

**PREDIKTOR *OUTCOME* pada CEDERA KEPALA TRAUMATIK
(Glukosa, Laktat, SID, MDA, *Cerebral Extraction Ratio for Oxygen/CERO₂*)**

***PREDICTOR of OUTCOME in TRAUMATIC BRAIN INJURY
(Glucosa, Lactate, SID, MDA, Cerebral Extraction Ratio for Oxygen/CERO₂)***

Agus Baratha Suyasa*, Sudadi**, Sri Rahardjo**, Bambang Suryono**

*Departemen Anestesi dan Terapi Intensif, Kasih Ibu Hospital, Denpasar – BALI

**Departemen Anestesi dan Terapi Intensif, RS Dr. Sardjito, Yogyakarta

Abstract

Background: *The tissue has a different requirement for glucose. The brain has the greatest need for glucose. The brain is very susceptible to ischemia suggests that the brain has a high metabolic rate. Mechanism of ischemic injury is the biochemical changes and physiological changes that occur due to circulatory disturbances. Such changes as: (1) The loss of high energy phosphate, (2) acidosis due to anaerobic process that produces lactic and (3) No Reflow because of brain edema. The use of lactate levels as an indicator of tissue ischemia, has been widely applied in various studies. The results of these studies indicate that the levels of lactate can be used as an early marker for predicting the risk of complications, postoperative mortality and the incidence of MOF (Multiple Organ Failure). Lately a lot of talk about the relationship SID changes with poor clinical outcome. They found that the SID / SIG is a strong predictor of patient outcome. Oxidative stress is one of the mechanisms involved in neuronal damage due to ischemia and reperfusion, presumably due to the formation of lipid peroxidation. MDA is used as a marker of lipid peroxidation, especially for processes associated with oxidative stress. CERO₂ can be used as an indicator of cerebral ischemia.*

Subjects and Method: *Eleven patients with a traumatic head injury initial GCS 5-12 who underwent craniotomy with evacuation operations, was observed on levels of glucose, lactate, SID, MDA, the CERO₂ and the outcome (the APS Score) from pre surgery to 3 days after surgery in the ICU. Blood samples taken from the jugular internal vein and radial artery. Observations were analyzed to see the relationship between the variables with the outcome observations.*

Results: *Found a strong relationship between the variable: levels of lactate, MDA and CERO₂ on patient outcomes in general. But there are variations between them according to the conditions when the analysis carried out observations. Day 2 is the most ideal time to see the effect on outcome of lactate levels whereas to see the relationship between the MDA and CERO₂ to outcome, the observation ideally taken on day 3.*

Conclusion: *The variables, levels of lactate, MDA and CERO₂ showed promising results as a predictor of outcome in patients with traumatic brain injury after craniotomy, although not yet to be concluded and is widely used as a reference. Need a multicentre study with more number of samples and good research design to get the results that can really make a reference in a broad range of predictor variables and the observations so as to provide good information about the prognosis of outcome of patients with traumatic brain injury, who remain based on the pathophysiology of brain injury and cell death cascade of secondary brain injury.*

Keywords : *Levels of Glucose; Lactate; SID; MDA; CERO₂; Predictors of Outcome, Traumatic Brain Injury (TBI)*

JNI 2012;1(4):

Abstrak

Latar Belakang: Jaringan tubuh memiliki kebutuhan yang berbeda terhadap glukosa. Otak memiliki kebutuhan yang paling besar terhadap glukosa. Otak sangat rentan terhadap iskemia yang menunjukkan bahwa otak memiliki laju metabolik yang tinggi. Mekanisme *injury* iskemia adalah perubahan biokimia dan perubahan fisiologis yang terjadi karena gangguan sirkulasi. Perubahan-perubahan tersebut seperti: (1) Hilangnya fosfat energi tinggi, (2) Asidosis karena proses anaerob yang menghasilkan laktat dan (3) *No Reflow* karena oedem otak. Penggunaan kadar laktat sebagai indikator iskemia jaringan, telah banyak dilakukan dalam berbagai penelitian. Hasil-hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa kadar laktat dapat digunakan sebagai penanda awal untuk memprediksi resiko komplikasi, mortalitas post operatif dan kejadian MOF (*Multiple Organ Failure*). Belakangan banyak dibicarakan mengenai hubungan perubahan SID dengan *outcome* klinis yang

buruk. Mereka menemukan bahwa SID/SIG merupakan prediktor kuat terhadap *outcome* pasien. Stres oksidatif merupakan salah satu mekanisme yang terlibat dalam kerusakan saraf akibat iskemia dan reperfusi, diperkirakan karena terbentuknya lipid peroksidase. MDA digunakan sebagai penanda dari peroksidasi lipid, terutama untuk proses-proses yang berhubungan dengan stress oksidatif. Rasio ekstraksi oksigen serebral (CERO₂) dapat dipergunakan sebagai indikator adanya iskemia otak.

Subyek dan Metode: Sebelas pasien cedera kepala traumatik dengan GCS awal 5-12 yang menjalani operasi kraniotomi evakuasi, dilakukan pengamatan terhadap kadar glukosa, laktat, SID, MDA, nilai CERO₂ serta *outcome* (nilai APS Score) dari pre operasi sampai 3 hari pasca operasi di ICU. Sample darah diambil dari vena jugularis interna dan arteri radialis. Hasil pengamatan dianalisa untuk melihat hubungan antara variabel pengamatan dengan *outcome*.

Hasil: Ditemukan hubungan yang kuat antara variabel kadar laktat, MDA, CERO₂ terhadap *outcome* pasien secara umum. Namun terdapat variasi jika analisa dilakukan menurut kondisi waktu pengamatan. Hari ke-2 adalah waktu yang paling ideal untuk melihat pengaruh kadar laktat terhadap *outcome* sedangkan untuk melihat hubungan MDA dan CERO₂ terhadap *outcome*, waktu pengamatan paling ideal hari ke-3.

Simpulan: Variabel kadar laktat, MDA dan OER menunjukkan hasil yang menjanjikan sebagai prediktor *outcome* pada pasien dengan cedera kepala traumatik pasca kraniotomi walaupun belum dapat di simpulkan dan dijadikan acuan secara luas. Perlu suatu penelitian *multicentre* dengan jumlah sample yang lebih banyak serta desain penelitian yang baik untuk mendapatkan hasil yang benar-benar dapat di jadikan acuan secara luas mengenai variabel prediktor serta waktu pengamatan sehingga dapat memberikan informasi yang baik tentang prognosis *outcome* pasien cedera kepala traumatik, yang tetap berdasar pada patofisiologi cedera kepala serta kaskade kematian sel karena cedera otak sekunder.

