

**HUBUNGAN SERUM S100 DENGAN PROGNOSIS PASIEN CEDERA  
OTAK**

***CORRELATION BETWEEN S100 SERUM WITH TRAUMATIC BRAIN  
INJURY PROGNOSIS***

**ANNISA VERAWATY  
C104215205**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS - 1  
PROGRAM STUDI ILMU BEDAH  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2021**

# **HUBUNGAN SERUM S100 DENGAN PROGNOSIS PASIEN CEDERA OTAK**

**Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis Bedah**

**Program Studi Ilmu Bedah**

**Disusun dan Diajukan Oleh**

**Annisa Verawaty  
C104215205**

**KARYA AKHIR**

**Kepada**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.-1)  
PROGRAM ILMU BEDAH  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2021**

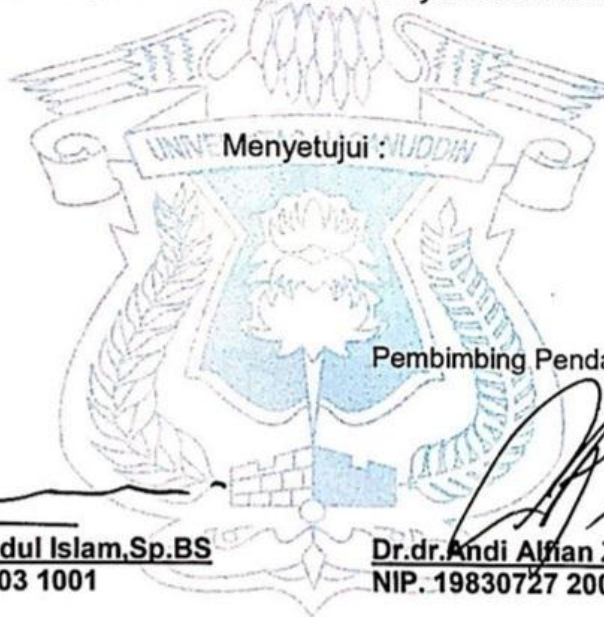
**LEMBAR PENGESAHAN TESIS**

**HUBUNGAN SERUM S100 DENGAN  
PROGNOSIS PASIEN CEDERA OTAK**

Disusun dan diajukan oleh

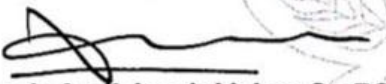
**Annisa Verawaty**  
C104215205


Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 27 Maret 2021 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan



Pembimbing Utama

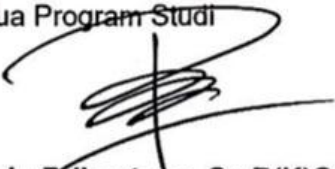
Pembimbing Pendamping


  
**Prof. Dr. dr. Andi Asadul Islam, Sp.BS**  
NIP. 19551019 198203 1001

  
**Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM**  
NIP. 19830727 200912100

Ketua Program Studi

Dekan Fakultas Kedokteran

  
**Dr. dr. Prihantono, Sp.B(K)Onk.M.Kes**  
NIP. 197406292008121001

  
**Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.MedEd**  
NIP. 196612311995031009



## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Annisa Verawaty

Nomor Mahasiswa : C104215025

Program Studi : Ilmu Bedah

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil alihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 2 Agustus 2021

Yang Menyatakan,



Annisa

Verawaty

## KATA PENGANTAR

Syukur Alhamdulillah kami panjatkan kepada Allah SWT berkat dan kemurahan-Nya, sehingga kami dapat menyelesaikan karya akhir ini sebagai salah satu syarat dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Bedah di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Kami menyadari banyak hambatan dan tantangan yang kami hadapi dalam penyusunan karya akhir ini tetapi atas bantuan yang tulus serta semangat yang diberikan pembimbing kami, **Prof.Dr.dr.Andi Asadul Islam, SpBS(K), dr.Andi Ihwan, SpBS dan Dr.dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM** sehingga penulisan karya ini dapat selesai.

Pada kesempatan ini kami ingin menyampaikan rasa terima kasih dan penghargaan sebesar-besarnya kepada **Prof. Dr. Dwia Aries Tina Palubuhu, MA** selaku Rektor Universitas Hasanuddin; **dr. Uleng Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D** selaku Manajer Program Pasca Sarjana Unhas; serta **Prof. dr. Budu, PhD, SP.M (K)** sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Unhas ; **Dr. dr Irfan Idris, M.Kes.,** sebagai Wakil Dekan Bidang Akademik, Riset dan Inovasi; dan **Prof. Dr. dr. Andi Asadul Islam, Sp.BS(K)** sewaktu menjabat sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Unhas yang telah memberi kesempatan kepada kami untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.


Kepada **Dr. dr. Warsinggih, SpB.-KBD, Dr. dr. William Hamdani, SpB(K)Onk dan Dr. dr. Prihantono, Sp.B(K)Onk** sebagai Ketua Bagian Ilmu Bedah, saat menjabat sebagai Ketua Program Studi Ilmu Bedah dan sebagai Ketua Program Studi Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang dengan sabar mendidik, membimbing serta menanamkan rasa percaya diri yang kuat dalam diri kami.

Terima kasih kepada para Guru kami dan Staf Dosen Bagian Ilmu Bedah yang telah mendidik dan membimbing kami dengan sabar dalam meningkatkan ilmu dan keterampilan pada diri kami.

Terima kasih kepada para sejawat Residen Bedah, Trainee Bedah Digestive dan Trainee Bedah Onkologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang telah memberikan bantuan, semangat dan doa sehingga penelitian ini dapat terlaksana. Terima kasih pula kepada semua pihak yang telah membantu namun tidak dapat kami sebutkan satu persatu.

Ungkapan teristimewa saya haturkan kepada orang tua saya tercinta H.Abd Rauf Malaganni, S.sos, Msi, Hj.Mussadiyah Rauf, kepada suami saya tercinta Wahyudin, SH, MaP, anak saya tercinta Kireina Mufidah Tunggaesti, dan saudara-saudari saya yang senantiasa memberi dukungan dan semangat untuk menyelesaikan penelitian kami ini.

Makassar, 2 Agustus 2021

A handwritten signature in black ink, consisting of a large loop on the left and several vertical and horizontal strokes on the right, ending in a small flourish.

Annisa Verawaty

## ABSTRAK

**ANNISA VERAWATY.** *Hubungan Serum S-100 dengan Cedera Otak* (dibimbing oleh Andi Asadul Islam, Andi Ihwan, dan Andi Alfian).

Tujuan penelitian ini adalah mengetahui hubungan kadar serum S-100 dengan cedera otak traumatika serta hubungan antara protein S-100 serum dan prognosis pasien cedera otak traumatis.

Metode penelitian yang digunakan adalah metode potong lintang. Penelitian ini melibatkan 32 orang pasien cedera otak traumatis. Sampel darah diambil dalam waktu satu sampai dengan 24 jam setelah cedera.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa konsentrasi S-100B untuk cedera otak sedang (rata-rata  $0,132 + 0,08$ ) lebih tinggi dengan hasil yang lebih buruk dibandingkan dengan cedera otak ringan (rata-rata  $0,024 + 0,009$ ). Terdapat korelasi yang signifikan antara konsentrasi S-100B dan cedera otak ringan ( $-0,554$ ;  $p=0,003$ ) dan cedera otak sedang ( $-0,926$ ;  $p=0,008$ ) dari nilai GOS.

Kata kunci: cedera otak traumatis, S-100B, skala koma Glasgow; skala hasil Glasgow; ELISA





## ABSTRACT

**ANNISA VERAWATY.** *Correlation between S-100 Serum and Brain Injury*  
(Supervised by **Andi Asadul Islam, Andi Ihwan, and Andi Alfian**)

The aim of this study is to determine the correlation between S-100 serum level with traumatic brain injury. Serums S-100 protein is one of biomarker used for predicting (prognosis) the outcome of patients. With traumatic brain injuries. S-100B protein helps predict moderate to severe traumatic brain injuries and evaluates patients at high risk for secondary brain injury, radiological reassessment, and strict monitoring. The aim of this study is to investigate the relationship between serum S-100 protein and the prognosis of traumatic brain injury patients.

The present study was cross-sectional in traumatic brain injury patients. 32 patients with traumatic brain injury were included. Blood samples were drawn within 1 to 24 hours of injury.

S-100B concentration for moderate brain injury (mean  $0.132 + 0.08$ ) is higher with worse outcomes compared to that of mild brain injury (mean  $0.024 + 0.009$ ). There is a significant correlation of S-100B concentrations and mild brain injury ( $-0.554$ ,  $P = 0.003$ ) and moderate brain injury ( $-0.926$ ,  $P=0.008$ ) from GOS values.

