



KORELASI KADAR LAKTAT DARAH DENGAN DERAJAT FUNGSIONAL BERDASARKAN NIHSS PADA PASIEN STROKE TROMBOTIK AKUT

CORRELATION BETWEEN PLASMA LACTATE LEVEL AND FUNCTIONAL SCALE MEASURED BY NIHSS IN ACUTE THROMBOTIC STROKE PATIENTS

Werda Indriarti*, Wijoto**

**Neurology Resident, School of Medicine, Airlangga University /dr. Soetomo General Hospital Surabaya*

***Lecturer of Neurology Dept., School of Medicine, Airlangga University /dr. Soetomo General Hospital Surabaya*

KEYWORDS

Plasma lactate level, NIHSS, acute thrombotic stroke

ABSTRACT

Recently, lactate has been recognized as energy resources for neuron metabolism. According to ANLS hypothesis, glucose being particularly uptaken by astrocyte is eventually metabolized via glycolysis. Lactate produced in astrocyte is then released into extracellular matrix and uptaken by neuron then converted into pyruvate that used in oxydative metabolism. That process is resulted more ATP than that of conventional theory. A few in vitro studies has demonstrated that there is an increased of ATP in neuron at hypoxic condition, agreed with ANLS hypothesis. This study was aimed to learn the correlation between plasma lactate level and functional scale in acute thrombotic stroke patients. Forty patients with acute thrombotic stroke were admitted to neurology ward, dr. Soetomo General Hospital Surabaya in May until July 2013. Those patients had been examined for plasma lactate level using lactate-oxydase colorimetric method and functional scale by NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale). The results showed that mean of age was $58,98 \pm 11,91$ years old, plasma lactate level was $1,51 \pm 0,47$ mmol/L, and mean of NIHSS was $6,83 \pm 2,978$. There was negative correlation between plasma lactate level and functional scale measured by NIHSS in acute thrombotic stroke patients, which was statistically significant ($r = - 0,366$ and $p = 0,020$).

Correspondence:

WerdaIndriarti, Neurology Resident, School of Medicine, Airlangga University /dr. Soetomo General Hospital Surabaya

PENDAHULUAN

Stroke merupakan penyebab kematian ketiga di sebagian besar negara didunia setelah penyakit jantung dan keganasan. Stroke juga merupakan penyebab kecacatan jangka panjang terbanyak di dunia. Pasien yang bertahan dari stroke sering tidak mampu untuk kembali bekerja atau tidak mampu menjalankan fungsinya secara efektif sebagai seorang suami/ istri, orang tua, teman maupun warga negara (Caplan, 2009).

Sistem saraf pusat dan saraf tepi terdiri dari sel glia (astrofit, oligodendrosit dan mikroglia) dan sel neuron. Sekitar 90% sel otak manusia terdiri dari sel glia. Otak memiliki 2% berat tubuh total dan mengkonsumsi sekitar 20% dari total oksigen tubuh dalam kondisi istirahat. Penurunan kadar oksigen dalam darah (hipoksia) menyebabkan perubahan regulasi intraseluler pada astrofit dan sel-sel neuron. Glukosa biasanya dianggap sebagai satu-satunya sumber karbon untuk metabolisme energi otak. Hanya sekitar 1% glikogen tubuh total berada di otak dan tidak dapat digunakan sebagai cadangan karbohidrat pada sel otak. Berkurangnya jumlah glukosa yang diambil dari darah ke otak menyebabkan menurunnya respirasi dan fungsi otak. Jaringan otak lebih sensitif terhadap

hipoglikemia jika dibandingkan dengan organ lain (Genc et al., 2011).

Glukosa dari darah dibawa ke sel otak dan dikatabolisme menjadi piruvat dan laktat di sitoplasma, sedangkan respirasi oksidatif terjadi di mitokondria. Dalam beberapa tahun terakhir, bukti mengisaratkan bahwa pembagian ini tidak terbatas hanya pada sitoplasma dan mitokondria, tetapi juga meluas ke tingkat seluler (Genc et al., 2011).

Beberapa tahun lalu peningkatan laktat dikenal sebagai suatu petanda adanya metabolisme anaerob di otak dan petanda kemungkinan adanya kerusakan jaringan akibat asidosis. Namun teori terbaru, yang dikenal sebagai *astrocyte-neuronal lactate shuttle* (ANLS), menyatakan bahwa neuron, yang diaktivasi melalui reseptor glutamat, mengubah metabolismenya agar mampu menggunakan laktat yang diproduksi oleh astrofit sebagai sumber energinya. Oleh karena itu ANLS terutama sekali aktif pada area iskemik tetapi pada jaringan otak yang masih *viable*, dimana produksi laktat astrofit dan rilis glutamat meningkat (Karaszewski, 2006).