Kata Kunci : Kadar Glukosa; Laktat; SID; MDA; CERO₂; Prediktor *Outcome*, Cedera Kepala Traumatik (TBI)

JNI 2012;1(4):

I. Pendahuluan

Jaringan tubuh memiliki kebutuhan terhadap glukosa. Tingkat kebutuhan glukosa masing-masing jaringan berbeda. Otak memiliki kebutuhan yang besar terhadap glukosa. Glikolisis merupakan lintasan utama bagi pemakaian glukosa, berlangsung di dalam *sitosol* semua sel. Glikolisis merupakan suatu lintasan yang unik, karena dapat bekerja dalam kondisi tersedia cukup oksigen (aerob) dan kondisi kekurangan oksigen (anaerob). Dalam kondisi anaerob, glikogen akan menghilang dan muncul laktat sebagai produk akhir utama.¹

Otak sangat rentan terhadap keadaan iskemia. Ini menunjukkan bahwa sel otak memiliki laju metabolik yang tinggi. Sel saraf otak sangat tergantung pada glukosa sebagai substrat energi, sedangkan cadangan otak untuk glukosa ataupun glikogen sangat terbatas. Penyebab utama semua *injury* adalah iskemia serebral dan hipoksia. Pengamatan terakhir tentang mekanisme *injury* iskemik adalah perubahan biokimia dan perubahan fisiologis yang terjadi karena gangguan sirkulasi. Perubahan-perubahan tersebut seperti (1) Hilangnya fosfat energi tinggi, (2) Asidosis karena proses anaerobik yang menghasilkan laktat dan (3) *No Reflow* karena oedem otak.²⁻⁵

Otak hampir secara total tergantung pada glukosa eksogen untuk kebutuhan energi sel-nya. Selama metabolisme aerob, glukosa dimetabolisme menjadi piruvat. Jika terjadi iskemia, maka proses

metabolisme glukosa dilakukan secara anaerob sehingga terbentuk laktat yang dikatalisa enzim laktat dehidrogenase (LDH).⁴

Penggunaan kadar laktat sebagai indikator hipoksia jaringan, telah banyak dilakukan dalam berbagai penelitian. Gvozdenovic dkk., meneliti perubahan kadar laktat sebagai nilai prognostik pada pasien dengan multitrauma. Hasil penelitian menunjukkan bahwa frekuensi komplikasi dan mortalitas semakin meningkat sesuai dengan peningkatan kadar laktat. Sehingga disimpulkan bahwa kadar laktat dalam darah dapat digunakan sebagai penanda awal untuk memprediksi resiko komplikasi dan mortalitas post operatif.⁶

Penelitian lain melihat korelasi kadar laktat darah dengan laju mortalitas pada syok septic sebagai bentuk lain syok sirkulasi. Ada juga yang meneliti hubungan kadar laktat dengan kerusakan organ dan mortalitas pada trauma berat. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa pemeriksaan kadar laktat secara serial dapat memprediksi kejadian *Multiple Organ Failure* (MOF) dan kematian. Namun hal yang penting adalah durasi kejadian asidosis laktat.⁷

Gangguan asam-basa sering terjadi pada hipoksia jaringan. Walaupun beberapa kasus biasanya ringan dan dapat hilang dengan sendirinya, namun ada kalanya gangguan asam basa menjadi berbahaya, dapat menyebabkan disfungsi organ secara langsung. Manifestasi klinis dapat berupa edema

serebral, kejang, penurunan kontraktilitas miokard, pulmonari vasokonstriksi dan vasodilatasi sistemik. Konsentrasi H^+ merupakan determinan dalam gangguan asam-basa. Tiga variabel *independen* (bebas) yang mempengaruhi yaitu: PCO_2 , *Strong Ion Differences* (SID), dan total konsentrasi asam lemah (Atot). SID merupakan perbedaan antara anion kuat dan kation kuat (Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Mg^{++} dan Cl^-). Ion lain seperti laktat, terionisasi hampir sempurna pada kondisi fisiologis sehingga disebut juga ion kuat (*strong ion*).⁸

Belakangan banyak dibicarakan SID yang abnormal berhubungan dengan luaran/*outcome* klinis yang buruk. Penelitian yang melibatkan pemberian gelatin dan tanpa gelatin menunjukkan korelasi positif antara SID dan *hospital mortality*. Sebuah penelitian melaporkan nilai SID preresusitasi dapat memprediksi mortalitas pada pasien trauma. Penelitian Dondorp tahun 2004, mendapatkan hasil yang sama dimana SID preresusitasi merupakan prediksi mortalitas yang kuat pada malaria berat, sedangkan Kaplan mengamati korelasi *outcome* pasien yang mengalami trauma pembuluh darah besar dengan pH, *base deficit*, laktat, anion gap, SID dan *Strong Ion Gap* (SIG) sebagai faktor prediksi. Mereka menemukan bahwa SID/ *Strong Ion Gap* (SIG) merupakan prediktor kuat terhadap *outcome* pasien.

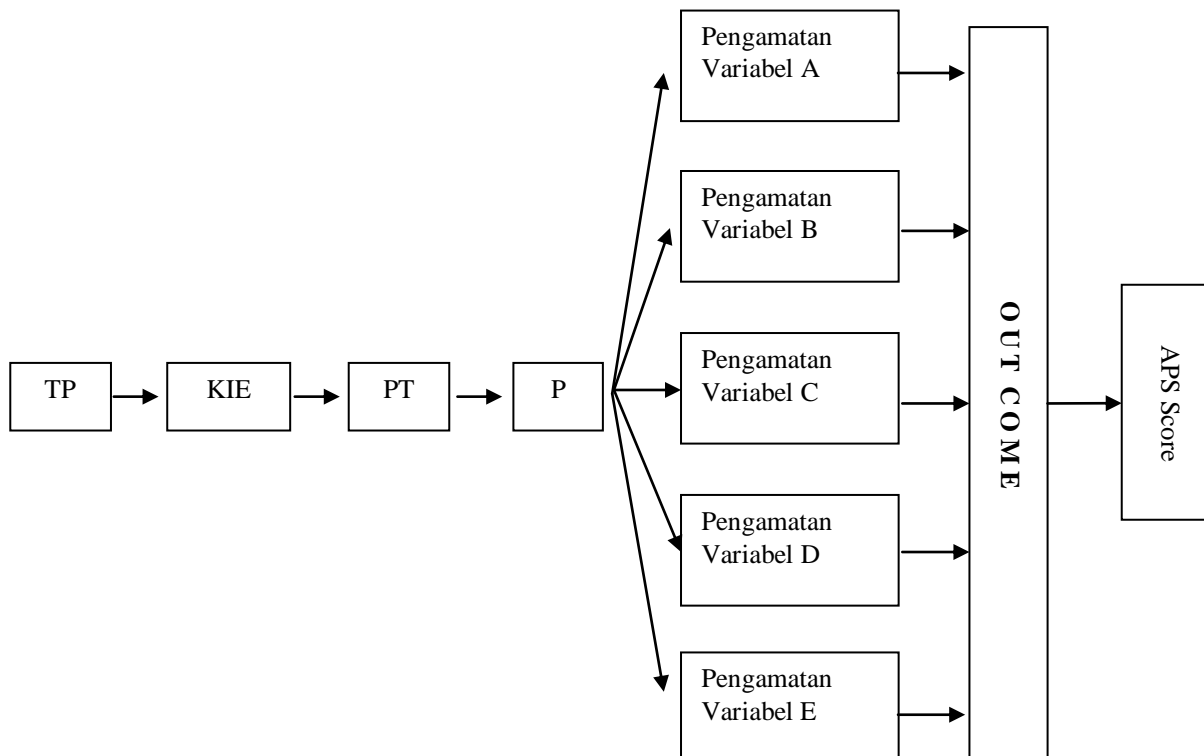
Stres oksidatif merupakan salah satu mekanisme yang terlibat dalam kerusakan saraf akibat iskemia dan reperfusi, diperkirakan karena terbentuknya lipid peroksidase. Struktur otak sangat banyak tersusun dari lipid, karenanya sangat rentan terjadi kerusakan akibat lipid peroksidase. Malondialdehyde (MDA) adalah derivat peroksidasi lipid yang dihasilkan dari oksidasi asam lemak dengan tiga atau lebih rantai ganda seperti asam arachidonat. MDA digunakan sebagai penanda dari peroksidasi lipid, terutama untuk proses-proses yang berhubungan dengan stress oksidatif.⁹⁻¹²