**Keywords:** Traumatic Brain Injury, S-100B, Glasgow coma scale, Glasgow Outcome Scale, ELISA





## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN SAMPUL</b> .....	i
<b>LEMBAR PENGESAHAN</b> .....	iii
<b>PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR</b> .....	iv
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	v
<b>ABSTRAK</b> .....	vii
<b>ABSTRACT</b> .....	viii
<b>DAFTAR ISI</b> .....	ix
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xi
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	xii
<b>LAMPIRAN</b> .....	xiii
<b>BAB I PENDAHULUAN</b>	
A. Latar Belakang .....	1
B. Rumusan Masalah .....	4
C. Tujuan Penelitian .....	4
D. Manfaat Penelitian .....	5
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b>	
A. Tinjauan Cedera Otak .....	6
B. Tinjauan Protein S100 .....	28
<b>BAB III KERANGKA PENELITIAN</b>	
A. Kerangka Konsep .....	33
B. Kerangka Teori .....	35
C. Hipotesis .....	35
<b>BAB IV METODE PENELITIAN</b>	
A. Rancangan Penelitian .....	36
B. Lokasi dan Waktu Penelitian .....	36
C. Populasi dan Teknik Sampel .....	36

D. Besaran Sampel .....	37
E. Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....	38
F. Definisi Operasional .....	38
G. Kriteria Objektif .....	39
H. Instrumen Pengumpul Data .....	40
I. Metode Pemeriksaan .....	40
J. Alur Penelitian .....	41
K. Analisis Data .....	42

**BAB V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN**

A. 1 Hasil Penelitian .....	43
A. 2 Pembahasan .....	46
A. 3 Kelemahan dan Kekuatan Penelitian .....	52

**BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN**

A. Kesimpulan .....	53
B. Saran .....	53

<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>54</b>
-----------------------------	-----------

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Klasifikasi Keparahan Cedera Kepala .....	10
Tabel 2. Penyebab Cedera Otak Sekunder .....	16
Tabel 3. Canadian CT Head Rules .....	19
Tabel 4. Klasifikasi CT scan Marshall .....	26
Tabel 5. Data deskriptif kelompok penelitian.....	43
Tabel 6. Variasi kadar serum S100B terhadap nilai GOS.....	43
Tabel 7. Variasi kadar S100B pada pasien dengan COR dan COS .....	43
Tabel 8. Stratifikasi subjek penelitian berdasarkan kadar S100B serum .....	44
Tabel 9. Korelasi kadar S100B serum terhadap nilai GOS .....	45

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Diffuse Injury .....	8
Gambar 2. Struktur Dimer Protein S100 .....	29

## LAMPIRAN

Output SPSS.....	57
------------------	----

# BAB I

## PENDAHULUAN

### I.1. Latar Belakang Masalah

Cedera otak merupakan penyebab utama kematian di berbagai negara di dunia, terutama pada kelompok usia di bawah 40 tahun. Di Amerika Serikat diperkirakan 1,6% dari seluruh kunjungan di unit gawat darurat adalah kasus trauma kapitis (Rambe, 2008). Statistik *Centers for Disease Control and Prevention* menunjukkan bahwa insiden keseluruhan cedera otak di Amerika Serikat adalah 577 kasus dalam 100.000 (total 1,7 juta kasus per tahun), dengan angka kematian adalah 17,6 dalam 100.000 orang (Faul et al, 2010). Penelitian baru-baru ini melaporkan bahwa insiden keseluruhan trauma kapitis adalah 262 kasus dalam 100.000 penduduk, dengan angka kematian adalah 10,5 dalam 100.000 orang di Eropa. Penyebab trauma kapitis tersering adalah jatuh dan kecelakaan lalu lintas (Peeters et al, 2015).

Prevalensi cedera otak di Indonesia adalah 8,2%, dengan prevalensi tertinggi ditemukan di Sulawesi Selatan (12,8%) dan terendah di Jambi (4,5%). Perbandingan hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2007 dengan Riskesdas 2013, menunjukkan kecenderungan peningkatan prevalensi cedera kepala dari 7,5% menjadi 8,2% (Badan Penelitian dan Pengembangan Kemenkes, 2013).

Gejala cedera otak bervariasi tergantung pada lokasi trauma, jenis trauma, dan keparahannya. Cedera otak ringan dapat menyebabkan perasaan tidak nyaman, sakit kepala, pusing, atau tidak sadar sementara, sedangkan trauma kapitis sedang atau berat dapat menyebabkan cedera aksonal difus, hematoma epidural atau subdural, perdarahan intraserebral, kerusakan besar pada jaringan otak, dan bahkan kematian. Saat ini diagnosis cedera otak dibuat terutama berdasarkan pemeriksaan neurologis

pasien dan tambahan menggunakan pemeriksaan radiologi seperti *computed tomography* (CT) atau *magnetic resonance imaging* (MRI). *Glasgow Coma Scale* (GCS) menilai tingkat keparahan trauma kapitis atas dasar perilaku kognitif. Skor total 13-15 mengacu pada cedera kepala ringan, 9 –12 untuk cedera kepala sedang, dan 3-8 untuk cedera kepala berat (Adrian et al, 2016).

Biomarker dari cedera otak dapat dideteksi dalam cairan serebrospinal (CSF) dan dalam darah langsung setelah trauma. Biomarker dapat digunakan untuk mengkonfirmasi atau menyingkirkan cedera otak setelah trauma kepala. Hal ini dapat membantu seseorang untuk menghindari perilaku beresiko yang dapat menyebabkan cedera otak baru. Protein S100 adalah salah satu biomarker yang dapat dideteksi pada pasien cedera otak (Adrian et al, 2016). Protein S100 adalah protein pengikat kalsium asam, paling banyak ditemukan di otak (sel glia dan sel Schwann) dalam bentuk S100B (95%) dan S100A (5%). Setelah kerusakan jaringan otak, peningkatan konsentrasi S100B dapat diukur dalam serum darah perifer (Raabe et al, 1998). Kadar S100 yang tinggi berkorelasi dengan mortalitas dan prognosis yang tidak menguntungkan. Hal ini dapat membantu mengevaluasi pasien dengan resiko tinggi mengalami cedera sekunder, penentuan pemeriksaan radiologi berulang, dan monitoring yang ketat (Mercier et al, 2013; Galhom et al, 2013).



Oleh karena itu, tingginya morbiditas dan mortalitas yang disebabkan oleh cedera otak dan adanya biomarker protein S100 yang berkorelasi dengan mortalitas dan prognosis buruk pada penyakit ini menyebabkan peneliti tertarik untuk mengetahui hubungan serum S100 dengan prognosis pasien trauma kapitis di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar.

## **I.2. Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian latar belakang masalah tersebut di atas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut :

1. Bagaimana karakteristik cedera otak di RS Wahidin Sudirohusodo di Makassar
2. Bagaimana kadar serum S100 pada pasien cedera otak di RS Wahidin Sudirohusodo di Makassar
3. Bagaimana hubungan serum S100 dengan prognosis pasien cedera otak di RS Wahidin Sudirohusodo di Makassar

## **I.3. Tujuan Penelitian**

### **I.3.1. Tujuan Umum:**

1. Diketuainya jumlah kasus cedera otak di RS Wahidin Sudirohusodo di Makassar
2. Diketuainya kadar serum S100 pada pasien cedera otak di RS Wahidin Sudirohusodo di Makassar
3. Diketuainya hubungan serum S100 dengan prognosis pasien cedera otak di RS Wahidin Sudirohusodo di Makassar

### **I.3.2. Tujuan Khusus :**

1. Untuk mengetahui kadar serum S100 pada pasien cedera otak
2. Untuk mengetahui prognosis pasien cedera otak

## **I.4. Manfaat Penelitian**

### **I.4.1. Kegunaan Teoritis:**

Penelitian bermanfaat dalam menambah khasanah pengetahuan mengenai hubungan hubungan serum S100 dengan prognosis pasien cedera otak.