Menurut hipotesis ANLS baru-baru ini, pada kondisi hipoksia, metabolisme glukosa pada glia sendiri hampir sepenuhnya anaerobik, dan menghasilkan laktat yang dirilis untuk

CORRELATION BETWEEN PLASMA LACTATE LEVEL AND FUNCTIONAL SCALE MEASURED BY NIHSS IN ACUTE THROMBOTIC STROKE PATIENTS

ditransfer ke neuron. Studi terbaru juga menunjukkan bahwa laktat eksogen merupakan bahan utama metabolisme oksidatif pada sel neuron dan neuron-neuron tersebut mampu memanfaatkan laktat menjadi CO₂, sedangkan sel astroglia bertugas memetabolisasi glukosa menjadi laktat dan mengeluarkannya ke ekstrasel (Genc et al., 2011).

Selain itu ditunjukkan bahwa neuron tidak dapat meningkatkan kecepatan glikolisis, sedangkan astrosit mampu, karena mereka kekurangan enzim pemacu glikolisis, *phosphofruktokinase/fructose biphosphatase* isoform 3 (PFKFB3). Glukosa sendiri dimanfaatkan terutama melalui jalur pentosa fosfat menghasilkan glutathion dan menyerupai stres oksidatif, sehingga kemudian dinyatakan bahwa glukosa bekerja lebih sebagai faktor pertahanan dibanding sebagai sumber energi di neuron (Genc et al., 2011). *Positron Emission Tomography* (PET) scan menunjukkan bahwa laktat dapat menjadi pasokan energi pada otak terutama selama waktu stress (McCormick, 2008).

Belum ada penelitian di Indonesia yang menghubungkan kadar laktat darah pada pasien stroke trombotik akut dengan derajat fungsional NIHSS. Secara

teori terdapat hubungan antara kadar laktat dengan pasokan energi untuk metabolisme neuron terutama dalam kondisi anaerob pada stroke trombotik akut dimana yang dapat mempengaruhi derajat fungsional pada pasien stroke trombotik.

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan adanya korelasi antara kadar laktat darah dengan derajat fungsional yang dinilai berdasarkan NIHSS pada pasien stroke trombotik akut.

METODE

Penelitian ini bersifat observasional analitik dengan rancangan penelitian *cross sectional* pada pasien stroke trombotik akut yang dirawat di ruang rawat inap saraf (Seruni A) RSUD Dr. Soetomo Surabaya antara bulan Mei 2013 – Juli 2013 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Pengambilan sampel penelitian dilakukan menurut kasus yang datang berurutan (*consecutive sampling*).

Kriteria inklusinya adalah pasien stroke trombotik akut yang yang ditentukan berdasarkan gejala klinis neurologis dan telah melakukan MSCT scan kepala tanpa kontras, yang datang dalam 5 hari awitan stroke serta bersedia mengikuti penelitian (menandatangani *informed consent*). Subjek yang dieksklusi

adalah pasien stroke trombotik berulang, pasiendengan diabetes mellitus atau hiperglikemia, sepsis, *grand mal seizure*, sertagangguan fungsi hepar dan ginjal berat.Kadar laktat darah diperoleh melalui pemeriksaan darah vena dengan menggunakan metode *lactate oxidase-colorimetric* dengan nilai rujukan normal 0,5 – 2,2 mmol/L. Adapunderajat fungsional dinilai dengan NIHSS oleh satu orang yang ditunjuk dan telah dilatih.

HASIL

Pada penelitian inididapatkan 40 subjek penelitian dan dilakukan pencatatan demografi meliputi usia, jenis kelamin, data klinis dan data laboratorium. Kemudian pada subjek penelitian dilakukan satu kali pengamatan yaitu kadar laktat dalam plasma dan NIHSS pada hari yang sama. Subjek penelitian terdiri dari wanita sebanyak 19 orang (47,5 %) dan pria sebanyak 21 orang (52,5 %). Rerata usia subjek penelitian adalah $58,98 \pm 11,91$ tahun. Data demografi subjek penelitian dapat dilihat pada Tabel 1 dan Tabel 2.

