

Heart-type Fatty Acid-Binding Protein (H-FABP) sebagai Penanda Biokimiawi untuk Membedakan Strok Iskemik dan Hemoragik

Eli Halimah¹, Evy Liswati², Erwin Sasmita¹

¹Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia

²Laboratorium Klinik Prodia, Bandung, Indonesia

Abstrak

Strok merupakan sindrom neurologis yang bersifat akut yang terjadi karena adanya penurunan aliran darah yang disebabkan oleh terhambat atau pecahnya pembuluh darah otak (cerebrovaskular) yang menyebabkan kerusakan jaringan otak. Berdasarkan patogenesisnya, terdapat dua jenis strok, yaitu strok iskemik dan hemoragik. Penanganan pengobatan pada kedua jenis strok tersebut sangat berbeda sehingga diperlukan diagnosis diferensial untuk membedakan kedua jenis strok tersebut. Tujuan penelitian ini yaitu untuk menentukan apakah *Heart-type Fatty Acid-Binding Protein (H-FABP)* dapat dijadikan sebagai parameter penanda biokimiawi untuk membedakan strok iskemik dan hemoragik. Penetapan kadar H-FABP dilakukan dengan menggunakan serum darah dan dianalisis dengan metode *Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) sandwich* masing-masing menggunakan *H-FABP test kit*. Serum darah diambil dari 20 orang pasien strok iskemik dan 18 orang pasien strok hemoragik dari Instalasi Gawat Darurat (IGD), Unit Strok dan Instalasi Rawat Inap di salah satu Rumah Sakit Umum di Jakarta. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kadar rata-rata H-FABP pada pasien strok iskemik sebesar 9,07 ng/mL sedangkan pasien strok hemoragik sebesar 18,54 ng/mL; secara statistik terdapat perbedaan kadar H-FABP yang signifikan antara pasien strok iskemik dan hemoragik ($\alpha=0,05$). Dengan demikian, *Heart-type Fatty Acid-Binding Protein (H-FABP)* dapat dijadikan sebagai salah satu parameter penanda biokimiawi untuk membedakan strok iskemik dan hemoragik.

Kata kunci: *Heart-type Fatty Acid-Binding Protein (H-FABP)*, strok hemoragik, strok iskemik

Heart-type Fatty Acid-Binding Protein (H-FABP) as a Biochemical Marker to Differentiate Ischemic and Hemorrhagic Stroke

Abstract

Stroke is an acute neurological syndrome that occurs due to a decrease in blood flow caused by blocked or rupture of blood vessels of the brain (cerebrovascular) that causes damage to brain tissue. Based on the pathogenesis, there are two types of stroke, the ischemic and hemorrhagic stroke, in which the handling of treatment in both types of stroke are very different, so the differential diagnosis is required to distinguish the two types of stroke. The purpose of this study is to determine whether *Heart-type Fatty Acid-Binding Protein (H-FABP)* can be used as a parameter of biochemical marker to distinguish between ischemic and hemorrhagic stroke. H-FABP assay is performed using blood serum and analyzed by *Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) sandwich* method, each using *H-FABP test kit*. Blood serum taken from 20 patients with ischemic strokes and 18 hemorrhagic stroke patients from one of a hospital in Jakarta. The results showed that the average H-FABP concentration in ischemic stroke-patients is 9,07 ng/mL and hemorrhagic stroke-patients is 18,54 ng/mL; statistically there are significant difference between H-FABP concentration in ischemic stroke-patients and hemorrhagic stroke-patients ($\alpha=0.05$). Thus *Heart-type Fatty Acid-Binding Protein (H-FABP)* can be used as one of the parameters of biochemical markers to distinguish between ischemic and hemorrhagic stroke.

Keywords: *Heart-type Fatty Acid-Binding Protein (H-FABP)*, hemorrhagic stroke, ischemic stroke

Korespondensi: Dr. Eli Halimah, M.Si., Apt., Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Jawa Barat 45363, Indonesia, *email:* eli.halimah@unpad.ac.id

Naskah diterima: 18 Agustus 2016, Diterima untuk diterbitkan: 1 Februari 2017, Diterbitkan: 1 Maret 2017

