

Artikel asli

KORELASI LAJU FILTRASI GLOMERULUS, HEMOGLOBIN, SATURASI OKSIGEN DAN KOMORBID DENGAN KADAR LAKTAT PASIEN PENYAKIT GINJAL KRONIS STADIUM TERMINAL

¹Ni Luh Tantri, ¹Iqbal Lahmadi, ²Djoko W Soeatmadji, ³Nursamsu

¹Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Universitas Brawijaya / RS Saiful Anwar, Malang

²Divisi Endokrinologi dan Penyakit Metabolik, ³Divisi Ginjal dan Hipertensi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Universitas Brawijaya / RS Saiful Anwar, Malang

Email: tantri_niluh@gmail.com

ABSTRACT

Hyperlactatemia usually happen in Chronic Kidney Disease (CKD) patients and it can used as indicator how bad the oxygen perfusion to organs. Therapy for hyperlactatemia is Hemodialysis (HD). Some studies assume few factors that correlate to the level of lactate post HD, such as improving of Glomerulus Filtration Rate (GFR), level of hemoglobin (Hb), oxygen saturation and accompany diseases. An analytic cross sectional study was carried out in Saiful Anwar Hospital to define correlation between GFR, level of Hb, oxygen saturation and accompany diseases with level of lactate post HD. Forty three samples were included. There were significant correlation between level of lactate post HD with level of Hb ($p = 0.000$) and GFR ($p = 0.006$). With multivariate models, there were significant correlation between level of lactate post HD with those factors ($p = 0.000$). Using linier regression entering those variables into model, it found formula level of lactate = $3.719 - 0.196 (Hb) - 0.053 (GFR)$. There was significant correlation between between level of lactate post HD with GFR, Hb, oxygen saturation and accompany diseases.

Keywords: CKD, lactate, hyperlactatemia, hemodialysis

PENDAHULUAN

Ketidakcukupan pasokan oksigen ke dalam sel akibat perfusi yang buruk berperan pada terjadinya disfungsi organ. Hal ini sering dihubungkan dengan kondisi asidosis dan peningkatan kadar laktat darah.^{1,2} Pasien-pasien dengan gangguan metabolisme laktat secara signifikan terkait dengan makin berat derajat penyakit, serta meningkatnya mortalitas.³ Perubahan denyut jantung, tekanan darah, perfusi kulit dan produksi urine telah lama digunakan untuk mendeteksi adanya hipoperfusi jaringan, tetapi parameter ini dianggap kurang sensitif.¹⁻⁴

Indikasi yang menunjukkan terjadinya asidosis laktat lebih tergantung pada etiologi yang

mendasari.⁵ Beberapa penelitian yang pernah dilakukan, menyimpulkan bahwa asidosis, kadar laktat, serta usia dapat dijadikan sebagai prediktor untuk morbiditas dan mortalitas.⁵⁻⁸ Namun masih banyak proses yang bisa mempengaruhi kadar laktat tersebut.⁹⁻¹¹ Sampai saat ini, peran kadar laktat sebagai prediktor morbiditas dan mortalitas serta indikator buruknya prognosis suatu penyakit masih terus diteliti.^{7,8}

Peningkatan kadar laktat juga dapat dapat dijumpai pada pasien dengan Penyakit Ginjal Kronis (PGK) dan salah satu cara untuk mengatasinya adalah dengan HD.¹² Data-data mengenai pengaruh HD pada pasien PGK terhadap perubahan kadar laktat masih sangat terbatas. Demikian pula dengan

faktor-faktor yang mempengaruhi perubahan kadar laktat paska HD.^{13,14}

BAHAN DAN CARA

Rancang penelitian ini adalah survei selama enam bulan pada semua pasien PGK yang menjalani HD pertama di RS Dr Saiful Anwar Malang. Subyek direkrut dengan metode sampling konsekutif. Kriteria inklusinya semua pasien PGK, usia > 14 tahun, menjalani HD pertama, dirawat inap diruang IRNA I RSSA Malang mulai Nopember 2010 sampai April 2011. Subyek yang dieksklusi pasien dengan data kadar laktat yang tidak lengkap pre dan/ atau paska HD. Penelitian ini mendapat persetujuan komite etik RSSA Malang, tiap pasien yang masuk kriteria inklusi sudah menyetujui dilibatkan dalam penelitian dengan mengisi *informed consent*. Tidak ada intervensi tambahan oleh peneliti terhadap subyek penelitian ini.

Penelitian ini mengumpulkan data dari tiap subyek dengan diagnosis PGK yang dibuktikan dari klinis, hasil laboratorium dan pencitraan radiologi dengan ultrasonografi (USG) abdomen. Semua subyek dianamnesis, dilakukan pemeriksaan fisik, pemeriksaan beberapa parameter laboratorium di laboratorium *cito* RSSA Malang pre dan paska HD, elektrokardiografi, rontgen toraks dan USG abdomen.

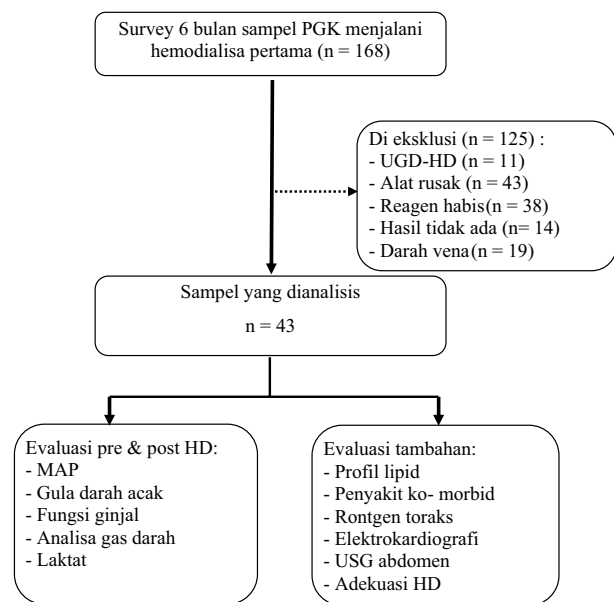
Variabel yang diukur untuk dikaitkan dengan perubahan kadar laktat adalah perubahan Indeks Massa Tubuh (IMT), komorbid, *Mean Arterial Pressure* (MAP), kadar Hb, Glukosa Darah Acak (GDA), Laju Filtrasi Glomerulus (LFG), Anion Gap (AG), derajat keasaman (pH) dan saturasi O₂ pre dan paska HD. Hipotesanya adalah, terjadi perubahan kadar laktat darah paska HD pertama pada pasien PGK, dan ada faktor lain yang turut mempengaruhi perubahan kadar tersebut.