II. Subjek dan Metode

1. Rancangan Pengamatan

Rancangan pengamatan adalah serial kasus analitik prospektif observasional, dimana tidak melakukan intervensi terhadap kelompok populasi. Populasi tunggal diamati ke depan untuk melihat korelasi antara variabel independen dan variabel dependen serta melihat variabel independen manakah yang paling berpengaruh terhadap variabel dependen

Gambaran Rancangan Pengamatan



Keterangan :

TP : Target Populasi
KIE : Kriteria Inklusi Eksklusi
PT : Populasi Terpilih
P : Persetujuan
Variabel A : Perubahan kadar glukosa
Variabel B : Perubahan kadar laktat
Variabel C : Nilai SID
Variabel D : Kadar MDA
Variabel E : Nilai Rasio Ekstraksi Oksigen Serebral(CERO₂)
Outcome : *Acute Physiologic Score (APS)* dalam Skor APACHE II

b. Kriteria Eksklusi

1. Penderita kelainan jantung
2. Penderita diabetes melitus
3. Penderita kelainan hepar
4. Penderita kelainan ginjal
5. Penderita kelainan otot
6. Penderita dengan diabetes insipidus dan SIADH

c. Kriteria Drop Out

- Penderita mengalami syok dari jangka waktu pengamatan
- Gagal melakukan pemasangan kateter vena jugularis interna

3. Subyek Pengamatan

Subyek pengamatan adalah pasien cedera kepala yang mengalami cedera kepala traumatik (EDH, SDH, ICH) dan dilakukan operasi kraniotomi di RS DR Sardjito, baik elektif maupun emergensi.

a. Kriteria Inklusi

1. Menanda tangani surat persetujuan (bisa oleh keluarga)
2. Usia minimal 18 tahun
3. Status fisik ASA II dan III
4. Pasien dengan EDH, SDH maupun ICH
5. Operasi kraniotomi elektif maupun emergensi
6. Penderita pasca operatif dengan normoventilasi

4. Variabel

a. Variabel Bebas

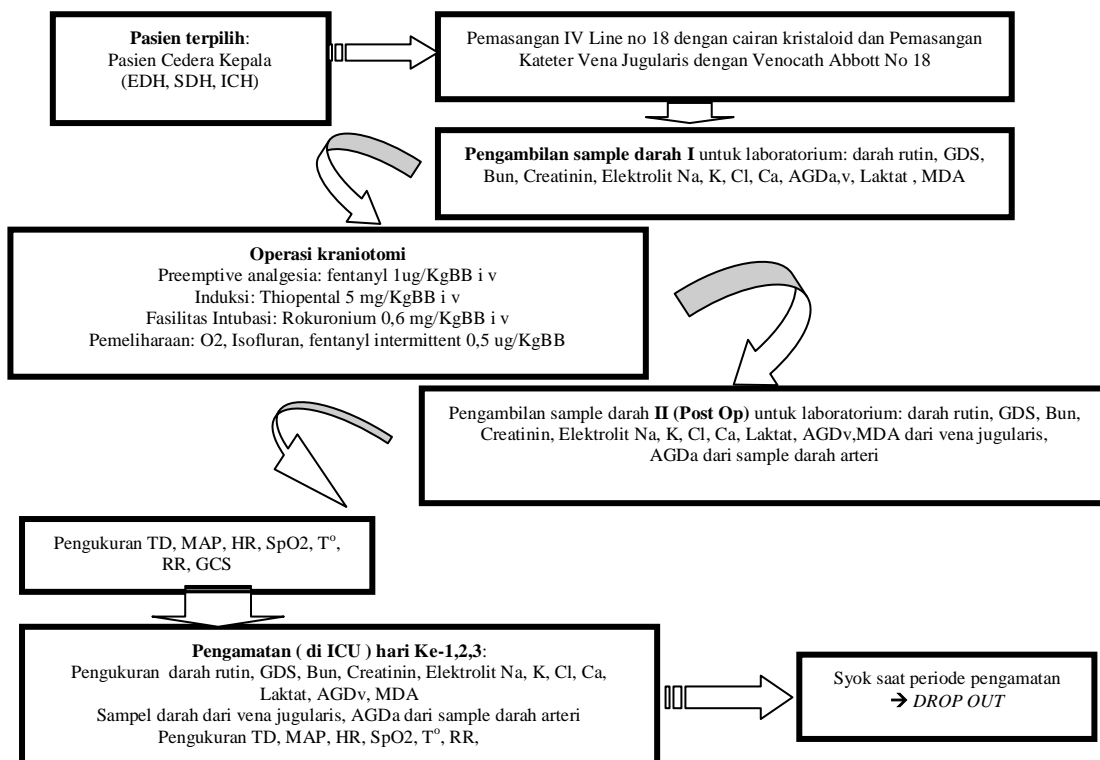
Variabel bebas adalah perubahan kadar glukosa, kadar Laktat, nilai SID, kadar MDA dan nilai CERO₂.

b. Variabel Tergantung

Variabel tergantung adalah *outcome* pasien dalam hal ini nilai *Acute Physiologic Score (APS)* dalam Skor APACHE II.

6. Tata Cara Kerja

Penelitian dilaksanakan di ICU RS DR Sardjito, setelah mendapat persetujuan komite etik. Tata cara pengamatan dilakukan sebagai berikut



1. Semua populasi terpilih dalam pengamatan, dimintakan persetujuan untuk ikut serta dalam penelitian (bisa oleh keluarga).
2. Paska operasi kraniotomi penderita dibawa ke ruang ICU untuk observasi serta pengamatan
3. TD, MAP, Nadi, SaO₂ di monitor elektronik di ICU
4. Sampel darah di ambil dari vena jugularis interna untuk pemeriksaan kadar glukosa, elektrolit (Na, K, Cl, Ca), kadar laktat, AGD vena (SjVO₂) dan kadar MDA. AGD arterial diambil dari sampel darah arteri radialis. Pemeriksaan di lakukan setiap hari pukul 09.00 sampai hari ke-3
5. Untuk pemeriksaan MDA darah dari vena jugularis di sentrifuge 6000 rpm, kemudian plasma diambil dan disimpan dalam tabung ependorf.
6. Kadar malondialdehid (MDA) dalam plasma ini diukur dengan spektrofotofluorometer RF-510 Shimidzu, di bagian Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada. 250 µl plasma ditambah 100 µl sodium duodesil (IDS) 8,1%, 100 µl, HCl 0,5 M, 750 µl, Thiobarbituric acid (TBA) 20 M, dan 125 µl Aquabidest (DDW), divortex. Lalu dilakukan pemanasan selama 15 menit pada suhu 90 °C. Kemudian dinginkan selama 10 menit. Tambahkan Aquabidest (DDW) 500 µl dan 2,5 ml n Butanol pir, divortex, lalu disentrifuge 300 g selama 15 menit. Supernatan dibaca pada excitasi fluorometer 520 nm, emisi 550 nm, lalu dilihat absorbansi atau penyerapan pada warna tertentu.
7. Rasio ekstraksi oksigen serebral (CERO₂) dihitung dari selisih SaO₂ – SjVO₂.
8. Oksigenasi tanpa ventilasi mekanik
9. *Acute Physiologic Score (APS)* dihitung setiap hari
10. Hasil-hasil pemeriksaan dan pengamatan, dicatat pada lembar penelitian dan kemudian di analisis.

7. Pengamatan

Pengamatan dan pencatatan variabel dilakukan pada saat pra dan pasca operasi kraniotomi, serta pasien sudah berada di ruang ICU sampai hari ketiga.