Pendahuluan

Strok merupakan gangguan fungsi neurologis yang bersifat akut yang terjadi karena adanya penurunan aliran darah yang disebabkan oleh terhambat atau pecahnya pembuluh darah otak (cerebrovaskular), kemudian menyebabkan kerusakan jaringan otak. Strok hingga saat ini masih menjadi salah satu penyebab kematian ketiga di banyak negara setelah jantung dan kanker, serta menjadi penyebab utama terjadinya disabilitas neurologikal pada orang dewasa. Berdasarkan patogenesisnya, strok terbagi atas strok iskemik dan strok hemoragik. Di USA, strok juga menjadi penyebab kematian ketiga dan 87% penyebabnya adalah iskemik.¹ Menurut data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013, prevalensi strok di Indonesia sebesar 12,1 per 1.000 penduduk. Angka tersebut naik dibandingkan Riskesdas 2007 sebesar 8,3%. Strok telah menjadi penyebab kematian utama di hampir semua rumah sakit di Indonesia, yakni 14,5%. Dua pertiga penderita strok mengalami *disability* yang meliputi *paralysis*, kehilangan kemampuan berbicara dan ingatan.^{2,3}

Untuk mendiagnosis dan membedakan tipe strok, klinisi masih menggunakan *Computed Tomography (CT) Scan* dan *Magnetic Resonance Imaging (MRI)*. Pemeriksaan tersebut membutuhkan waktu agak lama dan tidak selalu tersedia untuk waktu yang cepat setelah terjadi serangan strok.⁴ Untuk mengatasi hal tersebut, telah banyak dilakukan penelitian terhadap protein-protein yang akan dilepaskan dalam sirkulasi dan diketahui kadarnya meningkat selama serangan strok. Protein-protein tersebut meliputi protein S100B, *Neuron Specific Enolase (NSE)*, *Myelin Basic Protein (MBP)*, dan *Fatty Acid-Binding Protein (FABP)*. Protein-protein tersebut dapat digunakan sebagai *rapid marker* yang akan membantu diagnosis dan deteksi dini serta

prognosis strok termasuk tingkat keparahan strok. Penanda biokimiawi ini sangat dibutuhkan untuk menentukan terapi strok yang optimal terutama untuk strok iskemik, mengingat strok adalah penyebab kematian tertinggi dari kelompok penyakit syaraf dan kecacatan.^{3,4}

Pada penelitian ini digunakan H-FABP sebagai *marker* dalam menentukan apakah parameter tersebut dapat digunakan untuk diagnosis diferensial strok. Hal ini karena H-FABP diduga memiliki potensi untuk dikembangkan sebagai *marker* dalam diagnosis strok, terutama pada *subarachnoid haemorrhage (SAH)*.^{5,6} Pada strok iskemik akut, konsentrasi H-FABP juga mengalami peningkatan dan mencapai puncaknya 2–3 jam setelah serangan strok.⁷ H-FABP pada kondisi strok akan berada dalam sirkulasi sistemik karena terjadi kerusakan pada sel endotelial pembuluh darah dan diketahui konsentrasinya meningkat secara signifikan 2–3 jam setelah serangan strok.⁸ H-FABP merupakan protein kecil (15 kDa) yang juga terdapat dalam sitoplasma sel otot jantung, tubulus distal ginjal, otot dan otak. H-FABP merupakan penanda yang potensial untuk mendeteksi kerusakan otak.^{5,6,9}

Metode

Penelitian ini terdiri dari beberapa tahapan kerja, yaitu sebagai berikut: (1) Pengumpulan serum darah yang diambil dari sebanyak 20 orang pasien strok iskemik dan 18 orang penderita stroe hemoragik dari Instalasi Gawat Darurat (IGD), Unit Strok dan Instalasi Rawat Inap di salah satu rumah sakit umum di Jakarta. Kriteria sampel pasien yaitu sampel pasien merupakan pasien yang mengalami kejadian strok kurang dari 72 jam, belum pernah terkena strok maupun *transient ischemic attack (TIA)* serta tidak mengalami gagal jantung dan gagal ginjal. Diagnosis pada masing-masing kelompok

Tabel 1 Kadar Rata-rata H-FABP dalam Serum Pasien Strok Iskemik dan Hemoragik

	Kelompok Strok Iskemik (ng/mL)	Kelompok Strok Hemoragik (ng/mL)
x	9,07	18,54
SD	5,66	15,60

sampel berdasarkan anamnesis yang akurat dan didukung hasil pemeriksaan *CT-Scan*. (2) Pemeriksaan kadar H-FABP dilakukan dengan menggunakan metode *Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) sandwich* dengan menggunakan reagen *Heart Fatty Acid Binding Protein (H-FABP) ELISA test kit* dari *Life Diagnostics (USA)*. (3) Analisis data dilakukan secara statistik menggunakan metode uji *Wilcoxon*.