Jumlah sampel dalam penelitian ini tidak ditentukan, melainkan dibatasi oleh waktu yaitu

selama enam bulan. Data disajikan dalam bentuk rerata \pm SD. Perubahan kadar laktat pre dan paska HD dianalisis dengan *paired t test*. Korelasi perubahan kadar laktat tersebut dengan parameter lain dilakukan dengan uji *pearson*. Untuk mengetahui parameter mana yang paling besar pengaruhnya terhadap perubahan kadar laktat paska HD dilakukan uji regresi linier berganda.

HASIL

Jumlah total sampel penelitian selama enam bulan adalah 168 pasien. Selama proses pengumpulan data, 125 sampel dieksklusi karena datanya tidak lengkap, dalam hal ini tidak ada hasil kadar laktat pre dan atau paska HD sehingga tidak bisa dianalisa secara statistik (Gambar 1).



Gambar 1. Diagram pengumpulan data sampel

Sebanyak 43 sampel yang memiliki data lengkap semuanya dianalisis secara statistik, dengan karakteristik subyek seperti pada Tabel 1. Sampel terdiri dari 26 laki-laki (60,5%) dan 17 wanita (39,5%) yang dirawat inap di IRNA 1 Rumah Sakit Umum Dr Saiful Anwar Malang. Rerata usia sampel adalah $48,4 \pm 12,29$ tahun.

Tabel 1. Data karakteristik pasien PGK

| Variabel | Data (pre HD) | Data (post HD) | p |
|-----------------------------|--------------------|----------------|---------|
| n | 43 | - | |
| Umur (tahun) | 48,40 ± 12,29 | - | 0,000** |
| Jenis kelamin (L/P) | 26/17 (60,5/39,5%) | - | 0,000** |
| Komorbid (ada/tidak) | | - | 0,000** |
| - C H F | 4 (9,3%) | - | |
| - DM | 8 (18,6%) | - | |
| - Penyakit hati | 1 (2,3%) | - | |
| - Keganasan | 3 (7%) | - | |
| - Sepsis | 1 (2,3%) | - | |
| - Lupus nefritis | 1 (2,3%) | - | |
| - C H F + DM | 7 (16,3%) | - | |
| IMT (kg/m ²) | 21,64 ± 2,99 | 20,47 ± 2,85 | 0,000** |
| MAP (mmHg) | 110,37 ± 19,76 | 102,37 ± 15,99 | 0,000** |
| Hb (mg/dl) | 7,67 ± 2,29 | 8,14 ± 1,44 | 0,275 |
| GDA (mg/dl) | 135,88 ± 64,99 | 117,63 ± 49,63 | 0,002** |
| Ureum (mg/dl) | 222,35 ± 82,39 | 105,38 ± 43,53 | 0,000** |
| Kreatinin (mg/dl) | 12,69 ± 6,79 | 5,95 ± 2,55 | 0,000** |
| Sodium (mmol/l) | 130,72 ± 6,52 | 134,91 ± 5,71 | 0,000** |
| Potasium (mmol/l) | 5,32 ± 0,99 | 3,78 ± 0,72 | 0,000** |
| Klorida (mmol/l) | 101,28 ± 6,68 | 103,30 ± 5,42 | 0,043** |
| pH | 7,33 ± 0,08 | 7,39 ± 0,072 | 0,001** |
| HCO ₃ (mmol/l) | 15,75 ± 3,95 | 20,13 ± 3,21 | 0,000** |
| Saturasi O ₂ (%) | 94,65 ± 4,92 | 95,33 ± 5,15 | 0,280 |
| Laktat (mmol/l) | 1,67 ± 0,56 | 1,49 ± 0,53 | 0,009** |

Data: mean ± SD, PGK: Penyakit Ginjal Kronis, DM: Diabetes Melitus, IMT: Indeks Massa Tubuh, MAP: *Mean Arterial Pressure*, Hb: hemoglobin, GDA: Glukosa Darah Acak, pH: derajat keasaman

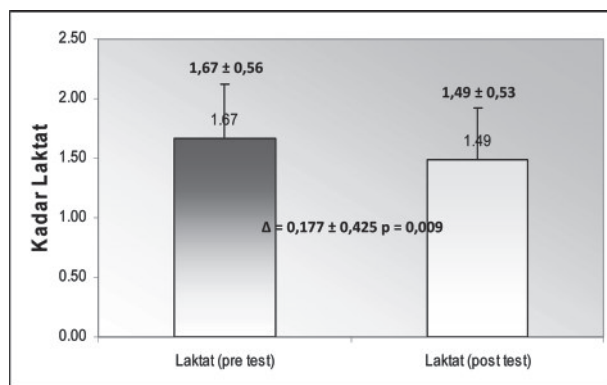
Adanya komorbid juga terdapat pada beberapa sampel, baik komorbid tunggal maupun kombinasi. Dengan perincian 4 sampel dengan payah jantung, 8 sampel dengan diabetes, 1 sampel dengan penyakit hati kronis, 3 sampel dengan keganasan diantaranya karsinoma serviks dan buli, 1 sampel dengan sepsis dan 1 sampel dengan lupus nefritis, serta 7 sampel dengan kombinasi payah jantung dan diabetes.