### **I.4.2. Kegunaan Praktis:**

Kegunaan praktis adalah untuk mengetahui apakah serum S100 dapat mengkonfirmasi atau menyingkirkan cedera otak setelah trauma kapitis dan berpengaruh terhadap prognosis buruk cedera otak.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **II.1. Cedera Otak**

##### **II.1.1 Definisi**

Cedera otak adalah trauma mekanik terhadap kepala yang mempengaruhi fungsi normal otak baik secara langsung ataupun tidak langsung yang menyebabkan gangguan fungsi neurologi yaitu gangguan fisik, kognitif, fungsi psikososial baik temporer maupun permanen (PERDOSSI, 2006)

##### **II.1.2 Epidemiologi**

Insiden cedera otak di negara-negara berkembang adalah 200/100.000 populasi per tahun (Bondanelli et al, 2005). Statistik *Centers for Disease Control and Prevention* menunjukkan bahwa insiden keseluruhan cedera otak di Amerika Serikat adalah 577 kasus dalam 100.000 (total 1,7 juta kasus per tahun), dengan angka kematian adalah 17,6 dalam 100.000 orang (Faul et al, 2010). Penelitian baru-baru ini melaporkan bahwa insiden keseluruhan cedera otak adalah 262 kasus dalam 100.000 penduduk, dengan angka kematian adalah 10,5 dalam 100.000 orang di Eropa (Peeters et al, 2015).

Prevalensi cedera otak di Indonesia adalah 8,2%, dengan prevalensi tertinggi ditemukan di Sulawesi Selatan (12,8%) dan terendah di Jambi (4,5%). Perbandingan hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2007 dengan Riskesdas 2013, menunjukkan kecenderungan peningkatan prevalensi cedera kepala dari 7,5% menjadi 8,2% (Badan Penelitian dan Pengembangan Kemenkes, 2013).

Insiden tertinggi penderita cedera otak ditemukan pada kelompok umur 15-24 tahun atau 75 tahun lebih, sedangkan pada anak insiden puncaknya pada

usia kurang dari 5 tahun. Angka insiden untuk pria dua kali lebih sering dibanding wanita dengan ratio tertinggi pada remaja dan dewasa muda, dan range dari 1,2:1 sampai 4,4:1 dalam populasi yang berbeda (Bondanelli et al, 2005).

### **II.1.3. Klasifikasi:**

Berdasarkan *Advanced Traumatic Life Support* (ATLS, 2014) cedera otak diklasifikasikan dalam berbagai aspek. Secara praktis dikenal 3 deskripsi klasifikasi, yaitu berdasarkan; mekanisme, beratnya cedera, dan morfologi.

#### **a. Mekanisme Cedera Otak**

Dengan mekanisme fisiologis pada cedera otak akan dapat memperkirakan dampak pada cedera otak primer. Komponen utama diantaranya kekuatan cedera (kontak atau gaya), jenis cedera (rotasional, translational, atau angular), dan besar serta lamanya dampak tersebut berlangsung. Kekuatan kontak terjadi ketika kepala bergerak setelah suatu gaya, sedangkan gaya inersia terjadi pada percepatan atau perlambatan kepala, sehingga gerak diferensial otak relatif terhadap tengkorak. Meskipun satu proses mungkin mendominasi, sebagian besar pasien dengan cedera kepala mengalami kombinasi dari mekanisme ini.

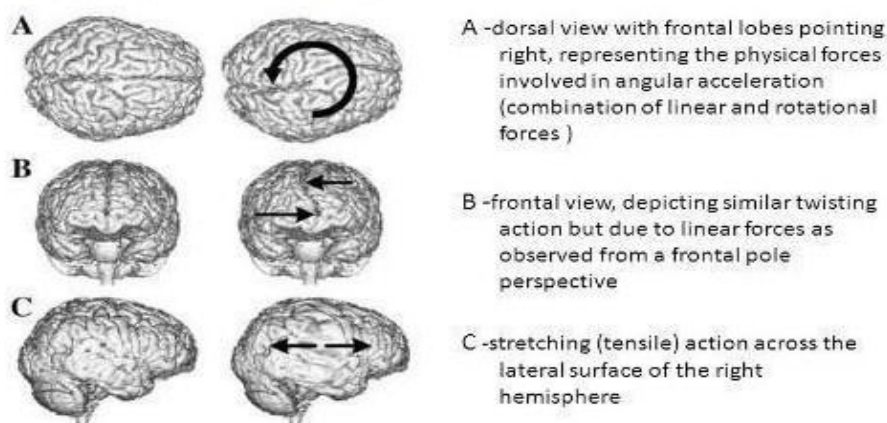
Mekanisme fisiologis yang menyebabkan cedera otak (Goldsmith, 1966); benturan kepala dengan benda padat pada kecepatan yang cukup, beban impulsif memproduksi gerak tiba-tiba kepala tanpa kontak fisik yang signifikan, dan statis beban kompresi statis atau kuasi kepala dengan kekuatan bertahap.

Kekuatan kontak biasanya mengakibatkan cedera fokal seperti memar dan patah tulang tengkorak. kekuatan inersia terutama translasi mengakibatkan cedera fokal, seperti kontusio dan *Subdural Hematoma* (SDH), sedangkan cedera rotasi akselerasi dan deselerasi lebih cenderung mengakibatkan cedera difus mulai dari gegar otak hingga *Diffuse Axonal Injury* (DAI). Cedera rotasi secara khusus menyebabkan cedera pada permukaan kortikal dan struktur otak bagian dalam (Youmans, 2011).

Percepatan sudut merupakan kombinasi dari percepatan translasi dan rotasi, merupakan bentuk yang paling umum dari cedera inersia. Karena sifat biomekanis kepala dan leher, cedera kepala sering mengakibatkan defleksi kepala dan leher bagian tengah atau tulang belakang leher bagian bawah (sebagai pusat pergerakan).

### Diffuse injury - Acceleration/Deceleration

Bigler, E.D. (2000) The Lesion(s) in Traumatic Brain Injury: Implication for Clinical Neuropsychology. CCN Meeting, Sydney.



Gambar 1. *Diffuse Injury* - Akselerasi dan Deselerasi (Bigler, 2000)

Cedera lainnya merupakan trauma penetrasi atau luka tembak yang mengakibatkan perlukaan langsung organ intrakranial, yang pasti membutuhkan intervensi pembedahan.

#### **b. Beratnya Cedera Otak**

Terlepas dari mekanisme cedera otak, pasien diklasifikasikan secara klinis sesuai dengan tingkat kesadaran dan distribusi anatomi luka. Kondisi klinis dan tingkat kesadaran setelah cedera kepala dinilai menggunakan *Glasgow Coma Scale* (GCS), merupakan skala universal untuk mengelompokkan cedera kepala dan faktor patologis yang menyebabkan penurunan kesadaran. *Glasgow Coma Scale* (GCS) dikembangkan oleh Teasdale and Jennett pada 1974 dan saat ini digunakan secara umum dalam deskripsi beratnya penderita cedera otak (Teasdale, 1974). Penderita yang mampu membuka kedua matanya secara spontan, mematuhi perintah, dan berorientasi mempunyai nilai GCS total sebesar 15, sementara pada penderita yang keseluruhan otot ekstremitasnya flaksid dan tidak membuka mata ataupun tidak bersuara maka nilai GCS-nya minimal atau sama dengan 3. Nilai GCS sama atau kurang dari 8 didefinisikan sebagai koma atau cedera otak berat.

Berdasarkan nilai GCS, maka penderita cedera otak dengan nilai GCS 9-13 dikategorikan sebagai cedera otak sedang, dan penderita dengan nilai GCS 14-15 dikategorikan sebagai cedera otak ringan. Menurut *Brain Injury Association of Michigan* (2005), klasifikasi keparahan dari cedera kepala yaitu:



Tabel 1. Klasifikasi Keparahan Cedera Kepala (*Brain Injury Association of Michigan* (2005))

**Cedera Otak Ringan**

Kehilangan kesadaran < 20 menit

Amnesia post traumatic < 24 jam

GCS 13 -15

**Cedera Otak Sedang**

Kehilangan kesadaran  $\geq$  20 menit dan  $\leq$  36 jam

Amnesia post traumatic  $\geq$  24 jam dan  $\leq$  7 hari

GCS 9-12

**Cedera Otak Berat**

Kehilangan kesadaran > 36 jam

Amnesia post traumatic > 7 hari

GCS 3-8

---

**c. Morfologi Cedera Otak**

Luka pada kulit dan tulang dapat menunjukkan lokasi atau area terjadinya trauma (Sastrodiningrat, 2009). Cedera yang tampak pada kepala bagian luar terdiri dari dua, yaitu secara garis besar adalah trauma kepala tertutup dan terbuka. Trauma kepala tertutup merupakan fragmen-fragmen tengkorak yang masih intak atau utuh pada kepala setelah luka. *The Brain and Spinal Cord Organization* 2009, mengatakan trauma kepala tertutup adalah apabila suatu pukulan yang kuat pada kepala secara tiba-tiba sehingga menyebabkan jaringan otak menekan tengkorak. Trauma kepala terbuka adalah yaitu luka tampak luka telah menembus sampai kepada dura mater. (Anderson, Heitger, and Macleod, 2006). Secara morfologi cedera kepala data dibagi atas: (Pascual *et al*, 2008)

## 1. Vulnus Laceratum Kulit Kepala

Vulnus laceratum adalah luka robek yang disebabkan oleh benda tumpul atau runcing. Vulnus laceratum terjadi apabila terdapat kerusakan seluruh tebal kulit dan jaringan bawah kulit. Vulnus laceratum pada kulit kepala sering di dapatkan pada pasien cedera otak.