Tabel 1. Data demografi berdasar usia

Variable	Rerata \pm SB	Kisaran
Usia (tahun)	$58,98 \pm 11,91$	36 -93

Tabel 2. Data demografi berdasarkan jenis kelamin

Variabel	Jumlah	Prosentase
Wanita	19	47,5 %
Pria	21	52,5 %

Dari data penelitian didapatkan rerata tekanan darah sistolik adalah $158,50 \pm 22,02$ mmHg dan rerata tekanan darah diastolik adalah $93,75 \pm 10,55$ mmHg. Rerata kadar gula darah acak saat awal datang adalah $122,35 \pm 33,92$ mg/dl, sedangkan jarak waktu pengambilan sampel dengan saat onset serangan didapatkan rerata sebesar $56,29 \pm 21,79$ jam. Rerata kadar laktat plasma adalah $1,51 \pm 0,47$ mmol/L, rerata nilai NIHSS adalah $6,83 \pm 2,978$. Data klinis subjek penelitian dapat dilihat pada Tabel 3.

Dari hasil pengolahan data didapatkan korelasi negatif dengan kekuatan korelasi yang sangat lemah antara tekanan darah sistolik dan gula darah acak dengan nilai NIHSS, yang tidak bermakna secara statistik, dengan koefisien korelasi (r) sebesar $-0,142$ ($p = 0,381$) dan $-0,124$ ($p = 0,448$), secara berurutan. Sedangkan dari hasil pengukuran kadar laktat darah didapatkan korelasi negatif dengan kekuatan korelasi yang lemah dengan nilai NIHSS, dengan koefisien korelasi (r) sebesar $-0,366$ yang bermakna secara statistik dengan $p = 0,020$ (Tabel 4).

CORRELATION BETWEEN PLASMA LACTATE LEVEL AND FUNCTIONAL SCALE
MEASURED BY NIHSS IN ACUTE THROMBOTIC STROKE PATIENTS

Tabel 3. Data klinis subjek penelitian

Variabel	Rerata ± SB	Kisaran
TDS(mmHg)	58,50±22,02	130 – 110
200TDD(mmHg)	93,75±10,55	70 – 110
GDA (mg/dl)	122,35±33,92	71 – 195
Waktu (jam)	56,29±21,79	17 – 99,5
Laktat(mmol/L)	1,51 ± 0,47	0,90 - 2,60
NIHSS	6,83 ± 2,978	3 - 13

Tabel 4. Korelasi antara tekanan darah sistolik, gula darah acak dan kadar laktat plasma dengan nilai NIHSS

Variabelr	p	
TDS vs NIHSS	- 0,142	0,381
GDA vs NIHSS	- 0,124	0,448
Laktat vs NIHSS	- 0,366	0,020

PEMBAHASAN

Desain penelitian *cross sectional* pada penelitian ini dipilih karena dianggap sesuai dengan tujuan penelitian yaitu mengetahui hubungan antara dua variabel yang dilakukan pada satu saat. Dalam hal ini, pengukuran dua variabel dilakukan satu kali dan pada hari yang sama. Selain itu desain ini relatif mudah dan cepat serta jarang terjadi *drop out* (Sastroasmoro & Ismail, 2008). Pemilihan *consecutive sampling* sebagai metode pemilihan subjek didasarkan pada pertimbangan bahwa metode ini merupakan *non-probability sampling* yang terbaik dan mudah dikerjakan (Sastroasmoro & Ismail, 2008).

Penelitian ini menggunakan uji korelasi dengan nilai koefisien korelasi (r) ditentukan berdasarkan penelitian pendahuluan yang nantinya diperlukan untuk menentukan besar sampel. Dari penelitian pendahuluan didapatkan korelasi negatif dengan koefisien korelasi (r) sebesar - 0,514. Berdasarkan nilai r tersebut didapatkan besar sampel yang diperlukan pada penelitian ini adalah 36, yang dibulatkan menjadi 40 sampel.

Selama kurang lebih 3 bulan penelitian berlangsung, dari 40 subjek penelitian yang memenuhi kriteria penelitian, didapatkan 19 subjek (47,5%) wanita dan 21 subjek (52,5%) lainnya adalah pria. Penelitian ini menunjukkan bahwa pria lebih banyak mengalami stroke trombotik daripada wanita. Temuan ini sesuai dengan data epidemiologi stroke dimana pria lebih banyak mengalami stroke daripada wanita (Goldstein et al., 2006; Misbach & Soertidewi, 2011).

Berdasarkan data usia 40 subjek, rerata usia adalah 58,98 ± 11,91 tahun. Hal ini sesuai dengan data epidemiologi stroke bahwa insiden stroke akan meningkat pada usia diatas 55 tahun (Goldstein et al., 2006). Dari data 28 rumah sakit di Indonesia juga diperoleh rerata usia pasien stroke adalah 58,8 ± 13,3 tahun (Misbach & Soertidewi, 2011).