Korelasi kadar laktat dengan kelompok variabel

Semua sampel menjalani HD pertama dan dilakukan evaluasi klinis dan laboratorium paska HD, yang meliputi kadar laktat, fungsi ginjal dan variabel-variabel lainnya seperti saat pre HD untuk menganalisa perbedaan tiap variabel pre dan paska HD. Pada penelitian ini, perlakuan HD dianggap sama pada tiap sampel karena faktor adekuasi HD

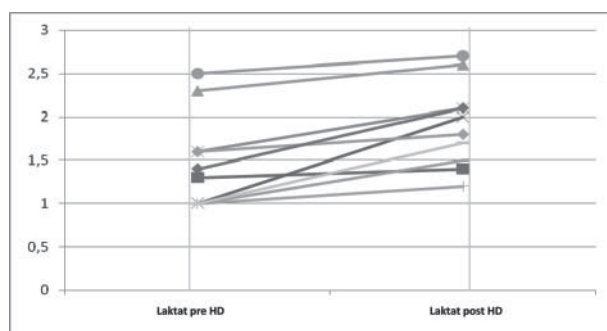
sangat tergantung pada kondisi individu tiap sampel, sehingga tidak dilakukan analisa tersendiri terhadap adekuasi HD tersebut.

Didapatkan kadar laktat paska HD yang berbeda bila dibandingkan dengan saat pre HD. Adapun perbedaan kadar tersebut ditampilkan pada Gambar 2 di bawah. Dari grafik tersebut didapatkan rerata kadar laktat paska HD $1,49 \pm 0,53$, menurun dibanding rerata pre HD ($1,67 \pm 0,56$), dengan nilai rerata penurunan kadar laktat tiap sampel mencapai $0,18 \text{ mmol/l}$. Dan perbedaan tersebut dari tiap-tiap sampel berbeda signifikan dengan nilai signifikansi p sebesar $0,009$, yang berarti kadar laktat pre dan paska HD berbeda secara bermakna.



Gambar 2. Perbandingan kadar laktat pre dan pasca HD

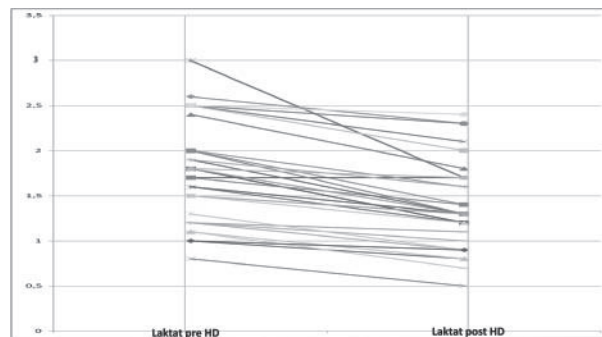
Hal ini mengindikasikan bahwa perubahan kadar laktat pada tiap sampel memang berbeda-beda tetapi lebih didominasi oleh kadar laktat yang



Gambar 3. Grafik pasien dengan kenaikan kadar laktat pasca HD

menurun pasca HD. Grafik kenaikan kadar laktat pasca HD pada sepuluh sampel ditampilkan pada Gambar 3.

Sedangkan Gambar 4 berikut menunjukkan grafik penurunan kadar laktat pasca HD pada sebagian besar sampel.



Gambar 4. Grafik penurunan kadar laktat sebagian besar sampel pasca HD

Berdasarkan Gambar 3 dan 4 diatas, dapat ditunjukkan bahwa ada 10 sampel (23,3%) yang dengan kadar laktatnya justru meningkat atau naik pasca HD pertama. Tetapi jumlah tersebut jauh lebih kecil bila dibandingkan dengan sebagian besar pasien lainnya dengan kadar laktat yang menurun pasca HD pertama (76,7%). Dan setelah diuji secara statistik, antara kedua kelompok tersebut berbeda bermakna dengan nilai $p < 0,01$.

Korelasi kadar laktat dengan semua kelompok variabel

Untuk melihat korelasi beberapa variabel dengan kadar laktat pasca HD pertama serta melihat derajat keeratan (multikolonieritas) antar variabel tersebut, digunakan uji korelasi bivariat Pearson. Hal ini diperlukan untuk mengetahui pengaruh variabel yang diteliti terhadap hasil regresi utama penelitian. Variabel tersebut meliputi Hb, saturasi O_2 , LFG dan komorbid, serta dianalisa juga variabel lain yang mungkin juga berkorelasi dengan kadar laktat pasca HD. Variabel tersebut adalah IMT, MAP, GDA, pH, dan AG. Hasil pengujian ditampilkan pada Tabel 2.

Tabel 2. Korelasi kadar laktat dengan beberapa variabel penelitian

| Variabel | Kadar laktat |
|-------------------------|-------------------------|
| Komorbid | p = 0,009**; r = 0,423 |
| IMT | p = 0,339; r = -0,162 |
| MAP | p = 0,253; r = -0,193 |
| Hb | p = 0,000**; r = -0,612 |
| GDA | p = 0,274; r = -0,185 |
| pH | p = 0,810; r = 0,041 |
| Saturasi O ₂ | p = 0,201; r = -0,215 |
| LFG | p = 0,000**; r = -0,612 |
| AG | p = 0,754; r = 0,053 |

Dari Tabel 2 diatas dapat dijelaskan bahwa kadar laktat mempunyai korelasi yang bermakna dengan variabel tertentu saja, yaitu variabel komorbid (r = 0,423; p < 0,01), Hb (r = -0,612; p < 0,01) serta LFG (r = -0,612; p < 0,01). Hal ini menunjukkan bahwa tanpa adanya komorbid (berkorelasi positif), makin tinggi kadar Hb (berkorelasi negatif) dan makin tinggi nilai LFG (berkorelasi negatif) akan berkorelasi dengan makin rendah atau turunnya kadar laktat paska HD pertama, masing-masing dengan derajat keeratan yang rendah.