Kulit kepala terdiri dari lima lapisan yang disingkat dengan akronim SCALP yaitu *skin, connective tissue, apponeurosis galea, loose connective tissue* dan *percranium*. Diantara galea aponeurosis dan periosteum terdapat jaringan ikat longgar yang memungkinkan kulit bergerak terhadap tulang. Pada fraktur tulang kepala sering terjadi robekan pada lapisan ini.

## 2. Fraktur Kranium

Fraktur cranium diklasifikasikan berdasarkan lokasi anatomisnya dibedakan menjadi fraktur calvaria dan fraktur basis cranii.

### 2.1. Fraktur calvaria

Fraktur tulang calvaria berdasarkan pada garis fraktur dibagi menjadi:

#### a. Fraktur Linier

Fraktur linier merupakan fraktur dengan bentuk garis tunggal atau stellata pada tulang calvaria yang mengenai seluruh ketebalan tulang calvaria.

#### b. Fraktur Diastasis

Fraktur diastasis adalah jenis fraktur yang terjadi pada sutura tulang calvaria yang menyebabkan pelebaran sutura-

sutura. Jenis fraktur ini terjadi pada bayi dan balita karena sutura-sutura belum menyatu dengan erat.

c. Fraktur kominutif

Fraktur kominutif adalah jenis fraktur tulang calvaria yang memiliki lebih dari satu fragmen dalam satu area fraktur.

d. Fraktur impresi

Fraktur impresi tulang calvaria terjadi akibat benturan dengan tenaga besar yang langsung mengenai tulang calvaria. Fraktur impresi pada tulang calvaria dapat menyebabkan penekanan atau laserasi pada duramater dan jaringan otak, fraktur impresi dianggap bermakna terjadi jika tabula eksterna segmen tulang yang impresi masuk hingga berada di bawah tabula interna segmen tulang yang sehat.

2.2. Fraktur basis cranii

Fraktur basis cranii adalah suatu fraktur linier yang terjadi pada dasar tulang tengkorak. Fraktur ini seringkali disertai dengan robekan pada duramater yang melekat erat pada dasar tengkorak. Gejala yang tampak tergantung pada letak frakturnya:

a. Fraktur Fossa Anterior

Darah keluar beserta *likuor serebrospinal* dari hidung atau kedua mata dikelilingi "biru" (*Raccoon's eyes* atau *Brill hematoma*), rusaknya *Nervus Olfactorius* sehingga terjadi *hyposmia* sampai *anosmia*.

b. Fraktur Fossa Media

Darah keluar beserta *likuor serebrospinal* dari telinga. Fraktur tersebut memecahkan arteri *carotis interna* yang berjalan di dalam *sinus cavernosus* sehingga terjadi hibungan antara darah arteri dan darah vena (*A-V shunt*).

c. Fraktur Fossa Posterior

Tampak warna kebiru-biruan di atas mastoid. Getaran fraktur dapat melintasi foramen magnum dan merusak medulla oblongata sehingga dapat mengancam nyawa. (Ngoerah, 1991).

3. Perdarahan Epidural

Hematoma *epidural* terletak diluar *dura* tetapi di dalam rongga tengkorak dan gambarannya berbentuk *bikonveks* atau menyerupai lensa cembung. Biasanya terletak di area temporal atau temporoparietal yang disebabkan oleh robeknya arteri *meningeal media* akibat fraktur tulang tengkorak. (Sjamsuhidajat, 2010).

4. Perdarahan Subdural

Perdarahan *subdural* lebih sering terjadi perdarahan *epidural*. Robeknya vena-vena kecil di permukaan *korteks cerebri* merupakan penyebab dari perdarahan *subdural*. Perdarahan ini biasanya menutupi seluruh permukaan hemisfer otak, dan kerusakan otak lebih berat dan prognosisnya jauh lebih buruk bila dibandingkan dengan perdarahan *epidural*. (Sjamsuhidajat, 2010).

5. Luka memar (kontusio) dan perdarahan intraseluler

Luka memar pada kulit terjadi apabila kerusakan jaringan subkutan dimana pembuluh darah (kapiler) pecah sehingga darah meresap ke

jaringan sekitarnya, kulit tidak rusak, menjadi bengkak dan berwarna merah kebiruan. Luka memar pada otak terjadi apabila otak menekan pembuluh darah kapiler pecah. Biasanya terjadi pada tepi otak seperti pada frontal, temporal dan oksipital. Kontusio yang besar dapat terlihat di CT-Scan atau MRI (*Magnetic Resonance Imaging*). Pada kontusio dapat terlihat suatu daerah yang mengalami pembengkakan yang disebut edema. Jika pembengkakan cukup besar dapat menimbulkan penekanan hingga dapat mengubah tingkat kesadaran (Corrigan, 2004).

#### 6. *Commotio cerebri*

*Commotio cerebri* atau geger otak merupakan keadaan pingsan yang berlangsung kurang dari 10 menit setelah trauma kepala, yang tidak disertai kerusakan jaringan otak. Pasien mungkin akan mengeluh nyeri kepala, vertigo, mungkin muntah dan pucat (Sjamsuhidajat, 2010).

### **II.1.4. Patofisiologi**

Pada cedera otak, kerusakan otak dapat terjadi dalam dua tahap yaitu cedera primer dan cedera sekunder. Pada cedera otak, dapat timbul suatu lesi yang bisa berupa perdarahan pada permukaan otak yang berbentuk titik-titik besar dan kecil, tanpa kerusakan pada duramater, dan dinamakan lesi kontusio. Lesi kontusio di bawah area benturan disebut lesi kontusio "*coup*", di seberang area benturan tidak terdapat gaya kompresi, sehingga tidak terdapat lesi. Jika terdapat lesi, maka lesi tersebut dinamakan lesi kontusio "*countercoup*". Kepala tidak selalu mengalami akselerasi linear, bahkan akselerasi yang sering dialami oleh kepala akibat trauma kapitis adalah akselerasi rotatorik. Bagaimana caranya terjadi lesi pada akselerasi rotatorik adalah sukar untuk dijelaskan

secara terinci. Tetapi faktanya ialah, bahwa akibat akselerasi linear dan rotatorik terdapat lesi kontusio *coup*, *countercoup* dan *intermediate*. Yang disebut lesi kontusio *intermediate* adalah lesi yang berada di antara lesi kontusio *coup* dan *countercoup* ( Mardjono dan Sidharta, 2008 ).

Cedera primer merupakan hasil dari kerusakan mekanikal langsung yang terjadi pada saat kejadian trauma. Cedera primer dihasilkan oleh tekanan akselerasi dan deselerasi yang merusak kandungan intrakranial oleh karena pergerakan yang tidak seimbang dari tengkorak dan otak. Kekuatan ini menghasilkan cedera primer yang secara langsung mempengaruhi neuron, pembuluh darah dan glia, dan memulai proses sekunder yang menghasilkan perubahan seluler, inflamasi, neurokimia dan metabolik kompleks. Cedera primer bisa berupa lesi fokal atau difus. Kontusio, laserasi dan perdarahan intrakranial adalah contoh dari cedera otak fokal. Di sisi lain, kerusakan aksonal difus dan edema serebral adalah jenis cedera otak difus (Dilmen et al, 2015; Namjoshi et al, 2013).

Cedera sekunder terjadi secara bertahap sebagai akibat dari beberapa faktor seperti hipoksia, hiperkapnia, hipotensi, peningkatan TIK dan hiperglikemia setelah cedera primer (Tabel 2) (Dilmen et al, 2015). Perubahan sekunder ini berkembang dalam beberapa jam hingga minggu setelah cedera primer dan menyebabkan konstelasi peristiwa yang mencakup cedera aksonal, gangguan aliran darah otak, perubahan metabolisme, edema, peningkatan TIK, peningkatan permeabilitas sawar darah otak, masuknya kalsium, peningkatan stres oksidatif, kerusakan radikal bebas, rangsangan neurotransmitter eksitasi, peradangan dan kematian sel (Namjoshi et al, 2013).