Data yang dicatat adalah :

Data umum : TD, N, MAP, SaO₂.

Data khusus : Kadar laktat, glukosa, SID, MDA, CERO₂ pada hari ke-0 sampai hari ke-3.

8. Alat Pengamatan

- a. Alat monitor TD, MAP, Nadi, SaO₂ elektrik (Marquette Eagle 3000)
- b. Venocath no 18 merk ABBOTT
- c. Sruit 3 cc, 5 cc dan 10 cc merk terumo
- d. Tabung EDTA 3cc dan Tabung Penampung darah
- e. Tabung ependorf
- f. Three-way discofix
- g. Label selotip
- h. I-Stat dan Chip CG 4+ pemeriksaan laktat
- i. Kateter intravena G 18

9. Izin Subjek Penelitian

Semua penderita yang terpilih dalam penelitian, dimintakan persetujuan untuk ikut dalam penelitian, serta menandatangani surat persetujuan ikut sebagai subjek pengamatan. Dalam hal ini, jika keadaan penderita tidak memungkinkan untuk memberi persetujuan (tidak sadar, operasi emergensi), maka persetujuan dimintakan kepada keluarga, setelah mendapat penjelasan yang cukup mengenai prosedur yang akan dikerjakan.

10. Analisa Data dan Uji Statistik

Data hasil pengamatan dicatat pada daftar isian yang sudah tersedia, selanjutnya ditabulasi dan di analisis. Analisis data dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak komputer SPSS 13 for Windows.

12. Definisi Operasional

Kadar Laktat : Kadar laktat yang diukur menggunakan alat khusus dengan I-Stat, dari sample darah Vena Jugularis Interna.

Kadar Glukosa : Kadar glukosa yang diukur menggunakan alat khusus di laboratorium, dari sample darah Vena Jugularis Interna.

Nilai SID : Nilai yang didapat dengan mengukur nilai elektrolit Na, K, Cl dimana : SID = (Na⁺ + K⁺) – (Cl⁻)

Kadar MDA : Kadar MDA diukur dari serum sampel darah vena jugularis yang sudah di sentrifuge 6000 rpm kemudian diperiksa dengan alat khusus di laboratorium biokimia

FK Universitas Gadjah Mada.

Nilai CERO₂ : Nilai yang didapat dari selisih SaO₂ – S_jO₂.

Outcome : *Acute Physiologic Score (APS)* dalam Skor APACHE II

Normoventilasi : Pasien dengan nilai PaCO₂ 35-45 mmHg baik bernafas spontan, maupun dengan alat bantu nafas (ventilasi mekanik).

D5	92	27	1.08	8.55	43.8	5	15
E5	96	26	0.78	4.57	34.1	4	15

III. Hasil dan Pembahasan Hasil

Telah dilakukan pengamatan pada sebelas pasien yang mengalami cedera kepala traumatik (EDH, SDH, ICH) dengan GCS awal berkisar antara 5 – 12. Setelah diagnosis ditegakan, pasien menerima tatalaksana dari bedah saraf dan anestesi untuk persiapan operasi kraniotomi evakuasi perdarahan, serta tatalaksana untuk pengamatan variabel bebas (kadar glukosa, laktat, SID, MDA, CERO₂) terhadap *outcome*. Pengamatan dilakukan mulai dari kondisi pra bedah, pasca bedah sampai hari ketiga perawatan di ICU, hasil pengamatan dapat dilihat pada tabel berikut :

Tabel 6 . Data pengamatan kadar glukosa, laktat, SID, MDA, CERO₂, APS dan GCS

Pasien	Kode	GDR	SID	Lactat	MDA	CERO ₂	APS	GCS
I	A1	92	37	1.65	5.58	10.6	14	10
	B1	97	38	1.88	7.56	15.9	8	9
	C1	111	32	1.48	6.57	21.4	6	10
	D1	115	37	1.23	5.37	18.1	2	14
	E1	148	44	0.87	4.27	35.3	0	15
II	A2	122	39	1.36	4.16	26.8	9	12
	B2	89	35	1.08	5.8	24.6	2	13
	C2	111	34	0.67	7.12	29.2	0	15
	D2	84	34	0.74	6.13	37.6	0	15
	E2	86	26	0.86	6.68	32.9	0	15
III	A3	87	34	1.88	7.01	24.6	5	12
	B3	110	32	1.34	5.74	36.4	5	14
	C3	112	34	0.74	4.82	42.7	1	15
	D3	97	32	0.65	4.6	30.8	1	15
	E3	116	27	0.86	4.6	36.4	0	15
IV	A4	126	32	1.68	7.43	25.9	6	12
	B4	114	28	1.32	5.37	24.7	11	13
	C4	128	47	1.69	5.48	34.6	4	15
	D4	115	36	0.99	7.08	35.8	2	15
	E4	117	31	1.58	5.74	34.8	2	15
V	A5	101	34	0.85	7.68	26.7	8	11
	B5	132	35	0.67	6.81	32.7	8	11
	C5	104	29	1.65	5.34	29.1	8	13

Pasien	Kode	GDR	SID	Lactat	MDA	CERO ₂	APS	GCS
VI	A6	135	24	1.8	7.43	16.2	8	10
	B6	146	24	1.84	7.13	24.9	7	10
	C6	130	27	1.68	6.8	19.5	5	12
	D6	116	38	0.88	8.4	30	2	14
	E6	102	43	0.87	5.2	35.1	0	15
VII	A7	143	16	1.98	8.43	17.1	5	12
	B7	134	24	1.87	8.2	19.6	5	12
	C7	114	32	0.78	6.8	25.9	2	14
	D7	98	43	0.64	5.31	37.6	0	15
	E7	87	47	0.68	4.78	29.1	0	15
VIII	A8	138	26.5	1.78	8.28	23.7	10	9
	B8	145	19	1.62	9.56	9.9	8	9
	C8	86	28	0.86	7.88	20	6	10
	D8	77	39	2.08	5.2	23.8	12	7
	E8	82	38	1.76	7.03	21	10	9
IX	A9	168	22	1.84	8.68	50.6	9	8
	B9	198	18	1.34	7.53	18.1	7	10
	C9	168	19	1.09	6.2	24.1	3	13
	D9	132	30	0.67	4.56	34.4	2	14
	E9	111	40	0.56	4.81	34.9	0	15
X	A10	136	28	1.15	5.2	24.4	7	8
	B10	169	32	1.98	8.64	30.1	11	7
	C10	157	39	1.64	6.8	26.9	5	10
	D10	129	39	1.02	4.8	29.8	2	13
	E10	112	39	0.84	4.56	36.1	0	15
XI	A11	153	30	0.78	10.2	22	12	5
	B11	134	32	0.78	11.6	24.8	12	5
	C11	131	39	1	9.54	24.6	10	6
	D11	137	38	0.84	7.88	23.8	8	8
	E11	104	36	0.74	7.03	36.2	6	10

Keterangan : A = Pre operatif; B = Post operatif; C = Hari ke-1; D = Hari ke-2; E = Hari ke-3

Tabel 7. Hubungan GDR, Laktat, SID, MDA, CERO₂ terhadap *Outcome*

Pasien	Kode	GDR	SID	Lactat	MDA	CERO ₂	APS
I	A1	92	37	1.65	5.58	10.6	14
	B1	97	38	1.88	7.56	15.9	8
	C1	111	32	1.48	6.57	21.4	6
	D1	115	37	1.23	5.37	18.1	2
	E1	148	44	0.87	4.27	35.3	0
II	A2	122	39	1.36	4.16	26.8	9
	B2	89	35	1.08	5.8	24.6	2
	C2	111	34	0.67	7.12	29.2	0