Berlaku pula sebaliknya, bahwa dengan adanya komorbid, makin rendah kadar Hb dan makin rendah nilai LFG, akan berkorelasi dengan naiknya kadar laktat paska HD pertama. Sedangkan enam variabel lainnya yang diuji tidak memiliki korelasi secara bermakna dengan kadar laktat paska HD pertama, dengan masing-masing variabel menunjukkan nilai signifikansi yang lebih besar dari 0,05.

Tetapi paling tidak dari tabel ini dapat disimpulkan bagaimana korelasi keenam variabel bebas tersebut dengan kadar laktat paska HD. Didapatkan pH dan AG berkorelasi positif, sedangkan variabel IMT, MAP, GDA, dan saturasi O₂ berkorelasi negatif dengan kadar laktat paska HD.

Untuk mengetahui seberapa besar pengaruh gabungan secara bersama-sama beberapa variabel yang diteliti terhadap perubahan kadar laktat pasien PGK paska HD pertama, dilakukan uji regresi linier multipel. Didapatkan hasil regresi seperti pada Tabel 3.

Tabel 3. Hasil regresi linier multipel

| Model | R | R ² | Adjusted R ² | p |
|-------|-------|----------------|-------------------------|-------|
| 1 | 0,762 | 0,581 | 0,441 | 0,002 |

Pemilihan variable komorbid, IMT, MAP, Hb, GDA, pH, O₂sat, LFG dan AG berdasarkan metode *enter automatic regression model*. Perhitungan dengan regresi linier multipel, $\alpha = 0,05$, CI 95%.

Hasil uji korelasi regresi linier multipel menunjukkan gabungan variabel IMT, komorbid, MAP, Hb, GDA, LFG, AG, pH, saturasi O₂ mempunyai pengaruh bermakna secara bersama-sama terhadap kadar laktat paska HD pertama (p = 0,002) serta mempunyai derajat keeratan yang kuat (multipel R = 0,762). Gabungan dari semua pengaruh variabel secara bersama-sama mampu menjelaskan 58,1% perubahan kadar laktat paska HD pertama (koefisien determinasi (R²) = 0,581), sedangkan 41,9% perubahan kadar laktat paska HD pertama dijelaskan dengan variabel lainnya yang tidak diteliti dalam penelitian ini.

Gabungan kesemua variabel tersebut mampu menjelaskan 44,1% perubahan kadar laktat paska HD bila digunakan kedalam populasi. Dan jika dilakukan analisa secara parsial dalam model regresi tersebut, seperti yang ditampilkan pada Tabel 2, ternyata didapatkan hanya variabel komorbid (p < 0,01), LFG (p < 0,01) dan Hb (p < 0,01) yang mempunyai pengaruh signifikan.

Korelasi LFG, kadar Hb, saturasi O₂ dan komorbid terhadap kadar laktat

Untuk dapat melakukan uji regresi linier berganda, maka variabel yang memenuhi syarat

untuk dimasukkan adalah hanya variabel yang dari hasil uji korelasi Pearson memiliki nilai $p < 0,25$, dengan demikian variabel yang diuji adalah LFG, kadar Hb, saturasi O_2 dan komorbid, sehingga diasumsikan disini bahwa variabel saturasi O_2 perlu dimasukkan kedalam pembahasan.

Metode *stepwise automatic regression model* digunakan untuk melihat berbagai kemungkinan variabel dan persamaan regresi linier multipel yang mempunyai pengaruh bermakna ($p < 0,05$) terhadap perubahan kadar laktat paska HD pertama. Maka secara otomatis, akan didapatkan variabel bebas mana yang memiliki korelasi bermakna dengan variabel terikatnya, serta rumus persamaan regresinya. Variabel Hb yang mempunyai nilai $p = 0,000$ dan LFG yang memiliki nilai $p = 0,006$ adalah variabel yang memiliki korelasi bermakna dengan kadar laktat. Dari uji ini akan diperoleh suatu persamaan regresi untuk dapat memprediksi kadar laktat tersebut berdasar kombinasi LFG, kadar Hb, saturasi O_2 dan komorbid yang diteliti (Tabel 4).

Tabel 4. Persamaan untuk memprediksi perubahan kadar laktat berdasarkan kombinasi variabel

| Variabel | p | r | R2 | Persamaan regresi |
|-----------|-------|-------|-------|---|
| Hb | 0,000 | 0,612 | 0,375 | Laktat = $3,909 - 0,292$ (Hb) |
| Hb, e-LFG | 0,000 | 0,709 | 0,502 | Laktat = $3,719 - 0,196$ (Hb) $- 0,053$ (e-LFG) |

Pemilihan variabel Hb, kombinasi Hb, e-LFG berdasarkan metode *stepwise automatic regression model*. Variabel yang mempunyai pengaruh bermakna dalam korelasi gabungan LFG, kadar Hb, saturasi O_2 dan komorbid terhadap perubahan kadar laktat pasca HD pertama adalah Hb ($p = 0,000$) dan e-LFG ($p = 0,006$). Perhitungan dengan regresi linier multipel, $\alpha = 0,05$, CI 95%.

Dengan menggunakan metode tersebut, didapatkan Hb dan gabungan Hb, LFG mempunyai pengaruh bermakna terhadap kadar laktat paska HD pertama (masing-masing memiliki nilai $p = 0,000$) dan dapat dijadikan persamaan untuk memprediksi

kadar laktat paska HD pertama. Persamaan tersebut adalah laktat = $3,909 - 0,292$ (Hb) yang mempunyai variabel Hb, dan laktat = $3,719 - 0,196$ (Hb) - $0,053$ (e-LFG) yang mempunyai variabel Hb dan LFG.