Tabel 2. Penyebab cedera otak sekunder (Dilmen et al, 2015)

<b>Systemic</b>	<b>Intracranial</b>
Hypoxia	Increased intracranial pressure
Hypotension	Hematoma
Anaemia	Convulsion
Hypo/hypercarbia	Infection
Fever	Vasospasm
Hypo/hyperglycaemia	
Hyponatremia	

Tahap pertama cedera otak ditandai oleh kerusakan jaringan yang disebabkan langsung oleh trauma dan kerusakan pada aliran darah otak dan metabolisme otak. Selama periode ini, terjadi akumulasi asam laktat karena glikolisis anaerobik, meningkatkan permeabilitas membran dan menyebabkan munculnya edema. Ketika glikolisis anaerobik tidak dapat memberikan energi yang cukup dan mengurangi simpanan ATP yang ada, terjadi kerusakan *ATP-dependent ion pumps*. Pada tahap kedua dari kaskade patofisiologis ini, aktivasi membran terminal terjadi dengan pelepasan berlebihan neurotransmitter eksitasi seperti glutamat dan aspartat, N-metil-D aspartat, *voltage-dependent sodium* dan aktivasi saluran kalsium. Masuknya natrium dan kalsium ke dalam sel terus menerus menyebabkan proses intraseluler yang menyebabkan kematian sel. Kalsium intraseluler mengaktifkan lipid peroksidase, protease dan fosfolipase yang meningkatkan konsentrasi intraseluler dari asam lemak bebas dan radikal bebas. Selain itu, aktivasi zat seperti translocases dan endonuklease mengarahkan nekrosis atau apoptosis dengan merusak membran sel dan DNA (Dilmen et al, 2015).



## II.1.5. Diagnosis

### a. Manifestasi klinis

Pada fase akut, pasien mungkin mengalami koma atau kebingungan. Jenis dan mekanisme cedera perlu dievaluasi untuk menentukan prognosis. Pasien yang mengalami trauma kapitis akibat serangan atau dipukul dengan objek yang jatuh lebih buruk daripada pasien yang mengalami akselerasi/deselerasi, mungkin karena melibatkan kerusakan aksonal yang lebih besar. Adanya trauma sebelumnya, terutama episode konkusi dapat menunjukkan potensi untuk outcome jangka panjang. Riwayat penggunaan alkohol atau narkoba dapat meningkatkan resiko perdarahan intracranial dan mengaburkan penilaian status mental (Osmon, 2018).

Pemeriksaan GCS merupakan pemeriksaan utama untuk penilaian neurologis cepat pada trauma kapitis akut. Skor GCS awal dan skor pasca resusitasi telah berkorelasi secara signifikan terhadap outcome 1 tahun setelah trauma kapitis berat. GCS merupakan sistem skoring yang didasari pada tiga pengukuran, yaitu: pembukaan mata, respon motorik, dan respon verbal. Skor dari masing-masing komponen dijumlahkan dan memberikan total nilai GCS. Nilai terendah adalah 3 sedangkan nilai tertinggi adalah 15. GCS bisa digunakan untuk mengkategorikan pasien menjadi (Osmon, 2018; NICE, 2018):

1. GCS < 9: pasien koma dan cedera otak berat
2. GCS 9 – 12: cedera otak sedang
3. GCS > 12: cedera otak ringan

Setelah penentuan skor GCS, pemeriksaan dilakukan terhadap tanda-tanda trauma eksternal. Memar atau perdarahan di kepala dan kulit kepala dan darah di liang telinga atau di belakang membran timpani mungkin

merupakan petunjuk untuk cedera otak tersembunyi. Selain itu, dilakukan pemeriksaan tulang belakang servikal dan cedera sistemik lainnya. Anosmia sering terjadi dan mungkin disebabkan oleh kerusakan nervus olfaktorius di lamina cribriform. Pupil dilatasi unilateral dengan atau tanpa bukti paralisis nervus kranialis III, seperti ptosis atau gangguan motilitas ocular, dapat mengindikasikan adanya herniasi. Palsi nervus kranialis VI dapat mengindikasikan peningkatan TIK. Palsi nervus kranialis VII dapat mengindikasikan fraktur tulang temporal. Disfagia meningkatkan resiko aspirasi dan nutrisi yang tidak adekuat. Temuan motorik fokal mungkin merupakan manifestasi dari kontusio lokal atau awal dari sindrom herniasi (Oslo, 2018).

b. Pemeriksaan radiologi

1. X-Ray Tengkorak

Peralatan diagnostik yang digunakan untuk mendeteksi fraktur dari dasar tengkorak atau rongga tengkorak. *CT scan* lebih dipilih bila dicurigai terjadi fraktur karena *CT scan* bisa mengidentifikasi fraktur dan adanya kontusio atau perdarahan. *X-Ray* tengkorak dapat digunakan bila *CT scan* tidak ada ( *State of Colorado Department of Labor and Employment, 2006*).

2. CT Scan

Pada cedera otak, pemeriksaan radiologi seringkali dibutuhkan. CT scan adalah pemeriksaan radiologi pilihan karena sensitivitasnya yang tinggi terhadap darah. Namun pada cedera otak ringan, ada kasus di mana pemeriksaan radiologi tidak diperlukan. “*Canadian CT Head Rule*” (Tabel 3) sebelumnya telah menyediakan sarana untuk menentukan

kebutuhan CT scan kepala pada kasus cedera otak ringan. Jika ada tanda atau gejala yang muncul dari daftar tersebut, maka dianjurkan untuk melakukan pemeriksaan CT scan. Jika ditemukan perdarahan pada CT scan atau terdapat perubahan status mental, pemeriksaan ulang dibenarkan umumnya dalam waktu 6 jam dari pemeriksaan awal untuk menentukan apakah terdapat perburukan lesi yang terjadi (Janich et al, 2016).

Tabel 3. *Canadian CT Head Rules*-Jika ada karakteristik berikut, dianjurkan pemeriksaan CT scan kepala (Janich et al, 2016)

High Risk	GCS <15 after 2 hours from the time of injury
	Suspected open or depressed skull fracture
	Sign of basal skull fracture
	2 or more episodes of vomiting
	Patient is 65 years old or older
Medium risk	Amnesia of more than 30 minutes prior to impact
	Dangerous mechanism (Pedestrian struck by motor vehicle, Ejection from motor vehicle, fall from >3 feet or five stairs)

Seperti yang telah dijelaskan sebelumnya, CT scan tetap menjadi pemeriksaan vital untuk mengevaluasi pasien dengan cedera otak akut, karena dapat dengan cepat memberikan informasi penting yang berdampak langsung pada tatalaksana pasien cedera otak akut. CT scan dapat memperlihatkan hematoma, *midline shift*, kompresi ventrikel,

hidrosefalus, dan fraktur depresi yang memerlukan intervensi bedah. CT scan memungkinkan triase pasien yang membutuhkan intervensi bedah dibandingkan perawatan konservatif (Anzai & Minoshima, 2011).

### 3. *Magnetic Resonance Imaging* (MRI)

MRI lebih unggul daripada CT scan dalam hal sensitivitas untuk mendeteksi kelainan yang tidak terdeteksi pada CT scan seperti microbleeding dan mengatasi cedera pada fossa posterior batang otak. MRI diindikasikan untuk pasien dengan gejala neurologis yang tidak dapat dijelaskan oleh CT scan atau pasien cedera otak ringan dengan gejala persisten. Jika ditemukan hasil CT scan normal, namun ada perbedaan antara temuan pemeriksaan radiologis dan gejala klinis, maka sebaiknya dipertimbangkan untuk melakukan pemeriksaan MRI otak untuk penilaian trauma kapitis yang akurat. Protokol MRI yang khas untuk cedera otak termasuk *T1-weighted sagittal images*, *coronal fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) images*, *T2-weighted axial images*, dan *diffusion-weighted images*. Pemeriksaan MRI dengan kontras tidak diperlukan untuk penilaian cedera otak (Anzai & Minoshima, 2011).

#### **II.1.6. Penatalaksanaan**

Penatalaksanaan pada pasien cedera otak dibagi menjadi beberapa kelompok:

##### a. Berdasarkan kondisi kesadaran pasien

##### 1. Kesadaran baik

Pada pasien ini, biasanya tidak ada riwayat penurunan kesadaran sama sekali, tidak ada defisit neurologik, dan tidak ada muntah. Tindakan hanya perawatan luka. Pemeriksaan radiologik hanya atas indikasi.

Umumnya pasien ini boleh pulang dengan nasihat dan keluarga diminta mengobservasi kesadaran. Bila dicurigai kesadaran menurun saat diobservasi, misalnya terlihat seperti mengantuk dan sulit dibangunkan, pasien harus segera dibawa kembali ke rumah sakit (PERDOSSI, 2006; Soertidewi, 2012).