Hasil

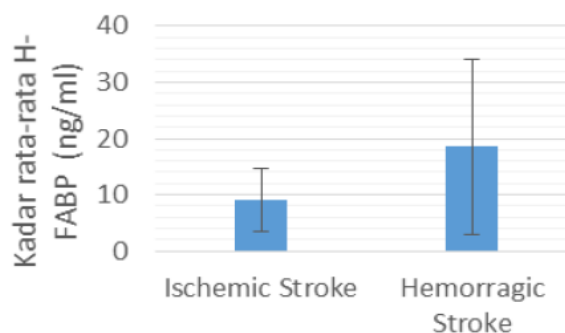
Pada penelitian ini, sampel menggunakan serum yang berasal dari 20 orang pasien strok iskemik dan 18 orang pasien strok hemoragik. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kadar rata-rata H-FABP untuk kelompok pasien strok iskemik adalah 9,07 ng/ml dan pasien strok hemoragik adalah 18,54 ng/ml. Hasil tersebut dinyatakan dalam Tabel 1 dan Gambar 1.

Selanjutnya, dilakukan uji kenormalan *Liliefors* dan hasilnya menunjukkan bahwa kedua kelompok tersebut tidak berdistribusi normal (Tabel 2). Setelah diuji normalitas yang memiliki hasil yang tidak berdistribusi normal, maka selanjutnya dilakukan uji *Wilcoxon* (Tabel 3).

Pembahasan

Strok merupakan penyebab kematian ketiga di banyak negara. Pada dasarnya risiko tingkat keparahan pada kasus strok dapat dikurangi dengan pengobatan sedini mungkin. Strok iskemik merupakan tipe strok yang sering terjadi, disebabkan adanya obstruksi pada cerebrovaskular yang disebabkan oleh trombosis atau emboli.^{2,4} Strok hemoragik merupakan strok karena perdarahan yang terjadi akibat pembuluh darah sobek atau pecah. Perdarahan disebabkan oleh hipertensi kronis atau aneurisma yang menyebabkan pecahnya arteri otak secara tiba-tiba. Kerusakan ini menghentikan penyediaan darah pada bagian yang selama ini disuplai oleh arteri.² Untuk melakukan terapi medis yang cepat dan tepat pada pasien strok, maka diperlukan penegakan diagnosis yang cepat dan tepat pula.

Strok dapat menyebabkan suatu keadaan yang merugikan, untuk itu metode diagnosis dan strategi pengobatan yang tepat sangat diperlukan. Untuk mendiagnosis strok, harus dapat ditentukan penyebab, perkiraan tingkat keparahan, kemungkinan perkembangan atau kekambuhan serangan strok serta melakukan terapi terhadap penderita strok. Penderita



Gambar 1 Kadar Rata-rata H-FABP pada Pasien Strok Iskemik dan Hemoragik

Tabel 2 Hasil Uji Kenormalan (Uji *Liliefors*) Kedua Kelompok

Kelompok Sampel	$L_{o_{hit}}$
Strok Iskemik	0,242
Strok Hemoragik	0,246

Keterangan: $\alpha=0,05$

Jika $L_{o_{hit}} < L_{o_{tab}}$ maka data tersebut berdistribusi normal

Jika $L_{o_{hit}} > L_{o_{tab}}$ maka data tidak berdistribusi normal

juga harus dibedakan antara penderita strok iskemik dan hemoragik dikarenakan dapat mengakibatkan suatu keadaan yang berbahaya jika terjadi salah diagnosis antara pasien strok iskemik atau hemoragik pada saat pemberian terapi dengan obat-obatan. Pasien strok iskemik tidak boleh diberikan obat yang biasa digunakan dalam penanganan strok hemoragik seperti obat antikoagulan karena dapat menyebabkan kemungkinan perdarahan ulang. Begitu juga sebaliknya, pada penanganan strok iskemik tidak boleh diberikan obat-obatan untuk penderita strok hemoragik karena akan menyebabkan semakin meningkatnya tingkat keparahan.