	D2	84	34	0.74	6.13	37.6	0	E11	104	36	0.74	7.03	36.2	6
	E2	86	26	0.86	6.68	32.9	P (Anova)		0,053	0,099	0,005**	0,009**	0,001**	
							P (Korelasi)		0,087	0,104	0,000**	0,000**	0,000**	
							P (Regresi)		0,868	0,399	0,001**	0,001**	0,014*	

Pasien	Kode	GDR	SID	Lactat	MDA	CERO ₂	APS
III	A3	87	34	1.88	7.01	24.6	5
	B3	110	32	1.34	5.74	36.4	5
	C3	112	34	0.74	4.82	42.7	1
	D3	97	32	0.65	4.6	30.8	1
	E3	116	27	0.86	4.6	36.4	0
IV	A4	126	32	1.68	7.43	25.9	6
	B4	114	28	1.32	5.37	24.7	11
	C4	128	47	1.69	5.48	34.6	4
	D4	115	36	0.99	7.08	35.8	2
	E4	117	31	1.58	5.74	34.8	2
V	A5	101	34	0.85	7.68	26.7	8
	B5	132	35	0.67	6.81	2.7	8
	C5	104	29	1.65	5.34	29.1	8
	D5	92	27	1.08	8.55	43.8	5
	E5	96	26	0.78	4.57	34.1	4
VI	A6	135	24	1.8	7.43	16.2	8
	B6	146	24	1.84	7.13	24.9	7
	C6	130	27	1.68	6.8	19.5	5
	D6	116	38	0.88	8.4	30	2
	E6	102	43	0.87	5.2	35.1	0
VII	A7	143	16	1.98	8.43	17.1	5
	B7	134	24	1.87	8.2	19.6	5
	C7	114	32	0.78	6.8	25.9	2
	D7	98	43	0.64	5.31	37.6	0
	E7	87	47	0.68	4.78	29.1	0
VIII	A8	138	26.5	1.78	8.28	23.7	10
	B8	145	19	1.62	9.56	9.9	8
	C8	86	28	0.86	7.88	20	6
	D8	77	39	2.08	5.2	23.8	12
	E8	82	38	1.76	7.03	21	10
IX	A9	168	22	1.84	8.68	50.6	9
	B9	198	18	1.34	7.53	18.1	7
	C9	168	19	1.09	6.2	24.1	3
	D9	132	30	0.67	4.56	34.4	2
	E9	111	40	0.56	4.81	34.9	0
X	A10	136	28	1.15	5.2	24.4	7
	B10	169	32	1.98	8.64	30.1	11
	C10	157	39	1.64	6.8	26.9	5
	D10	129	39	1.02	4.8	29.8	2
	E10	112	39	0.84	4.56	36.1	0
XI	A11	153	30	0.78	10.2	22	12
	B11	134	32	0.78	11.6	24.8	12
	C11	131	39	1	9.54	24.6	10
	D11	137	38	0.84	7.88	23.8	8

Tabel 8. Hubungan GDR, Laktat, SID, MDA, CERO₂ terhadap *Outcome* pada kondisi prabedah.

Pasien	Kode	GDR	SID	Lactat	MDA	CERO ₂	APS
I	A1	92	37	1.65	5.58	10.6	14
II	A2	122	39	1.36	4.16	26.8	9
III	A3	87	34	1.88	7.01	24.6	5
IV	A4	126	32	1.68	7.43	25.9	6
V	A5	101	34	0.85	7.68	26.7	8
VI	A6	135	24	1.8	7.43	16.2	8
VII	A7	143	16	1.98	8.43	17.1	5
VIII	A8	138	26.5	1.78	8.28	23.7	10
IX	A9	168	22	1.84	8.68	50.6	9
X	A10	136	28	1.15	5.2	24.4	7
XI	A11	153	30	0.78	10.2	22	12
P (Anova)		0,840	0,984	0,587	0,679	0,657	
P (Korelasi)		0,950	0,292	0,321	0,957	0,626	
P (Regresi)		0,242	0,181	0,807	0,535	0,331	

Tabel 9. Hubungan GDR, Laktat, SID, MDA, CERO₂ terhadap *Outcome* pada kondisi pascabedah hari ke-0

Pasien	Kode	GDR	SID	Lactat	MDA	CERO ₂	APS
I	B1	97	38	1.88	7.56	15.9	8
II	B2	89	35	1.08	5.8	24.6	2
III	B3	110	32	1.34	5.74	36.4	5
IV	B4	114	28	1.32	5.37	24.7	11
V	B5	132	35	0.67	6.81	2.7	8
VI	B6	146	24	1.84	7.13	24.9	7
VII	B7	134	24	1.87	8.2	19.6	5
VIII	B8	145	19	1.62	9.56	9.9	8
IX	B9	198	18	1.34	7.53	18.1	7
X	B10	169	32	1.98	8.64	30.1	11
XI	B11	134	32	0.78	11.6	24.8	12
P (Anova)		0,400	0,651	0,714	0,286	0,194	
P (Korelasi)		0,323	0,962	0,905	0,112	0,910	
P (Regresi)		0,440	0,486	0,946	0,335	0,925	

Tabel 10. Hubungan GDR, Laktat, SID, MDA, CERO₂ terhadap *Outcome* pada kondisi pascabedah hari ke-1

Pasien	Kode	GDR	SID	Lactat	MDA	CERO ₂	APS
I	C1	111	32	1.48	6.57	21.4	6
II	C2	111	34	0.67	7.12	29.2	0
III	C3	112	34	0.74	4.82	42.7	1
IV	C4	128	47	1.69	5.48	34.6	4
V	C5	104	29	1.65	5.34	29.1	8
VI	C6	130	27	1.68	6.8	19.5	5
VII	C7	114	32	0.78	6.8	25.9	2
VIII	C8	86	28	0.86	7.88	20	6
IX	C9	168	19	1.09	6.2	24.1	3
X	C10	157	39	1.64	6.8	26.9	5
XI	C11	131	39	1	9.54	24.6	10
P (Anova)		0,406	0,471	0,368	0,189	0,222	
P (Korelasi)		0,899	0,804	0,153	0,139	0,172	
P (Regresi)		0,090	0,079	0,011**	0,016**	0,076	

Tabel 11. Hubungan GDR, Laktat, SID, MDA, CERO₂ terhadap *Outcome* pada kondisi pasca bedah hari ke-2

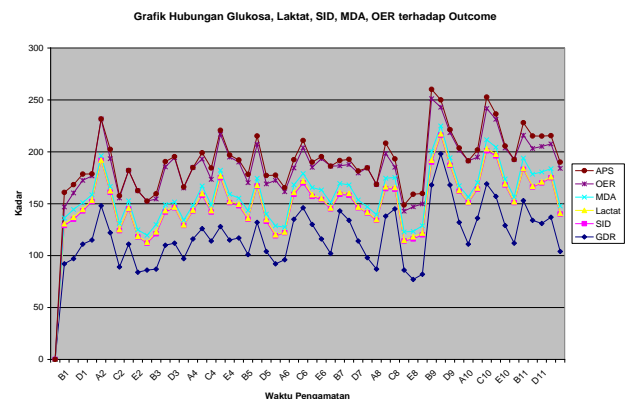
Pasien	Kode	GDR	SID	Lactat	MDA	CERO ₂	APS
I	D1	115	37	1.23	5.37	18.1	2
II	D2	84	34	0.74	6.13	37.6	0
III	D3	97	32	0.65	4.6	30.8	1
IV	D4	115	36	0.99	7.08	35.8	2
V	D5	92	27	1.08	8.55	43.8	5
VI	D6	116	38	0.88	8.4	30	2
VII	D7	98	43	0.64	5.31	37.6	0
VIII	D8	77	39	2.08	5.2	23.8	12
IX	D9	132	30	0.67	4.56	34.4	2
X	D10	129	39	1.02	4.8	29.8	2
XI	D11	137	38	0.84	7.88	23.8	8
P (Anova)		0,013**	0,377	0,016**	0,453	0,255	
P (Korelasi)		0,663	0,826	0,004**	0,566	0,229	
P (Regresi)		0,667	0,745	0,064**	0,444	0,842	