## 2. Kesadaran menurun

Pada cedera otak ringan, dilakukan pemeriksaan fisik, perawatan luka, foto kepala, istirahat baring dengan mobilisasi bertahap sesuai dengan kondisi pasien disertai terapi simptomatis. Observasi minimal 24 jam di rumah sakit untuk menilai kemungkinan hematoma intrakranial, misalnya riwayat lucid interval, nyeri kepala, muntah-muntah, kesadaran menurun, dan gejala-gejala lateralisasi (pupil anisokor, refleksi patologis positif). Jika dicurigai ada hematoma, dilakukan CT scan. Pasien cedera otak ringan tidak perlu dirawat jika orientasi (waktu dan tempat) baik, tidak ada gejala neurologis fokal, tidak ada muntah atau sakit kepala, dan tidak ada fraktur tulang kepala (PERDOSSI, 2006; Soertidewi, 2012).

Pasien cedera otak sedang dapat mengalami gangguan kardiopulmonal. Tatalaksana yang dilakukan pada pasien ini meliputi (PERDOSSI, 2006; Soertidewi, 2012):

- a. Periksa dan atasi gangguan jalan napas (*Airway*), pernapasan (*Breathing*), dan sirkulasi (*Circulation*)
- b. Pemeriksaan tingkat kesadaran, pupil, tanda serebral fokal, dan cedera organ lain. Jika dicurigai fraktur tulang servikal dan atau tulang ekstremitas, lakukan fiksasi leher dengan pemasangan kerah leher dan atau fiksasi tulang ekstremitas terkait
- c. Foto kepala, dan bila perlu foto bagian tubuh lainnya

- d. CT scan otak bila dicurigai ada hematoma intrakranial
- e. Observasi fungsi vital, kesadaran, pupil, dan defisit serebral fokal lainnya

Pasien dalam kategori cedera otak berat biasanya disertai cedera multipel. Bila didapatkan fraktur servikal, segera pasang kerah fiksasi leher, bila ada luka terbuka dan ada perdarahan, dihentikan dengan balut tekan untuk pertolongan pertama. Tindakan sama dengan trauma kapitis sedang dengan pengawasan lebih ketat dan dirawat di *intensive care unit* (ICU) (PERDOSSI, 2006; Soertidewi, 2012).

### 3. Tindakan

#### a. Terapi non-operatif

Terapi non-operatif pada pasien cedera otak ditujukan untuk (PERDOSSI, 2006; Soertidewi, 2012):

1. Mengontrol fisiologi dan substrat sel otak serta mencegah kemungkinan terjadinya peningkatan TIK
2. Mencegah dan mengobati edema otak (cara hiperosmolar, diuretik)
3. Minimalisasi kerusakan sekunder
4. Mengobati simptom akibat cedera otak
5. Mencegah dan mengobati komplikasi trauma otak, misal kejang, infeksi (anti-konvulsan dan antibiotik)

#### 4. Terapi operatif

Terapi operatif terutama diindikasikan untuk kasus (PERDOSSI, 2006; Soertidewi, 2012):

1. Cedera otak tertutup: Fraktur impresi (*depressed fracture*), perdarahan epidural (hematoma epidural/EDH) dengan volume perdarahan lebih dari 30mL/44mL dan/atau *midline shift* lebih dari 3 mm serta ada perburukan

kondisi pasien, perdarahan subdural (hematoma subdural/SDH) dengan mendorong garis tengah lebih dari 3 mm atau kompresi/obliterasi sisterna basalis, dan perdarahan intraserebral besar yang menyebabkan progresivitas kelainan neurologik atau herniasi

2. Pada cedera otak terbuka: Perlukaan cedera otak dengan ditemukannya luka kulit, fraktur multipel, dura yang robek disertai laserasi otak, liquorrheayang tidak berhenti lebih dari 14 hari, pneumoencephali, corpus alienum, dan luka tembak.

## 5. Saat kejadian

### a. Tatalaksana pre-hospital

Fase pre-hospital tampaknya menjadi fase paling kritis untuk mencegah cedera otak sekunder setelah cedera otak. Strategi yang harus dilakukan diantaranya: segera evaluasi jalan napas dan pernapasan, restorasi dan pemeliharaan stabilitas hemodinamik yang cepat, menyediakan lingkungan yang optimal untuk TIK, tatalaksana yang memadai dan tepat terkait cedera, dan transportasi pasien ke rumah sakit multidisipliner yang tepat (Dash, 2008).

### b. Instalasi Gawat Darurat

Resusitasi dengan tindakan A = *Airway*, B = *Breathing* dan C = *Circulation*. Jalan napas dibebaskan dari lidah yang turun ke belakang dengan posisi kepala ekstensi. Jika perlu dipasang pipa orofaring atau pipa endotrakheal. Bersihkan sisa muntahan, darah, lendir atau gigi palsu. Jika muntah, pasien dibaringkan miring. Isi lambung dikosongkan melalui pipa nasogastrik untuk menghindari aspirasi muntahan. Gangguan pernapasan dapat disebabkan oleh kelainan sentral atau perifer. Kelainan sentral



disebabkan oleh depresi pernapasan yang ditandai dengan pola pernapasan Cheyne Stokes, hiperventilasi neurogenik sentral, atau ataksik. Kelainan perifer disebabkan oleh aspirasi, trauma dada, edema paru, emboli paru, atau infeksi. Tata laksana: oksigen dosis tinggi, 10-15 liter/menit, intermiten, cari dan atasi faktor penyebab, jika perlu gunakan ventilator. Hipotensi dapat terjadi akibat cedera otak (PERDOSSI, 2006; Soertidewi, 2012).

Hipotensi dengan tekanan darah sistolik <90 mm Hg yang terjadi hanya satu kali saja sudah dapat meningkatkan risiko kematian dan kecacatan. Hipotensi kebanyakan terjadi akibat faktor ekstrakranial, berupa hipovolemia karena perdarahan luar atau ruptur alat dalam, trauma dada disertai tamponade jantung/pneumotoraks, atau syok septik. Tatalaksananya dengan cara menghentikan sumber perdarahan, perbaikan fungsi jantung, mengganti darah yang hilang, atau sementara dengan cairan isotonik NaCl 0,9% (PERDOSSI, 2006; Soertidewi, 2012).

c. Perawatan di ruang rawat

Perawatan di ruang rawat inap meliputi pemeriksaan fisik, radiologi, dan pemeriksaan laboratorium. Manajemen TIK yang tinggi dilakukan dengan mengatur posisi tidur, bagian kepala ditinggikan 20-30 derajat dengan kepala dan dada pada satu bidang. Selain itu, dilakukan terapi diuretik dengan diuretik osmotik (manitol 20%) dengan dosis 0,5-1g/kgBB, diberikan dalam 30 menit. Untuk mencegah rebound, pemberian diulang setelah 6 jam dengan dosis 0,25-0,5/kgBB dalam 30 menit. Pemantauan nutrisi dan neurorehabilitasi juga harus dilakukan. Penggunaan steroid masih kontroversial dan masih dalam penelitian (PERDOSSI, 2006; Soertidewi, 2012).

### **II.1.7. Prognosis**

Menetapkan prognosis pada cedera otak merupakan hal yang sulit, seperti dalam pepatah Hippokrates 'Tidak ada cedera otak yang terlalu parah untuk putus asa, atau terlalu sepele untuk diabaikan' (Steyerberg et al, 2008). Di sisi lain, dokter yang merawat pasien sering membuat keputusan terapeutik berdasarkan penilaian mereka tentang prognosis, 80% dokter percaya bahwa penilaian prognosis yang akurat adalah penting ketika membuat keputusan tentang penggunaan metode pengobatan tertentu, seperti hiperventilasi, barbiturat, atau manitol. Penilaian prognosis dapat membantu komunikasi dengan pasien dan keluarga (MRC CRASH, 2007).