Nilai masing-masing koefisien korelasi (r) untuk persamaan tersebut adalah 0,612 untuk yang menggunakan variabel Hb (derajat keeratan rendah), dan 0,709 untuk yang menggunakan gabungan Hb dan LFG (derajat keeratan tinggi). Kadar laktat paska HD yang dapat dijelaskan oleh persamaan regresi dengan variabel Hb adalah 37,5% sedangkan 62,5% kadar laktat tersebut dipengaruhi oleh faktor lain. Sedangkan kadar laktat paska HD yang dapat dijelaskan oleh persamaan regresi dengan gabungan variabel Hb dan LFG adalah 50,2% sedangkan 49,8% kadar laktat tersebut dipengaruhi oleh faktor lain.

PEMBAHASAN

Hemodialisis sebagai terapi pengganti fungsi ginjal diharapkan dapat mengatasi penimbunan laktat pada pasien PGK, meski ada faktor lain yang turut mempengaruhi kadar laktat tersebut akibat HD, diantaranya adekuasi HD serta penggunaan cairan dialisat saat hemodialisa.¹³ Namun pengaruh laktat eksogen dapat diabaikan dalam penelitian ini karena tidak diberikan selama HD.

Dalam penelitian ini dapat diketahui bahwa kadar laktat pada pasien PGK mengalami perubahan paska HD (1,493 mmol/l) bila dibandingkan dengan saat pre HD (1,67 mmol/l). Hal ini sesuai dengan penelitian oleh Husain, dkk.¹⁵ bahwa buruknya klirens laktat akibat PGK, melalui HD dapat menurunkan kadar laktat dalam darah, serta mengatasi kondisi asidosis yang terjadi, dimana hiperlaktatemia sering dikaitkan dengan kondisi asidosis. Hal ini dapat terjadi bila oksigenasi jaringan tidak adekuat memenuhi kebutuhan energi sebagai akibat adanya hipoperfusi atau hipoksia, menyebabkan terjadinya metabolisme anaerob dan menghasilkan laktat dalam

jumlah yang berlebihan.¹⁶ Maka untuk mengatasi kelebihan produksi laktat, kondisi asidosis harus segera dikoreksi dengan beberapa alternatif, seperti dengan pemberian bikarbonat intravena langsung maupun melalui HD. Maka dengan HD, diharapkan akan membantu memperbaiki fungsi ginjal meski untuk sementara saja yang dibuktikan dengan meningkatnya laju filtrasi glomerulus (e-LFG) paska HD, serta mengatasi kondisi asidosis akibat kegagalan fungsi ginjal.^{7,13}

Perubahan kadar laktat paska HD dalam penelitian ini memberikan dua gambaran, yaitu hampir 77% pasien menurun kadar laktatnya paska HD pertama, dan sekitar 23% lainnya justru naik paska HD. Namun dari hasil analisis statistik didapatkan bahwa secara umum terjadi penurunan yang signifikan dari kadar laktat paska HD ($p < 0,01$; $\Delta = 0,16 \pm 0,46$).

Mungkin teori dari Shurr dan Rigor¹³ dapat menjelaskan fenomena ini. Disebutkan bahwa hiperlaktatemia sering dijumpai pada pasien yang mendapatkan *Renal Replacement Therapy* (RRT) dengan menggunakan cairan dialisis yang mengandung laktat, khususnya pada pasien dengan syok, disfungsi hepar dan kegagalan metabolisme laktat. Dan ternyata beberapa pasien dengan kondisi kritis berada dalam hemodinamik yang tidak stabil untuk mentoleransi HD.

Dalam penelitian ini, pengaruh laktat eksogen tidak terbukti menjadi penyebab temuan ini karena cairan dialisis yang digunakan di RSSA Malang tidak menggunakan jenis cairan ini. Adapula pertimbangan faktor lain yang menyebabkan fenomena ini, yaitu akibat prosedur untuk mendapatkan sampel untuk dianalisa jauh dari ideal, dimana untuk memperoleh hasil yang valid, pengukuran analisa gas darah harus dilakukan secepatnya antara pengambilan sampel dengan analisisnya (< 5 menit), dan sebaiknya siring disimpan dalam pendingin).¹⁷ Dan syarat ini belum memungkinkan untuk dilakukan di RSSA Malang.

Nilai kadar laktat normal pada pasien kritis masih kontroversi. Kadar laktat pada orang sehat sebesar $1 \pm 0,5$ mmol/l. Brinkman¹⁸ mengemukakan bahwa hiperlaktatemia terbagi dalam tiga kategori, yaitu hiperlaktatemia ringan ($2,1 - 5$ mmol/l), berat (≥ 5 mmol/l), dan asidosis laktat (≥ 5 mmol/l). Jean Pierre, dkk.¹⁹ tahun 2005 menyebutkan bahwa kadar laktat darah arteri $\geq 1,5$ mmol/l sudah disebut hiperlaktatemia. Sedangkan Cohen, dkk.²⁰ dan Franklin, dkk.²¹ menyebutkan definisi hiperlaktatemia pada pasien kritis apabila kadar laktat darah > 2 mmol/l.

Ada beberapa penyebab tingginya kadar laktat sehingga melebihi kadar normalnya dalam darah, salah satunya adalah akibat menurunnya fungsi ginjal yang ditunjukkan dengan rendahnya nilai e-LFG, serta akibat asidosis yang terjadi pada pasien PGK dengan berbagai patogenesisnya, yang selanjutnya akan menyebabkan penumpukan laktat dalam darah.^{22,23}

Dari hasil penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa pada pasien PGK, terdapat peningkatan kadar laktat di atas normal, dengan kadar rerata 1,67 mmol/l. Hasil ini sesuai dengan teori yang telah disebutkan di atas bahwa pada kegagalan fungsi ginjal, dalam hal ini adalah PGK stadium terminal, akan menyebabkan gangguan metabolisme laktat sehingga terjadi hiperlaktatemia.²²

Dari uji korelasi pada penelitian ini didapatkan korelasi yang bermakna antara kadar laktat dengan nilai LFG ($r = -0,612$; $p < 0,01$). Disini korelasinya bersifat negatif, yang berarti bahwa dengan masih rendahnya laju filtrasi glomerulus, berkorelasi dengan tingginya kadar laktat. Dan semakin membaiknya laju filtrasi glomerulus, memiliki korelasi dengan makin rendahnya kadar laktat.