Tabel 12. Hubungan GDR, Laktat, SID, MDA, CERO₂ terhadap *Outcome* pada kondisi pascabedah hari ke-3

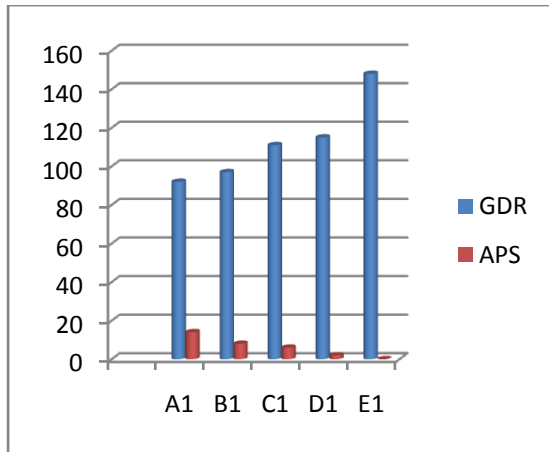
Pasien	Kode	GDR	SID	Lactat	MDA	CERO ₂	APS
I	E1	148	44	0.87	4.27	35.3	0
II	E2	86	26	0.86	6.68	32.9	0
III	E3	116	27	0.86	4.6	36.4	0
IV	E4	117	31	1.58	5.74	34.8	2
V	E5	96	26	0.78	4.57	34.1	4
VI	E6	102	43	0.87	5.2	35.1	0
VII	E7	87	47	0.68	4.78	29.1	0
VIII	E8	82	38	1.76	7.03	21	10
IX	E9	111	40	0.56	4.81	34.9	0
X	E10	112	39	0.84	4.56	36.1	0
XI	E11	104	36	0.74	7.03	36.2	6
P (Anova)		0,748	0,694	0,001**	0,121	0,022*	
P (Korelasi)		0,204	0,710	0,050*	0,024*	0,032*	
P (Regresi)		0,654	0,650	0,940	0,252	0,350	

Berdasarkan hasil pengamatan secara umum (tabel) ditemukan hubungan yang bermakna serta korelasi yang kuat antara variabel kadar laktat, MDA dan CERO₂ terhadap *outcome* (APS score) dimana secara statistik ditemukan hubungan yang signifikan dengan nilai $p < 0,01$. Namun untuk variabel Glukosa dan SID belum ditemukan hubungan yang bermakna secara statistik dengan nilai $p > 0,05$.

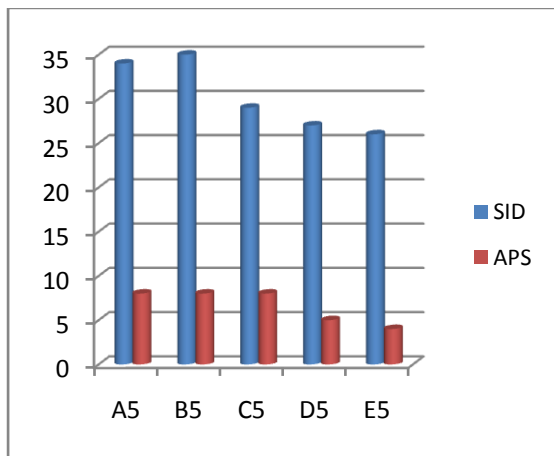
Grafik 1. Hubungan Glukosa, Laktat, SID, MDA, CERO₂ terhadap *Outcome*



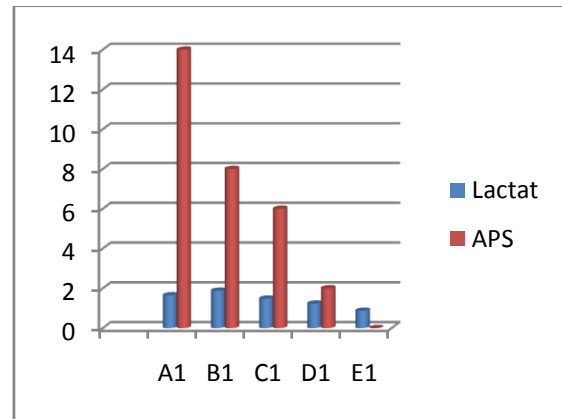
Grafik 2. Hubungan Glukosa terhadap Outcome



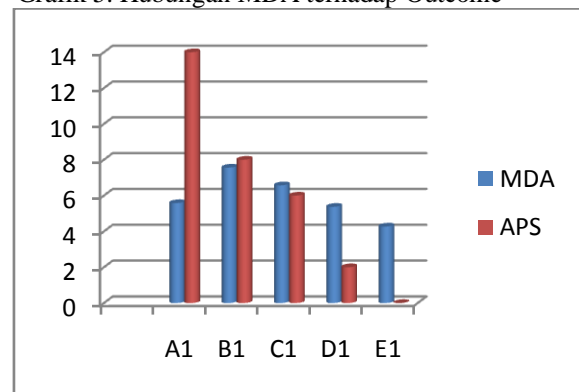
Grafik 3. Hubungan SID terhadap Outcome



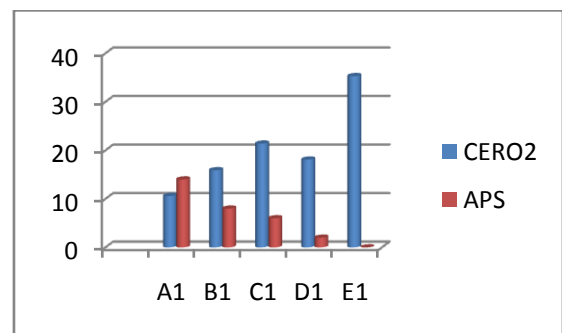
Grafik 4. Hubungan Laktat terhadap Outcome



Grafik 5. Hubungan MDA terhadap Outcome



Grafik 6. Hubungan CERO₂ terhadap Outcome



Pengamatan pada kondisi prabedah (tabel) tidak ditemukan hubungan yang bermakna untuk semua variabel pengamatan secara statistik, namun jika diperhatikan SID dan laktat memiliki korelasi yang cukup kuat terhadap *outcome*.

Pengamatan pada kondisi pascabedah hari ke-0 (tabel) juga tidak ditemukan hubungan yang bermakna secara statistik untuk, semua variabel pengamatan, namun MDA memiliki korelasi dan

kekuatan hubungan yang paling baik diantara variabel pengamatan.

Pengamatan pada kondisi pascabedah hari ke-1 (tabel) ditemukan korelasi yang kuat dan bermakna secara statistik antara kadar laktat dan MDA terhadap *outcome* dengan nilai $p < 0,05$.