Faktor prognostik dibagi menjadi 4 kategori, semuanya terkait dengan outcome cedera otak:

- i. GCS. Skor GCS yang lebih rendah dan skor motorik yang lebih rendah dikaitkan dengan outcome yang lebih buruk. GCS menunjukkan hubungan linear yang jelas dengan mortalitas (MRC CRASH, 2007; Kulesza et al, 2015).
- ii. Jenis kelamin. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa jenis kelamin dikaitkan dengan outcome berbeda, tetapi penelitian tersebut melibatkan sejumlah kecil pasien cedera otak. Outcome pada wanita lebih baik mungkin karena efek neuroprotektif progesterone. Di sisi lain, beberapa penelitian menunjukkan bahwa wanita mungkin memiliki prognosis yang lebih buruk daripada laki-laki (Moppet, 2008; Kulesza et al, 2015).
- iii. Usia. Bertambahnya usia dikaitkan dengan outcome yang lebih buruk. Penulis lain menyatakan hal tersebut terlihat setelah usia 40 tahun, dan terutama di atas 60 tahun (Kulesza et al, 2015).
- iv. CT scan. Klasifikasi yang paling umum digunakan untuk cedera otak adalah klasifikasi Marshal yang diusulkan pada tahun 1991 (Tabel 4). Klasifikasi CT III

dan IV terutama terkait dengan mortalitas, sementara klasifikasi CT I atau II lebih sering dikaitkan dengan outcome yang menguntungkan (Kulesza et al, 2015)

Tabel 4. Klasifikasi CT scan Marshall (Kulesza et al, 2015)

Category	Definition
Diffuse injury I (no visible pathology)	No visible intracranial pathology seen on CT scan.
Diffuse injury II	Cisterns are present with mid-line shift 0–5 mm and/or lesion densities present; no high or mixed density lesion >25 cc may include bone fragments and foreign bodies.
Diffuse injury III (swelling)	Cisterns compressed or absent with mid-line shift 0–5 mm; no high or mixed density lesion >25 mm.
Diffuse injury IV (shift)	Mid-line shift >5 mm; no high or mixed density lesion >25 cc
Evacuated mass lesion	Any lesion surgically evacuated.
– mass lesion	High or mixed density lesion >25 cc; not surgically evacuated

#### v. Glasgow Outcome Scale (GOS)

GOS merupakan skala paling umum digunakan untuk menilai hasil akhir pada cedera kepala. GOS dikelompokkan dalam lima kategori, yaitu: mati, persistent vegetative state, ketidakmampuan yang berat, ketidakmampuan sedang dan kesembuhan yang baik. Penilaian secara tepat diperoleh pada 3, 6, dan 12 bulan setelah cedera kepala. (Mc-Millan, 2013)

Skala pengukuran GOS ini pertama kali ditemukan oleh Jennet dan Bond pada tahun 1975. Prognosis pasca cedera otak yang didasarkan kapabilitas sosial pasien pasca cedera otak dikombinasikan dengan efek mental spesifik dan defisit neurologis. Derajat skala ini mencerminkan suatu kerusakan otak secara umum, dimana juga mampu menilai prognosis pasca koma traumatik ataupun non traumatik. (Wilson, 1988).

Skala penilaian prognosis Glasgow terdiri atas lima kategori: (Jennet, 2004)

1. Pemulihan baik (*good recovery=GR*) diberi nilai 5. Pasien dapat berpartisipasi pada kehidupan sosial, kembali bekerja seperti biasa. Pemeriksaan ini dapat disertai komplikasi neurologis ringan, seperti defisit minor saraf kranial dan kelemahan ekstremitas atau sedikit gangguan pada uji kognitif atau perubahan personal.
2. Ketidakmampuan sedang (*moderate disability=MD, independent but disabled*) diberi nilai 4. Kondisi pasien jelas berbeda sebelum cedera dan mampu menggunakan transportasi umum, tetapi tidak dapat bekerja seperti biasa. Pasien defisit memori, perubahan personal hemiparesis, disfasia, ataksia, epilepsi pasca traumatika, atau defisit mayor saraf kranial. Derajat ketergantungan pasien pada orang lain lebih baik dibandingkan dengan lansia dan kemampuan kebutuhsn personal sehari-hari dapat dikerjakan tetapi mobilitas dan kapasitas berinteraksi dapat dilakukan tanpa asisten.
3. Ketidakmampuan berat (*severe disability=SD, conscious but dependent*) diberi nilai 3. Pasien mutlak bergantung pada orang lain setiap saat (memakai baju, makan, dan lain lain), paralisis spastik, disfasia, disartria, defisit fisik dan mental yang mutlak memerlukan supervsi perawat ataupun keluarga.
4. *Persistent Vegetative State=PVS* diberi nilai 2. Pasien hanya mampu menuruti perintah ringan saja atau bicara sesaat. Pada perawatan sering ditemukan grasping reflex, withdrawal sebagai cerminan menuruti perintah, mengerang, menangis, dan kadang mampu mengatakan tidak sebagai bukti proses kembali berbicara.
5. Meninggal Dunia (*death*) diberi nilai 1.

Interpretasi hasil dari GOS dibagi menjadi dua kategori, baik jika nilai 4-5, dan buruk jika nilai 1-3.

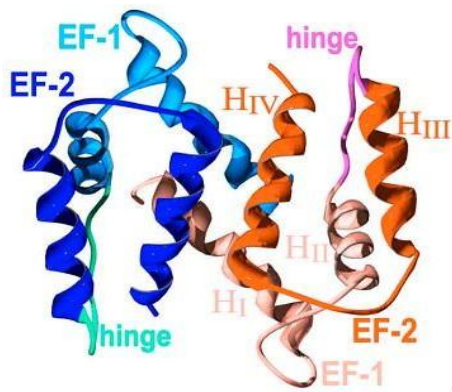
## **II.2. Protein S100**

### **II.2.1. Definisi**

S100 merupakan protein multifungsional dengan berbagai peran dalam proses selular. S100 bekerja dengan perantara ikatan kalsium, walaupun  $Zn^{2+}$  dan  $Cu^{2+}$  juga memiliki peranan dalam aktifitas biologis protein ini. Anggota kelompok protein S100 yang paling banyak dipelajari adalah protein S100B, yang memiliki aktifitas neurotropik (pada konsentrasi fisiologis) atau neurotoksik (pada konsentrasi tinggi). Ekspresi protein ini baik pada serum maupun pada pewarnaan imunohistokimia dijumpai pada berbagai kelainan klinis. Kelompok protein S100 diantaranya adalah S100A1-S100A18, S100B, S100G, S100P, dan S100Z (Sedaghat & Notopulous, 2008).

### **II.2.2. Struktur dan fungsi protein S100**

Kelompok protein S100 memiliki subgrup lengan EF pengikat  $Ca^{2+}$ . Protein ini disebut S100 dikarenakan kelarutannya dalam ammonium sulfat pada pH normal sebesar 100%. Protein ini pertama kali diidentifikasi oleh B. W. Moore pada 1965. S100 merupakan protein asam berukuran kecil, 10-12kDa, dan memiliki dua lengan EF yang terpisah, 4 segmen  $\alpha$ -helix, memiliki central hinge region dengan panjang yang bervariasi dan juga domain N- dan C- terminal. Berbeda dengan gen S100 yang sangat banyak terdapat pada vertebrata, protein ini tidak dijumpai pada invertebrata. Sampai sekarang ini terdapat paling sedikit 25 protein yang telah teridentifikasi sebagai anggota S100 protein family, dimana 21 diantaranya memiliki gen pada kromosom lokus 1q21. Kelompok gen ini dikenal sebagai kompleks diferensiasi epidermal (Sedaghat & Notopulous, 2008; Michetti & Gazzolo, 2002).



Gambar 2. Struktur Dimer dari protein S100. Monomer dari dimer S100A3 masing-masing digambarkan dalam warna merah dan biru. Setiap monomer terdiri dari dua EF-tangan yang dihubungkan oleh daerah engsel (Heizmann et al, 2002)

Kelompok protein S100 merupakan protein multifungsional yang diekspresikan pada banyak jaringan. Interaksi S100 dengan berbagai dengan berbagai protein efektor dalam sel berperan dalam berbagai proses selular seperti kontraksi, motilitas, diferensiasi dan pertumbuhan sel, progresi siklus sel, transkripsi, organisasi struktural membran sel, dinamika kandungan sitoskeleton, proteksi sel terhadap kerusakan sel oksidatif, fosforilasi protein dan sekresi (Santamaria-kisel et al, 2006). Variasi fungsi protein S100 ini nampaknya disebabkan oleh:

1. Diversifikasi yang luas pada anggota protein S100 (25 anggota pada manusia)
2. Perbedaan ikatan metal ion yang berbeda-beda pada setiap protein S100
3. Distribusi ruang pada kompartemen intraselular spesifik atau kompartemen ekstraselular
4. Kemampuan protein S100 untuk membentuk homodimer dan heterodimer nonkovalen, sehingga memungkinkan pertukaran subunit S100

Protein S100 tidak memiliki kapasitas katalis intrinsik. Protein ini secara umum memiliki cara kerja yang mirip dengan calmodulin dan troponin C, yang mengalami perubahan struktur dan memodulasi aktifitas biologis melalui ikatan kalsium (Sedaghat & Notopulous, 2008).