Penegakan diagnosis ini sangat penting karena jika terjadi salah diagnosis maka akan meningkatkan tingkat keparahan. Sampai saat ini *gold standard* dalam diagnosis diferensial strok masih menggunakan *CT-Scan*. Selain biaya yang mahal, *CT-Scan* hanya tersedia di beberapa rumah sakit tertentu, sementara pasien strok harus segera didiagnosis untuk mendapatkan terapi medik. Penelitian ini mengacu pada penegakan diagnosis dengan menggunakan sampel darah karena metode diagnosis akan cenderung lebih cepat dan akurat sehingga pasien strok akan segera mendapatkan terapi medik.^{4,6}

Berdasarkan hasil analisis penetapan kadar H-FABP pada dua kelompok sampel yaitu pasien strok iskemik dan hemoragik,

diperoleh kadar rata-rata berturut-turut sebesar 9,07 ng/mL dan 18,54 ng/mL. Selanjutnya data yang diperoleh diuji secara statistik dengan menggunakan uji *Wilcoxon*, dan diperoleh nilai $Z_{h_{hit}} = 2,43$ dan $Z_{h_{tab\alpha/2}} = 1,96$ ($\alpha=0,05$). Karena $Z_{h_{hit}} > Z_{h_{tab\alpha/2}}$ maka terdapat perbedaan kadar H-FABP yang signifikan pada serum darah antara pasien strok iskemik dan hemoragik.

H-FABP merupakan protein intraselular dengan berat molekul 15 kDa yang memiliki fungsi normal untuk homeostasis lipid dalam sel yang memiliki aktivitas metabolisme lipid yang tinggi. Pada keadaan strok, maka H-FABP akan terlokalisasi pada otak dan potensial dikeluarkan ke dalam sirkulasi sistemik karena terjadi kerusakan sel endotel pada cerebrovaskular melalui mekanisme penembusan *blood brain barrier*; konsentrasi H-FABP akan meningkat dengan pesat pada 2–3 jam setelah serangan strok, dan waktu paruhnya yaitu 48–72 jam.^{7,8,10}

Faktor inklusi dari penelitian ini yaitu sampel diambil dari pasien-pasien strok dengan *onset* <72 jam. Hal ini dikarenakan setelah lebih dari 72 jam maka konsentrasi H-FABP akan berangsur-angsur menurun sehingga penetapan kadar H-FABP kurang akurat. Faktor eksklusi pada penelitian ini yaitu pasien yang mengalami gagal jantung. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya bahwa FABPs merupakan penanda cedera

Tabel 3 Hasil Uji *Wilcoxon* Kedua Kelompok Sampel

Pasangan Sampel	$Z_{h_{hit}}$	$Z_{h_{tab\alpha/2}}$	Simpulan
Iskemik-Hemoragik	2,43	1,96	Terdapat Perbedaan

Keterangan: $\alpha=0,05$

Jika $|Z_{h_{hit}}| > Z_{h_{tab0,025}}$ maka terdapat perbedaan antara kedua kelompok sampel

myocardium dan otot rangka. FABPs adalah protein sitoplasma dengan massa molekul 15 kDa. H-FABP bekerja di miokardium dan otot rangka dalam menyediakan transportasi asam lemak ke otot. Pasien yang mengalami *acute miocard infark* (AMI), konsentrasi H-FABP dalam darahnya tinggi.^{6,11-13} Faktor eksklusi pada penelitian ini juga yaitu pasien yang mengalami gagal ginjal. Pemeriksaan kadar H-FABP pada pasien stroke yang gagal ginjal akan memperbesar konsentrasi H-FABP dari nilai seharusnya yang diteliti pada pasien stroke. Hal ini disebabkan antara lain karena H-FABP adalah protein yang terdapat dalam sitoplasma tubulus distal ginjal, sehingga apabila terjadi kerusakan ginjal akan meningkatkan kadar H-FABP dalam serum.^{5,9,14} Selain itu juga pada pasien gagal ginjal; ginjal pasien tidak dapat mengeliminasi H-FABP sehingga kadarnya akan selalu tinggi pada serum darah.^{10,11}