Pengamatan pada kondisi pascabedah hari ke-2 (tabel) ditemukan korelasi dan hubungan yang kuat serta bermakna secara statistik antara kadar laktat terhadap *outcome* dengan nilai $p < 0,01$.

Pengamatan pada kondisi pascabedah hari ke-3 (tabel) ditemukan korelasi dan hubungan yang kuat serta bermakna secara statistik antara kadar laktat, MDA dan $CERO_2$ terhadap *outcome* dengan nilai $p < 0,05$.

IV. Pembahasan

Jika melihat patofisiologi trauma kepala dimana hipoksia dan iskemia merupakan faktor determinan utama terjadinya cedera sekunder yang mengaktifasi berbagai jalur kerusakan sel, maka berbagai variabel dapat menjadi indikator untuk melihat sejauh mana kerusakan sel yang telah terjadi. Beberapa variabel tersebut diantaranya kadar glukosa, laktat, SID, MDA serta $CERO_2$, yang dalam pengamatan ini ingin dilihat apakah memiliki hubungan dan korelasi terhadap *outcome* pasien cedera kepala traumatik pasca kraniotomi, serta kapan waktu pengukuran yang paling ideal untuk menentukan prognosis pasien cedera kepala traumatik.

Dari hasil pengamatan sebelas pasien cedera kepala traumatik pasca kraniotomi, belum ditemukan hubungan yang bermakna secara statistik untuk variabel Glukosa dan SID, ditemukan hubungan yang bermakna serta korelasi yang kuat antara variabel (kadar laktat, MDA, $CERO_2$) terhadap *outcome* pasien cedera kepala pasca kraniotomi, namun sulit menentukan kapan waktu yang terbaik melakukan pengukuran variabel tersebut untuk dapat memberi informasi tentang prognosis *outcome*. Karena dari analisis berdasarkan kondisi setiap pengamatan tidak ditemukan hubungan yang bermakna antara kadar laktat, MDA dan $CERO_2$ terhadap *outcome* dalam waktu pengamatan yang sama. Jika dilihat berdasarkan hasil pengamatan semata, kadar laktat menunjukkan hubungan dan korelasi yang bermakna pada pengamatan hari ke-2 pascabedah sedangkan untuk MDA dan $CERO_2$ pada hari ke-3 pascabedah.

Terdapat perbedaan hasil dari pengamatan ini dengan penelitian sebelumnya, dimana penelitian Goodman tahun 1999, menyatakan otak hampir secara eksklusif bergantung pada konsumsi aerobik dari glukosa untuk produksi energi. Konsentrasi

glukosa otak merupakan refleksi keseimbangan antara suplai dan penggunaan glukosa oleh sel. Hasil dari suatu model tikus iskemia mendukung pernyataan bahwa glukosa merupakan petanda yang penting pada iskemia berat. Namun pada pengamatan ini gagal menemukan hubungan serta korelasi yang kuat antara perubahan kadar glukosa dengan *outcome*. Begitu juga dengan hubungan SID terhadap *outcome*, dimana pada pengamatan ini tidak ditemukan hubungan yang bermakna secara statistik, namun beberapa penelitian yang telah dilakukan pada pasien kritis, trauma dan malaria menemukan SID/SIG berhubungan dengan mortalitas.

Suatu penelitian mempublikasikan data laboratorium yang mengukur *Unmeasured Anions* pada darah manusia berkisar $0,3 \pm 0,6$ meq/L. Namun berbeda halnya pada orang-orang dengan sakit kritis. Dimana memiliki SIG yang lebih tinggi. Sebuah laporan dari USA dan Belanda menemukan, bahwa SIG mendekati 5 meq/L pada pasien kritis, sementara di Inggris dan Australia menunjukkan nilai yang lebih tinggi. Suatu penelitian dimana membandingkan penggunaan gelatin pada resusitasi menemukan korelasi positif antara SIG dan mortalitas. Studi yang lain menunjukkan SIG preresusitasi dapat memprediksi mortalitas pada pasien trauma, lebih baik daripada kadar laktat darah, pH dan skor trauma lainnya. Suatu studi yang dilakukan oleh dr Balasubramanyan dkk menunjukkan bahwa metode FeucI-Stewart dapat mendeteksi adanya *Unmeasured Anions* pada pasien-pasien sakit kritis, meskipun nilai *BaseExcess* dan *Anion Gap* normal. Selain itu, metode ini lebih kuat berhubungan dengan mortalitas dibanding dengan *BaseExcess*, *Anion Gap* ataupun kadar laktat darah.

Penelitian-penelitian sebelumnya banyak menemukan kadar laktat sebagai prediktor yang kuat untuk *outcome* pasien seperti penelitian Yanai S tahun 1997, Evosdenovic, tahun 1999; Glenn TC tahun 2003, Kliegel tahun 2004, serta Arthru tahun 2004), sedangkan yang menemukan SID sebagai prediktor *outcome* yang kuat adalah penelitian oleh Kaplan LJ & Kellum JA tahun 2004 serta Dondorp AM tahun 2004. Beberapa penelitian terbaru menemukan MDA juga merupakan prediktor yang kuat terhadap *outcome* pasien cedera kepala traumatik yaitu penelitian Beg M tahun 2005 dan Kaneda K tahun 2010.

Peningkatan mortalitas pada pasien kritis sudah diketahui dengan jelas. Pada penelitian yang melibatkan 126 pasien kritis dengan metabolik asidosis dimana kadar laktat ≥ 5 mmol/L, pH $\leq 7,35$ atau base defisit > 6 mmol/L; Stacpoole dan kawan – kawan menemukan konsentrasi laktat yang lebih tinggi pada pasien-pasien yang tidak

mampu bertahan hidup *non survivor* (mean 12,2 ; SD 5,9 mmol/L) dibandingkan pada pasien yang mampu bertahan hidup *survivor* (mean 9,2 ; SD 4,9 mmol/L) dengan $P = 0,004$.

Pada pasien kritis terdapat nilai (*trend*) perubahan laktat sebagai *assessment* respon terhadap pengobatan dan prognosis. Vincent dan kawan-kawan menggambarkan waktu perubahan kadar laktat dalam darah pada dewasa yang berespon terhadap resusitasi volume secara cepat setelah syok sirkulasi. Pada semua kasus selama jam pertama paling tidak terjadi penurunan kadar laktat sebesar 10 %. Hal ini bertolak belakang pada pasien yang meninggal selama syok sirkulasi, dimana konsentrasi laktat tidak berubah dengan resusitasi. Pada suatu penelitian pada pasien dewasa dengan sepsis, Tuchsindt dan kawan-kawan mengamati walaupun terdapat kesamaan konsumsi oksigen (VO_2) setelah resusitasi antara *survivor* dan *non survivor*, konsentrasi laktat menurun pada pasien *survivor* namun tidak pada pasien yang meninggal. Penelitian Glenn TC dan kawan-kawan yang mencari hubungan antara abnormalitas glukosa, laktat dan metabolisme oksigen sebagai nilai prediksi outcome neurologik paska trauma kepala sedang dan berat, menyimpulkan bahwa selama 6 hari paska trauma kepala sedang dan berat, $CMRO_2$, dan kadar laktat merupakan prediksi neurologik *outcome* paling kuat.

Kaneda dkk dalam penelitiannya menemukan marker biokimia khususnya MDA menunjukkan hasil yang menjanjikan sebagai prediktor *outcome* neurologik pada praktek klinis. Beg M dkk menemukan peningkatan kadar MDA pada stroke akut, sedangkan Kirimi dkk menemukan kadar MDA serum yang lebih tinggi pada neonatus dengan HIE dan berkorelasi dengan tingkat keparahan HIE.