Madias²³ menyebutkan ada banyak faktor yang menyebabkan tingginya kadar laktat dalam darah, yaitu akibat meningkatnya kebutuhan akan oksigen, menurunnya suplai oksigen, obat-obatan

dan toksin, faktor komorbid yang mendasarinya serta akibat idiopatik. Beberapa komorbid yang menjadi penyebab meningkatnya kadar laktat seperti PGK itu sendiri, diabetes, keganasan, payah jantung, anemia, penyakit hati, dan sepsis. Teori ini sesuai dengan hasil penelitian ini bahwa tidak adanya faktor komorbid, secara bermakna berhubungan dengan penurunan kadar laktat paska HD pertama ($r = 0,423$; $p < 0,01$). Karena korelasi disini positif, dapat disimpulkan bahwa dengan adanya komorbid, berpengaruh pada peningkatan kadar laktat paska HD pertama. Dan tanpa komorbid, memiliki pengaruh terhadap penurunan kadar laktat paska HD pertama.

Jadi, HD saja ternyata belum cukup untuk bisa mengatasi gangguan metabolisme laktat yang terjadi jika faktor komorbid belum bisa diatasi atau disingkirkan. Terbukti seperti teori yang dikemukakan oleh Sat Sarma⁵ dalam penelitiannya tahun 2007 bahwa kadar laktat lebih dipengaruhi oleh penyakit yang mendasarinya. Pada tahun 1976, Cohen dan Woods²⁰ mengklasifikasikan hiperlaktatemia kedalam dua kategori, yaitu hiperlaktatemia yang dihubungkan dengan gangguan perfusi jaringan atau oksigenasi yang buruk (tipe A) dan tidak didapati adanya gangguan perfusi jaringan ataupun oksigenasi (tipe B). Hal ini juga didukung oleh Hatherill, dkk.⁹ serta Bakker, dkk.¹⁰ menyebutkan hiperlaktatemia pada pasien kritis juga terkait dengan adanya oksigenasi jaringan yang inadkuat, dan salah satunya adalah akibat rendahnya kadar Hb.

Hubungan sebab akibat antara kondisi hipoksia dan peningkatan produksi laktat juga diteliti oleh Zhank, dkk.²⁴ dan Ronco,²⁵ dengan kesimpulan bahwa saat terjadi penurunan pasokan oksigen dan konsumsi oksigen tubuh dibatasi, maka akan meningkatkan produksi laktat darah. Hal ini didukung oleh penelitian Rivers, dkk²⁶ yang menyatakan bahwa kondisi hiperlaktatemia sebelum dilakukan resusitasi pada pasien sepsis dan syok

sepsis berhubungan dengan saturasi oksigen yang rendah dan dengan peningkatan pasokan oksigen (Do_2) maka kadar laktat akan menurun.³¹

Dalam penelitian ini didapatkan korelasi yang bermakna antara kadar Hb dengan kadar laktat paska HD pertama Hb ($r = -0,612$; $p < 0,01$). Karena korelasi bersifat negatif, maka dapat disimpulkan bahwa dengan makin rendahnya kadar Hb, secara bermakna berhubungan dengan meningkatnya kadar laktat paska HD. Disini menggambarkan pentingnya untuk melakukan koreksi terhadap kondisi anemia pada pasien pre maupun durante HD agar kadar laktat dapat lebih rendah paska HD pertama.

Rendahnya kadar Hb yang juga akan mengganggu oksigenasi jaringan dan menyebabkan peningkatan kadar laktat paska HD juga terbukti dalam penelitian ini. Terdapat korelasi bermakna antara kadar laktat dengan saturasi oksigen ($r = -0,294$; $p = 0,039$). Korelasi antara keduanya bersifat negatif, yang berarti bahwa semakin jelek saturasi oksigen, hal ini berhubungan erat dengan peningkatan kadar laktat paska HD pertama. Sehingga ini makin memperkuat korelasi kadar laktat dengan Hb yang telah dibahas diatas, betapa pentingnya perbaikan terhadap saturasi oksigen seperti dengan memberikan resusitasi yang adekuat serta dengan pemberian transfusi pre atau durante HD untuk memperbaiki anemia. Dengan demikian diharapkan kadar laktat akan turun paska HD pertama.

Uji asumsi regresi linier perlu dilakukan agar hasil persamaan regresi dapat dianalisa dengan baik, dapat dipercaya, tidak terjadi kekeliruan dalam menginterpretasikan hasilnya. Ada beberapa uji asumsi regresi linier yang bisa dilakukan dalam penelitian ini, yaitu uji normalitas, uji multikolonieritas, uji heteroskedastisitas, dan uji linearitas.²⁷⁻²⁹ Semua hasil uji asumsi yang dilakukan memenuhi persyaratan uji regresi linier multipel.

Model regresi linier multipel yang memasukkan variabel IMT, komorbid, MAP, Hb,

GDA, e-LFG, AG, pH dan saturasi O₂ secara keseluruhan mempunyai korelasi yang signifikan dengan kadar laktat paska HD pertama dengan nilai $F_{hitung} = 4,156$ dan $p = 0,000$ dengan nilai koefisien determinan (R^2) bernilai 0,762 yang berarti mempunyai derajat keterkaitan yang kuat.²⁸ Hasil regresi linier multipel ini dapat menjelaskan kadar laktat paska HD pertama pasien sebanyak 58,1%, sedangkan sisanya (49,1%) dijelaskan oleh faktor lain. Faktor lain yang mungkin berpengaruh pada korelasi dengan kadar laktat paska HD pertama adalah kualitas spesimen,¹⁷ sudah terjadi ketoasidosis^{3,4}, pasien dengan kondisi kritis berada dalam hemodinamik yang tidak stabil untuk mentoleransi HD.^{9,14,17,20} Jika persamaan regresi linier multipel ini diterapkan pada sampel lain atau populasi, maka nilai R^2 ini akan menjadi lebih rendah yaitu 0,441 yang berarti bahwa sekitar 44% kadar laktat paska HD pertama yang dapat dijelaskan dengan persamaan regresi ini.

