 2015;15:2900–7.
11. Tennankore, K. K., Kim, S. J., Alwayn, I. P. & Kiberd BA. Prolonged warm ischemia time is associated with graft failure and mortality after kidney transplantation. *Kidney Int*. 2016;89:648–58.
12. Marzouk K, Lawen J, Alwayn I, Kiberd BA. The impact of vascular anastomosis time on early kidney transplant outcomes. 2013;(August 2012):1–5.
13. Hellegering J *et al.* Deleterious influence of prolonged warm ischemia in living donor kidney transplantation. *Transpl Proc* 44, 12221226 (2012). 2012;44:1222–6.
14. Weissenbacher A *et al.* The faster the better: anastomosis time influences patient survival after deceased donor kidney transplantation. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. 2015;28:535–43.
15. Supit T, Nugroho EA, Santosa A, Soedarso MA, Daniswara N, Addin SR. Kidney transplantation in Indonesia: An update. *Asian J Urol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2019;(February):1–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S221438821930013X>
16. Akkina SK, Connaire JJ, Israni AK, Snyder JJ, Matas AJ KB. Similar outcomes with different rates of delayed graft function may reflect center practice, not center performance. *Am J Transplant* 2009;9(6):1460–1466. 2009;9(6):1460–6.
17. Chang SH, Russ GR, Chadban SJ, Campbell SB MS. Trends in kidney transplantation in Australia and New Zealand, 1993–2004. *Transplantation*. 2007;84(5):611–8.
18. Yarlagadda SG, Coca SG, Garg AX, Doshi M, Poggio E, Marcus RJ *et al.* Marked variation in the definition and diagnosis of delayed graft function: a systematic review. *Nephrol Dial Transpl*. 2008;23(9):2995–3003.
19. Kementerian Kesehatan RI. Penyakit, Situasi Kronis, Ginjal. infoDATIN. 2017