Perbedaan hasil penelitian tersebut mungkin disebabkan karena berbagai faktor, karena desain penelitian, jumlah sampel serta perbedaan tempat dan waktu penelitian juga dapat menjadi penyebab perbedaan hasil penelitian tersebut. Diperlukan suatu penelitian *multicentre* dengan jumlah sampel yang lebih besar untuk mendapatkan hasil yang dapat menunjukkan prediktor yang paling berpengaruh terhadap *outcome* pasien cedera kepala traumatik serta waktu pemeriksaan variabel yang paling ideal menunjukkan prognosis *outcome* pasien cedera kepala traumatik.

V. Simpulan

Variabel kadar laktat, MDA dan $CERO_2$ menunjukkan hasil yang menjanjikan sebagai prediktor *outcome* pada pasien dengan cedera kepala traumatik pasca kraniotomi walaupun belum dapat di simpulkan dan dijadikan acuan secara luas. Sebagian besar penelitian terdahulu tentang

prediktor outcome pasien dengan cedera kepala juga mendukung hasil ini, namun masih terjadi perbedaan dengan beberapa penelitian lain yang menunjukkan hasil yang berbeda. Perlu suatu penelitian *multicentre* dengan jumlah sample yang lebih banyak serta desain penelitian yang baik untuk mendapatkan hasil yang benar-benar dapat di jadikan acuan secara luas mengenai variabel prediktor serta waktu pengamatan sehingga dapat memberikan informasi yang baik tentang prognosis *outcome* pasien cedera kepala traumatik, yang tetap berdasar pada patofisiologi cedera kepala serta kaskade kematian sel karena cedera otak sekunder.

Daftar Pustaka

1. Meyes PA. Glikolisis dan Oksidasi Piruvat. Dalam Murray RK, Gardner DK, dan Meyes PA. eds. Biokimia Harper. Edisi 25. Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2000, 178 – 86.
2. Doyle PW and Gupta AK. Mechanism of Injury and Cerebral Protection. Dalam: Matta BF, eds. Textbook of Neuroanesthesia and Critical Care. London: Greenwich Medical Media LTD.2000, 37 – 45.
3. Kelly BJ and Luce JM. Current Concepts in Cerebral Protection. CHEST. April, 1993.
4. Darwin, M. The Pathophysiology of Ischemic Injury. Bio Preservation, Inc. 1995
5. Bisri T, Wargahadibrata H dan Surahman E. Neuroanestesi. Edisi ke-2. Bandung: Saga Olahcitra. 1997.
6. Gvozdenovic LJ, Macvanin DJ, Veljkovic J, Secen R, and Draskovic B. Prognostic Value of Change in Lactate Level of Politraumatized Patients. Br J Anesth 1999 ; 82 : 185.
7. Nysten ES, and Alarifi AA. Humoral Markers of Severity and Prognosis of Critical Illness. BEST practice & research clinical endocrinology and metabolism 2001; 15 (4): 553 – 73.
8. Kellum JA. Determinant of Plasma Acid – Base Balance. Critical Care Clinic 2005; 21 : 329 – 46.
9. Rodriguez-Martinez MA, Alonso MJ, Redondo J, Salaices M, Marin J. Role of Lipid Peroxidation and The Glutathione-dependent Antioxidant System in The Impairment of Endothelium-dependent Relaxation with Age. British Journal of Pharmacology 1998; 123: 113-21.
10. Kaneda K, Fujita M, Yamashita S, Kaneko T, Kawamura Y, Izumi T, Tsuruta R, et al. Prognostic value of biochemical markers of brain damage and oxidative stress in post surgical aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients. Brain Res Bull 2010; 81(1) : 173-7.

11. Beg M, Ahmad S, Gandhi S, Akhtar N, Ahmad Z. A Study of Serum Malondialdehyde Levels in Patients of Cerebrovascular Accident. Original Article. *JACM* 2005; 6(3): 229-31.
12. Kirimi E, Peker E, Tuncer O, Yapicioglu H, Narli N and Satar M. Increased Serum Malondialdehyde Level in Neonates with Hipoxic-Ischaemic Encephalopathy: Prediction of Disease Severity. *The Journal of International Medical Research* 2010; 38: 220-6.
13. Abraham MJ, Menon DK, and Matta BF. Management of Acute Head Injury: Pathophysiology, Initial Resuscitation and Transfer. Dalam: Matta BF, Menon DK, and Tuner JM. eds. *Textbook of Neuroanesthesia and Critical Care*. London: Greenwich Medical Media LTD 2000; 285 – 95.
14. Kass IS and Cotrell JE. Pathophysiology of Brain Injury. Dalam: Cotrell JE, and Smith D, eds. *Anesthesia and Neurosurgery*. 4th edition. USA: Mosby 2001; 69 – 79.
15. Schulz. Predictors of Brain Injury after Experimental Hypothermic Circulatory Arrest. Chapter 2. Review Literature. 2000.
16. Duke T. Dysoxia and Lactate. *Arch Dis Child*. 1999; 81 :343 – 50.
17. Glenn TC, Kelly DF, Bescardin WJ, McArthur, Vespa P, Oertel M, Huyda DA, et al. Energy Dysfunction As a Predictor of Outcome After Moderate or Severe Head Injury: Indices of Oxygen, Glucose and Lactate Metabolism. *NCBI, Pub Med*. 2003; 23 (10): 1239 -50.
18. Yunai S, Nisimaru N, Soeda T, and Yamada K. Simultaneous Measurements of Lactate and Blood Flow during Hypoxia and Recovery from Hypoxia in a Localized Region in The brain of Anesthetized Rabbit. *Neuroscience Ressearch*. 1997; 27 (1): 75 – 84.
19. Putra S dan Mustafa I. Kendali glukosa darah secara ketat pada pasien sakit kritis. *Anestesia & Critical Care*.2004; 22: 68 – 77.
20. Mustafa I dan George Y. Keseimbangan Asam Basa: Bagian I, Fisiologi (Paradigma Baru). *Anestesia & Critical Care*.2003; 21: 42 – 9.
21. Mustafa I dan George Y. Keseimbangan Asam Basa: Bagian II, Patofisiologi, Diagnosis dan Terapi (Paradigma Baru). *Anestesia & Critical Care*. 2003; 21 : 51 – 9.
22. Kellum JA. Determinant of Plasma Acid – Base Balance. *Critical Care Clinic*. 2005; 21: 329 – 46.
23. Cuzocrea S, Esposito E. Role of nitroso radicals as drug target in circulatory shock. *British Journal of Pharmacology* 2009; 157: 494–508.
24. Bruch CG & Pierce JD. Oxydative stress in Critically Ill Patients. *AJCC* 2002; 11(6): 543-51.
25. Warner DS, Pearlstein RD, Enghild JJ, Sheng H, Bowler RP. Oxydants, antioxidants and The Ischemic Brain. *J Exp Biol*. 2004; 207: 3221-31
26. Lee JM, Grabb MC, Zipfel GJ, Choi DW. Brain Tissue Responses to Ischemia. *J Clint Invest*.2000; 106 (6): 723-31.
27. Grotto D, Maria LS, Valentini J, Panis C, Schmidt G, Garcia SC, et al. Importance of the lipid peroxidation biomarkers and methodological aspects for malondialdehyde quantification. *Quimica Nova*. 2009; 32(1).
28. Dondorp AM. Unidentified Acids of Strong Prognostic Significance in Severe Malaria. *Critical Care Medicine* 2004; 32 (8): 1683 – 87.