Gabungan kesemua variabel terhadap kadar laktat paska HD pertama adalah merupakan gabungan variabel yang mempunyai nilai koefisien regresi (r) yang terbesar (multipel $r = 0,762$) dan yang paling mampu menjelaskan kadar laktat paska HD pertama dengan nilai $R^2 = 0,581$ dibandingkan dengan variabel Hb ($r = 0,612$; $R^2 = 0,375$) maupun gabungan Hb, e-LFG ($r = 0,709$; $R^2 = 0,502$), tetapi perlu diingat bahwa penambahan variabel kedalam persamaan regresi linier multipel pasti akan meningkatkan R^2 .²⁸

IMT, komorbid, MAP, GDA, AG, pH dan saturasi O₂ yang tidak mempunyai pengaruh signifikan dalam persamaan regresi yang ada akan menyebabkan ketidak-akuratan nilai koefisien masing-masing variabel (b) sehingga persamaan regresi linier multipel yang menggunakan variabel-variabel tersebut tidak dapat digunakan untuk memprediksi kadar laktat paska HD pertama. Persamaan regresi linier multipel dengan gabungan variabel kombinasi Hb dan e-LFG yang didapat

dari metode *stepwise automatic regression model* mempunyai korelasi Pearson bermakna ($p = 0,000$) dengan kadar laktat paska HD pertama akan memperbaiki persamaan kombinasi semua variabel terhadap kadar laktat paska HD pertama. Persamaan yang didapat adalah kadar laktat = $3,719 - 0,196$ (Hb) - $0,053$ (e-LFG).²⁸

Persamaan untuk memprediksi kadar laktat paska HD pertama berdasarkan gabungan Hb dan e-LFG yang memiliki koefisien korelasi kuat (multipel $r = 0,709$ dan koefisien determinan yang rendah ($R^2 = 0,502$)) ini belum pernah diuji coba pada sampel ataupun populasi yang lain, sehingga perlu dilakukan penelitian lain untuk dapat memastikan kebenaran persamaan tersebut. Jumlah sampel yang lebih banyak juga akan dapat memberikan koefisien regresi masing-masing variabel yang berbeda sehingga hasil persamaan yang ada dapat berubah.

Hemoglobin mempunyai nilai koefisien regresi (b) sebesar $-0,196$ yang berarti setiap penurunan Hb sebesar 1 mg/dl akan menaikkan kadar laktat sebesar 0,12 mmol/l. Sedangkan e-LFG mempunyai nilai koefisien regresi (b) sebesar $-0,053$ yang berarti setiap penurunan e-LFG sebesar 1 ml/menit akan menaikkan kadar laktat sebesar 0,05 mmol/l. Ada dua catatan penting mengenai hasil persamaan regresi ini. Yang pertama adalah bahwa nilai ini belum bisa dibandingkan dengan referensi yang ada karena memang belum pernah diteliti dan perlu dilakukan penelitian lanjutan untuk dapat membandingkan hasil dari persamaan regresi ini. Yang kedua adalah bahwa suatu persamaan untuk memprediksi kadar laktat paska HD pertama ini tidak selalu dapat diterapkan pada daerah atau populasi lain.

Dari berbagai pembahasan hasil penelitian di atas, maka terdapat beberapa kelemahan dalam penelitian yang kami lakukan. Untuk memperoleh variabel-variabel yang paling mungkin memiliki hubungan dengan kadar laktat paska HD pertama seharusnya dilakukan penelitian pendahuluan

untuk menganalisa variabel-variabel tersebut. Dan sayangnya kami tidak menemukan penelitian baik di Indonesia maupun luar negeri yang mampu mengungkapkan berbagai variabel dalam hubungannya dengan perubahan kadar laktat paska HD pertama. Kami menggunakan variabel-variabel yang sudah pernah diteliti namun belum pernah dikaitkan dengan perlakuan HD.

Dari metode penelitian, cara pengambilan, penyimpanan dan pengiriman sampel seharusnya lebih memperhatikan berbagai hal yang dapat mempengaruhi kualitas hasil pemeriksaan. Meskipun distribusi sampel cukup baik, perlu dipertimbangkan faktor lain seperti kondisi kritis pasien PGK pre HD pertama yang berada dalam hemodinamik yang tidak stabil untuk mentoleransi HD, kemungkinan pasien jatuh dalam kondisi KAD yang tidak kami pertimbangkan, serta selang waktu pengambilan sampel sampai dengan pemeriksaan sampel darah, karena faktor-faktor tersebut kami nilai dapat mempengaruhi hasil yang didapat. Keterbatasan waktu, tenaga dan sarana untuk memindahkan pasien dari kamar terima di UGD menuju ruang rawat inap, serta keterbatasan sarana di unit laboratorium *cito* yang membuat hasil dari kadar laktat pasien tidak semuanya dapat dikumpulkan dengan lengkap, semakin membuat penelitian ini tidak dapat memperoleh hasil yang maksimal karena kecilnya jumlah sampel.

KESIMPULAN

Ada perubahan kadar laktat paska HD dibandingkan saat pre HD. Dengan HD, terdapat penurunan kadar laktat secara bermakna. Berbagai faktor terbukti berkorelasi bermakna dengan perubahan tersebut. Faktor yang berpengaruh besar terhadap kadar laktat paska HD pertama adalah komorbid, kadar Hb serta nilai LFG. Gabungan semua variabel berkorelasi bermakna dengan kadar laktat paska HD pertama dengan derajat keeratan

yang tinggi. Kombinasi dari variabel Hb, e-LFG adalah yang paling baik untuk memprediksi kadar laktat paska HD pertama.