Pada penelitian ini rerata waktu pengambilan sampel terhadap onset serangan stroke adalah $56,29 \pm 21,97$ jam dengan kisaran antara 17 jam hingga 99,5 jam. Rentang waktu pengambilan sampel ini sesuai dengan waktu peningkatan laktat pada stroke dimana laktat dapat meningkat dalam beberapa menit setelah awitan stroke dan masih dapat abnormal dalam lima hari pertama (Graham et al., 1993; Maniega et al., 2008). Dengan adanya batasan waktu tersebut diharapkan dapat memberikan gambaran korelasi antara dua variabel yang diteliti.

Dari literatur telah diketahui beberapa faktor yang dapat mempengaruhi kadar laktat antara lain diabetes mellitus dengan hiperglikemia, bangkitan grand mal, gagal hati, gagal ginjal, sepsis maupun keganasan (Nandwani et al., 2010; Gunnerson, 2011). Semua faktor perancu tersebut telah dimasukkan dalam kriteria eksklusi. Untuk data klinis subjek penelitian diperoleh rerata tekanan darah sistolik sebesar $158,50 \pm 22,02$ mmHg dan rerata tekanan darah diastolik sebesar $93,75 \pm 10,55$. Rerata gula darah acak adalah $122,35 \pm 33,92$ mg/dl, dan rerata kadar laktat plasma adalah $1,50 \pm 0,47$ mmol/L dengan rerata NIHSS sebesar $6,83 \pm 2,978$. Artinya rata-rata subjek penelitian mengalami derajat keparahan sedang (*moderate impairment*).

Untuk mengetahui distribusi data normal atau tidak normal, normalitas datanya diuji terlebih dahulu. Karena besar sampel adalah 40 (kurang dari 50) maka digunakan uji Saphiro-Wilk (Dahlan, 2011). Data yang diperoleh tidak normal, sehingga dilakukan transformasi data untuk normalisasi, namun setelah diuji lagi, distribusi data tetap tidak normal. Dari uji normalitas tersebut maka analisis statistik untuk mengetahui adanya korelasi antara kadar laktat darah dengan derajat fungsional berdasarkan NIHSS pada pasien stroke trombotik akut dilakukan dengan analisis korelasi Spearman.

Dari hasil uji korelasi didapatkan adanya korelasi negatif yang berkekuatan lemah dengan koefisien korelasi (r) sebesar $-0,366$ yang bermakna secara statistik dengan $p = 0,020$. Hal ini menunjukkan bahwa semakin tinggi kadar laktat darah maka semakin rendah nilai NIHSS, yang berarti bahwa semakin tinggi kadar laktat darah pada pasien stroke trombotik akut maka semakin baik derajat fungsional stroke. Hasil ini mendukung beberapa penelitian sebelumnya mengenai hipotesis *astrocyte-neuron lactate shuttle* (ANLS) yang menyatakan bahwa glukosa terutama diambil oleh astrosit dan digunakan dalam proses glikolisis. Piruvat yang dihasilkan

CORRELATION BETWEEN PLASMA LACTATE LEVEL AND FUNCTIONAL SCALE MEASURED BY NIHSS IN ACUTE THROMBOTIC STROKE PATIENTS

kemudian diubah menjadi laktat, yang selanjutnya disekresi keluar ke matriks ekstraseluler melalui MCT dan kemudian diambil oleh neuron diubah menjadi piruvat masuk ke dalam siklus TCA untuk memproduksi ATP dengan jumlah yang lebih banyak, sebagai bahan bakar metabolisme oksidatif neuron (Chih & Roberts, 2003; Genc et al., 2011) Jadi laktat dapat menjadi bahan energi neuron yang sangat berharga (Uyttenboogart et al., 2007) dan juga penting selama penyembuhan akibat proses patologis seperti stroke (Ricci et al., 2009).

Pada penelitian ini didapatkan rerata kadar laktat plasma adalah $1,51 \pm 0,47$ mmol/L dengan kisaran 0,90 – 2,60 mmol/L. Hanya 4 subjek penelitian (10%) dengan kadar laktat plasma meningkat ($> 2,20$ mmol/L), sehingga dalam penelitian ini belum dapat digeneralisasikan pada kadar laktat plasma meningkat atau tinggi pada pasien stroke trombotik akut.

Dengan adanya korelasi negatif antara kadar laktat darah dengan derajat fungsional berdasarkan NIHSS pada pasien stroke trombotik akut, hasil penelitian ini dapat memberikan wacana baru bahwa laktat tidak terbukti sebagai metabolit yang berbahaya yang dapat menimbulkan kerusakan yang berat pada otak, sebagaimana yang dinyatakan dalam hipotesis ANLS. Karena penelitian

ini adalah penelitian yang berbasis data di rumah sakit maka pengambilan kesimpulan secara general belum dapat diambil karena belum dapat mewakili populasi umum.