Dalam penelitian ini, diperoleh hasil bahwa kadar rata-rata H-FABP dalam serum pasien stroke hemoragik lebih tinggi dibandingkan dengan pasien stroke iskemik. Hal ini dikarenakan kerusakan jaringan yang disebabkan oleh adanya perdarahan umumnya akan lebih parah dibandingkan dengan kerusakan yang disebabkan oleh iskemia. Menurut penelitian sebelumnya, H-FABP juga terdapat pada sitoplasma sel otak sehingga komponen-komponen protein sitoplasma dapat lebih mudah masuk ke dalam sirkulasi sistemik karena kerusakan endotel yang lebih parah.^{5,6,9}

Simpulan

Kadar rata-rata H-FABP pada pasien stroke iskemik adalah 9,07 ng/mL, sedangkan pada pasien stroke hemoragik adalah 18,54 ng/mL; uji statistik menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan antara kadar H-FABP pada pasien stroke iskemik dan hemoragik ($\alpha=0,05$). Dengan demikian, H-FABP dapat

dijadikan sebagai salah satu parameter penunjang untuk diagnosis diferensial stroke. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan melengkapi kriteria pasien dan meningkatkan jumlah sampel pasien yang digunakan.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Laboratorium Klinik Prodia Jakarta Pusat yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas untuk pelaksanaan penelitian ini.

Pendanaan

Penelitian ini tidak didanai oleh sumber hibah manapun.

Konflik Kepentingan

Tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (*authorship*), dan/atau publikasi artikel ini.

Daftar Pustaka

1. Maas MB, Furie KL. Molecular biomarkers in stroke diagnosis and prognosis. *Biomark Med.* 2009;3(4):363–83.
2. Mattson CM. *Pathophysiology*, Edisi ke-7. USA: J.B. Lippincott Company; 2005.
3. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Riset kesehatan dasar. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2013.
4. Whiteley W, Tseng MC, Sandercock P. Blood biomarkers in the diagnosis of ischemic stroke: A systematic review. *Stroke.* 2008;39(10):2902–9. doi: 10.1161/1/STROKEAHA.107.511261
5. Yılman M, Cokluk C, Baydın A, Yardan T, Katı C, Gunay M, et al. Is there a relationship between serum hearttype fatty acid binding protein level and clinical severity in patients with subarachnoid

- hemorrhage? Turkish Neurosurgery. 2012; 22(6):695–700. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.5847-12.2
6. Zanier ER, Zoerle T, Fiorini M, Longhi L, Cracco L, Bersano A, et al. Heartfatty acid-binding and tau proteins relate to brain injury severity and long-term outcome in subarachnoid haemorrhage patients. *Br J Anaesth*. 2013;111(3):424–32. doi: 10.1093/bja/aet149.
 7. Akpınar O, Geyik S, Açıklın A, Karakan Y, Tiryaki Ö. H-FABP in the early diagnosis of stroke. *J Neurol* 2009; 256(11):1922–3. doi: 10.1007/s00415-009-5227-y
 8. Pelsers MM, Hanhoff T, Van der Voort D, Arts B, Peters M, Ponds R, et al. Brain and heart-type fatty acid-binding protein in the brain: tissue distribution and clinical utility. *Clin Chem*. 2004;50(9):1568–75. doi: 10.1373/clinchem.2003.030361
 9. Hofstra JM, Deegens JK, Steenbergen EJ, Wetzels JF. Urinary excretion of fatty acid-binding proteins in idiopathic membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(10):3160–5. doi: 10.1093/ndt/gfn190.
 10. Hasan A. Unbound free fatty acid and heart-type fatty acid-binding protein: Diagnostic assays and clinical applications. USA: The American Association for Clinical Chemistry; 2006.
 11. Alhadi HA, Fox KAA. Heart-type fatty acid-binding protein in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2010;10(1):41–9.
 12. Valle HA, Riesgo LG, Bel MS, Gonzalo FE, Sanchez MS, Oliva LI. Clinical assessment of heart-type fatty acid binding protein in early diagnosis of acute coronary syndrome. *Eur J Emerg Med*. 2008;15(3): 140–4. doi: 10.1097/M EJ.0b 013e3282e fd47a.
 13. Morozov VI, Kalinski M, Sakuta GA, Carnes AJ. Heart-type fatty acid binding proteins as markers of myocardium and skeletal muscle injury: A review. *J Exerc Physiol*. 2013;16(5):77–84.
 14. Pelsers MM. Fatty acid-binding protein as marker for renal injury. *Scand J Clin Lab Invest*. 2008;241:73–7. doi: 10.1080/003 65510802150133.