Diperlukan penelitian serupa dengan jumlah sampel yang lebih besar. Untuk memperoleh sampel yang valid, sebaiknya analisa gas darah dilakukan sesuai prosedur standar, yaitu setelah pengambilan spesimen darah arteri, segera siringe disimpan dalam wadah pendingin dan dianalisa dalam waktu kurang dari 5 menit setelah pengambilan spesimen. Serta mengupayakan agar sarana di laboratorium bisa lebih maksimal agar data pasien lebih banyak diperoleh.

DAFTAR RUJUKAN

1. Pittard AJ. Does blood lactate measurement have a role in the management of the critically ill patient. *Ann Clin Biochem* 1999;36:401-7.
2. Park M, Azevedo LC, Maciel AT, Pizzo VR, Noritomi DT, Neto LM. Evaluative standard base excess and serum lactate level in severe sepsis and septic shock patients resuscitated with early goal-directed therapy: still outcome markers? *Clinics J* 2006;61(1):47-52.
3. Davis TA, Klahr S, Karl IE. Glucose metabolism in muscle of sedentary and exercised rats with azotemia. *Am J Physiol* 1987;252:138-45.
4. Ramos FJ, Azevedo LC. Hemodynamic and perfusion end points for volumic resuscitation in sepsis. *The shock J* 2010; 34(1):34-9.
5. Sat Sharma. Lactic acidosis: metabolic aspects of lactate production. Available from: <http://www.emedicine.com>. Accessed on: 12th Apr 2011.
6. Bersin RM, Arieff AI. Improved hemodynamic function during hypoxia with carbicarb, a new agent for the management of acidosis. *Circulation* 1998;77:227-33.

7. Forsythe SM, Schmidt GA. Sodium bicarbonate for the treatment of lactic acidosis. Clinical investigation in critical care. *Chest* 2000;117:260-7.
8. Riad, Luft FC. Lactic acidosis: update for critical care clinicians. *J Am Soc Nephrol*, 2006;12:15-9.
9. Hatherill M, McIntyre AG, Wattie M, Murdoch IA. Early hyperlactatemia in critically ill children. *Intensive Care Med J* 2000;26:314-8.
10. Bakker J, Jansen TC. Don't take vitals, take a lactate. *Intensive Care Med J* 2007;33:1863-5.
11. Khosravani H, Shahpori R, Stelfox HT, Kirkpatrick AW, Laupland KB. Occurance and adverse effect on outcome of hyperlactatemia in the critically ill. *Crit care J* 2009;13:1-5.
12. Pendse SS, Singh A. Approach to Patients With Chronic Kidney Disease Stages 1-4. *Handbook of Dialysis*. Lippincott Williams & Wilkins 2007;4:3-13.
13. Shurr A, Rigor BM. Brain anaerobic lactate production: a suicide note or a survival kit? *Dev Neurosci* 1998;20:348-57.
14. Rhee KH, Toro LO, McDonald GG, Nunnally RL, Levin DL. Carbicarb, sodium bicarbonate, and sodium chloride in hypoxic lactic acidosis: Effect on arterial blood gases, lactate concentrations, hemodynamic variables, and myocardial intracellular pH. *Chest* 1993;104:913-8.
15. Husain FA, Martin MJ, Mullenix PS, Steele SR, Elliott DC. Serum lactate and base deficit as predictors of mortality and morbidity. *The American Journal of Surgery* 2003;185:485-91.
16. Luft FC. Lactic acidosis update for critical care clinicians. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:15-9.
17. Younger JG, Falk JL, Rothourk SG. Relationship between arterial and peripheral venous lactate levels. *Acad Emerg Med* 2005;3:730-4.
18. Brinkman K. Editorial Response: Hyperlactatemia and Hepatic Steatosis as Features of Mitochondrial Toxicity of Nucleoside Analogue Reverse Transcriptase Inhibitors. *Clin Infect Dis* 2000;31:167-9.
19. Pierre J, Tappy L, Martinez A, et al. Lactate and glucose metabolism in severe sepsis and cardiogenic shock. *Crit care Med J* 2005;33(10):2235-40.
20. Cohen R. Disorders of lactic acid metabolism. *Clin Endokrinol Metab J* 1976;5:613-25.
21. Franklin A, Bakker J, jansen TC. Serial lactate determinations during circulatory shock. *Intensive Care Med J* 2006;20:255-71.
22. Robert HK, Mak RHK. Renal disease, insulin resistance, and glucose intolerance. *Diabetes Reviews* 1994;2:19-27.
23. Madias NF. Lactic acidosis. *New Engl Med Center. Kidney Int* 1986;29:752-74.
24. Zank JJ, Fenwick JC, Tweedalle MG. Identification of the critical oxygen delivery for anaerobik metabolism in critically ill septic and non septic humans. *JAMA* 1993;270:1724-30.
25. Ronco R. Blood lactate as prognostic marker in critically ill children: a problem related to production or clearance. *J de ped* 2005;81:274-80.
26. Rivers E, Nguyen B, Havstad S. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-77.
27. Dahlan MS. *Statistik untuk kedokteran dan kesehatan*. 3rd ed. Jakarta: Salemba Medika; 2008.p.24-56.

28. Field A. Regression. In: Breakwell G, Leew JD, O'Muircheartagh C, Saris W, Schuman H, Meter KV, editors. *Discovering statistics using SPSS*. 2nd ed. London: Raven Press; 2005.p.288-95.
29. Ghozali I. Uji asumsi klasik. In: Ghozali I, editor. *Aplikasi analisis multivariate dengan program SPSS*. 3rd ed. Semarang: Badan penerbit Universitas Diponegoro; 2005.p. 89-119.