KESIMPULAN

Terdapat korelasi negatif antara kadar laktat darah dengan derajat fungsional yang dinilai berdasarkan NIHSS pada pasien stroke trombotik akut dan bermakna secara statistik. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut yang membandingkan antara kadar laktat darah normal, hiperlaktatemia ringan – sedang dan hiperlaktatemia berat dengan NIHSS untuk mengetahui seberapa besar pengaruh laktat terhadap keluaran klinis neurologik pada stroke trombotik akut. Penelitian lebih lanjut dapat dilakukan dengan memperhatikan berbagai faktor selain laktat yang mungkin dapat mempengaruhi derajat fungsional neurologik pada pasien stroke trombotik akut, misalnya dengan membandingkan pengaruh antara laktat, gula darah dan kortisol terhadap derajat fungsional neurologik pada pasien stroke. Pengukuran kadar laktat darah dapat disertai juga dengan pengukuran pH darah untuk melihat adanya kondisi

asidosis dan pengaruhnya terhadap keluaran neurologik.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada para pasien dan tenaga medis Ruang Seruni A RSUD dr. Soetomo beserta dosen dan staf Departemen Neurologi FK Universitas Airlangga/ RSUD dr. Soetomo Surabaya.

KEPUSTAKAAN

- Caplan LR, 2009. *Caplan's Stroke: A Clinical Approach*, 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, pp. 48-50.
- Chih CP & Roberts EL, 2003. Energy Substrates for Neurons During Neural Activity: A Critical Review of the Astrocyte-Neuron Lactate Shuttle Hypothesis. *J Cereb Blood Flow Metab* 23(11): 1263-81.
- Dahlan MS, 2011. *Statistik untuk Kedokteran dan Kesehatan*, edisi kelima. Jakarta: Salemba Medika, hal. 167-188.
- Genc S, Kumaz IA, Oziigen M, 2011. Astrocyte - neuron lactate shuttle may boost more ATP supply to the neuron under hypoxic conditions - in silico study supported by in vitro expression data. *BMC Systems Biology* 5: 162.
- Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, et al, 2006. Primary Prevention of Ischemic Stroke A Guideline from the American Heart Association/ American Stroke Association Stroke Council: Cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Council: Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council and Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Stroke* 37: 1583-1633.
- Graham GD, Blamire AM, Rothman DL, et al, 1993. Early temporal variation of cerebral metabolites after human stroke A proton magnetic resonance spectroscopy study. *Stroke* 24: 1891-96.
- Gunnerson KJ, 2011. *Lactic acidosis*. <http://emedicine.medscape.com/article/167027>. Diunduh pada 24 februari 2013.
- Karaszewski B, 2006. *Metabolic disturbances in brain ischemic regions in an experimental model and in humans*. PhD thesis. University of Edinburg, pp. 1-80.
- Maniega SM, Cvorovic V, Chappell FM, et al, 2008. Changes in NAA and lactate following ischemic stroke: a

CORRELATION BETWEEN PLASMA LACTATE LEVEL AND FUNCTIONAL SCALE
MEASURED BY NIHSS IN ACUTE THROMBOTIC STROKE PATIENTS

- serial MR spectroscopic imaging study. *Neurology* 71(24): 1993-99.
- McCormick, MT, 2008. *Hyperglycaemia, insulin and acute ischaemic stroke*. MD thesis. University of Glasgow, pp. 1-318.
- Misbach J&Soertidewi L, 2011. Epidemiologi Stroke. Dalam Soertidewi L, Jannis Y (Eds). *Stroke: Aspek Diagnosis, Patofisiologi, Manajemen*. Jakarta: Balai Penerbit UI, hal. 1-12.
- Nandwani S, Saluja M, Vats M, et al, 2010. Lactic Acidosis in Critically Ill Patients. *People's Journal of Scientific Research* 3(1): 43-48.
- Ricci G, Volpi L, Pasquali L, et al, 2009. Astrocyte-neuron interactions in neurological disorders. *J Biol Phys* 35: 317-336.
- Sastroasmoro S & Ismael S, 2008. *Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis*, edisi ketiga. Jakarta: CV Sagung Seto, hal. 78-90, 112-125.
- Uyttenboogaart M, Koch MW, Stewart RE, et al, 2007. Moderate hyperglycaemia is associated with favourable outcome in acute lacunar stroke. *Brain* 130: 1626-1630.