### II.2.3. Metode pengukuran S100

Protein S100 dapat dideteksi dengan berbagai metoda analisa seperti *immunoradiometric assay* (IRMA), *mass spectroscopy*, *western blot*, ELISA

(*enzyme linked immunosorbent assay*), *electrochemiluminescence* dan *polymerase chain reaction* (PCR) kuantitatif, dapat mendeteksi perubahan ekspresi imunohistokimia atau pada serum dengan sensitivitas tinggi, sehingga dapat menjadi alat ukur penting pada diagnosa klinis (Sedaghat & Notopulous, 2008).

S100B (homodimer dari sub unit) memiliki berat molekul sebesar 21 kD dan dikodekan dari lengan panjang kromosom 21 (21q22.3). Waktu paruh dari S100B adalah sekitar 30 menit. Peningkatan kadar serum S100 secara persisten mengindikasikan adanya pelepasan secara terus menerus dari jaringan yang terlibat. S100 dieliminasi melalui ginjal (Sedaghat & Notopulous, 2008).

#### **II.2.4. Protein S100 dan kelainan neurologis**

S100B secara spesifik terdapat dalam jumlah yang besar di otak dan diekspresikan oleh astrosit, oligodendrosit, dan sel schwann. Protein ini diduga berperan sebagai sinyal regulator intraselular dan ekstraselular, yang dapat menghasilkan efek neurotropik dan neurotoksik yang tergantung pada konsentrasinya pada sel neuron. S100 juga mengaktifasi mikroglia, dan mungkin berperan dalam patogenesis kelainan neurodegeneratif. S100B diekspresikan berlebih pada astrositoma dan glioblastoma, Schwannoma dan melanoma. S100B juga dihasilkan oleh jaringan ekstraserebral, terutama sel lemak dan kondrosit, oleh karena itu interpretasi peningkatan kadar serum S100B sebagai marker cedera otak harus dilakukan secara berhati-hati (Sedaghat & Notopulous, 2008).

Sebagaimana GFAP (*glial fibrillary acidic protein*), protein S100B diproduksi oleh astrosit pada CNS, peningkatan ekspresi protein ini menandakan adanya aktifitas astrosit (Steiner et al, 2007). Protein S100B lebih tidak spesifik dibandingkan dengan GFAP, dimana protein ini terdapat pada berbagai jenis sel neural. Sekresi S100B merupakan proses awal respon sel glia terhadap cedera

metabolik (kekurangan oksigen, serum, glukosa). Hubungan antara kondisi stres (cedera otak, gangguan sawar darah otak, iskemik) dan kadar serum S100 nampaknya tergantung glukokortikoid (Sedaghat & Notopulous, 2008).

Terdapat bukti bahwa protein S100B dapat digunakan sebagai penanda biokimia kerusakan sel otak, yang diukur dengan tes darah sederhana. Peningkatan kadar serum protein tersebut diduga untuk memprediksi patologi intrakranial. Konsentrasi S100B berkorelasi dengan baik dengan tingkat kerusakan otak seperti pada pendarahan otak, trauma kapitis, kerusakan vaskular, dan stroke setelah bedah jantung. Studi terbaru juga menunjukkan bahwa peningkatan S100B dalam darah dapat berkorelasi dengan tingkat kerusakan otak setelah pendarahan otak dan cedera otak berat (Heizman et al, 2002).

Berbagai penelitian menunjukkan konsentrasi serum protein S100 merupakan faktor prognostik yang kuat pada orang dewasa dan anak-anak dengan cedera otak, dan ada bukti kuat dari hubungan antara kadar serum protein S100 dan outcome (Salehpoor et al, 2015). Meskipun beberapa penelitian menunjukkan bahwa kadar protein S100B meningkat setelah cedera ekstrakranial tanpa cedera otak, banyak penelitian lain yang memperkenalkan protein S100B sebagai biomarker cedera otak yang sangat sensitif dan spesifik. S100B telah disarankan sebagai alat triase untuk mengidentifikasi pasien yang membutuhkan pemeriksaan radiologi dan sebagai alat diagnostik untuk pengenalan dini pasien dengan cedera jaringan otak dan pemberian obat yang tepat waktu (misalnya benzodiazepin untuk mengurangi risiko sindrom pasca-gegar otak setelah cedera otak ringan). S100B juga telah disarankan sebagai alat prognostik untuk mengidentifikasi pasien berisiko dan untuk memulai kegiatan rehabilitasi sesegera mungkin, terutama untuk pasien yang tidak memerlukan intervensi bedah saraf.



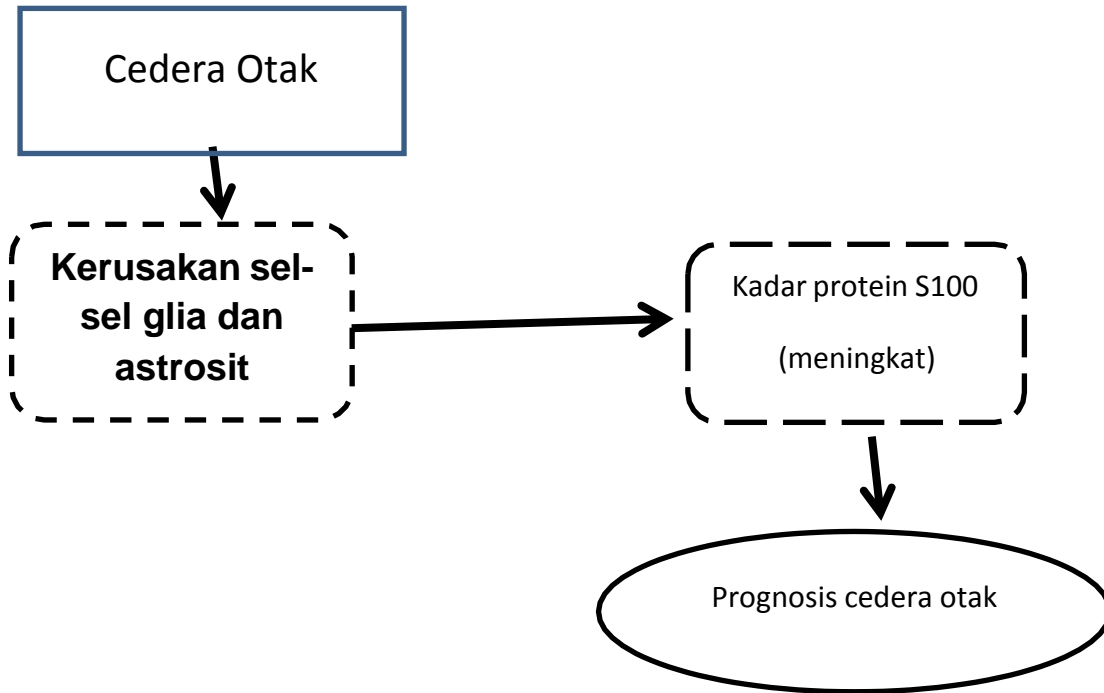
Peningkatan kadar protein S100 berhubungan dengan patologi intrakranial pasca cedera otak (Abbasi et al, 2014).

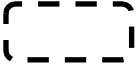
## BAB III KERANGKA PENELITIAN


### III.1 Kerangka Konseptual


1. Cedera otak adalah trauma mekanik terhadap kepala baik secara langsung ataupun tidak langsung yang menyebabkan gangguan fungsi neurologi yaitu gangguan fisik, kognitif, fungsi psikososial baik temporer maupun permanen (PERDOSSI, 2006)
2. Protein S100B merupakan protein spesifik sistem saraf yang ditemukan kadarnya sangat tinggi dalam sel *glial* dan sel *Schwan* dan juga diekspresikan dalam melanosit, adipositas, kondrosit, jaringan lunak dan tulang. Peningkatan kadar protein S100 dalam serum disebabkan oleh aktivasi astrosit dan sel glial, kerusakan astrosit dan sel glial dan kerusakan integritas *Blood Brain Barrier* (BBB). (Danoto, et al., 2013)
3. Protein S100B dapat digunakan sebagai penanda biokimia kerusakan sel otak, yang diukur dengan tes darah sederhana. Peningkatan kadar serum protein tersebut diduga untuk memprediksi patologi intrakranial. Peningkatan S100B dalam darah dapat berkorelasi dengan tingkat kerusakan otak setelah pendarahan otak dan cedera otak berat (Heizmann et al, 2002).
4. Konsentrasi serum protein S100 merupakan faktor prognostik yang kuat pada orang dewasa dan anak-anak dengan cedera otak, dan ada bukti kuat dari hubungan antara kadar serum protein S100 dan outcome (Salehpoor et al, 2015)


Kerangka Konsep:



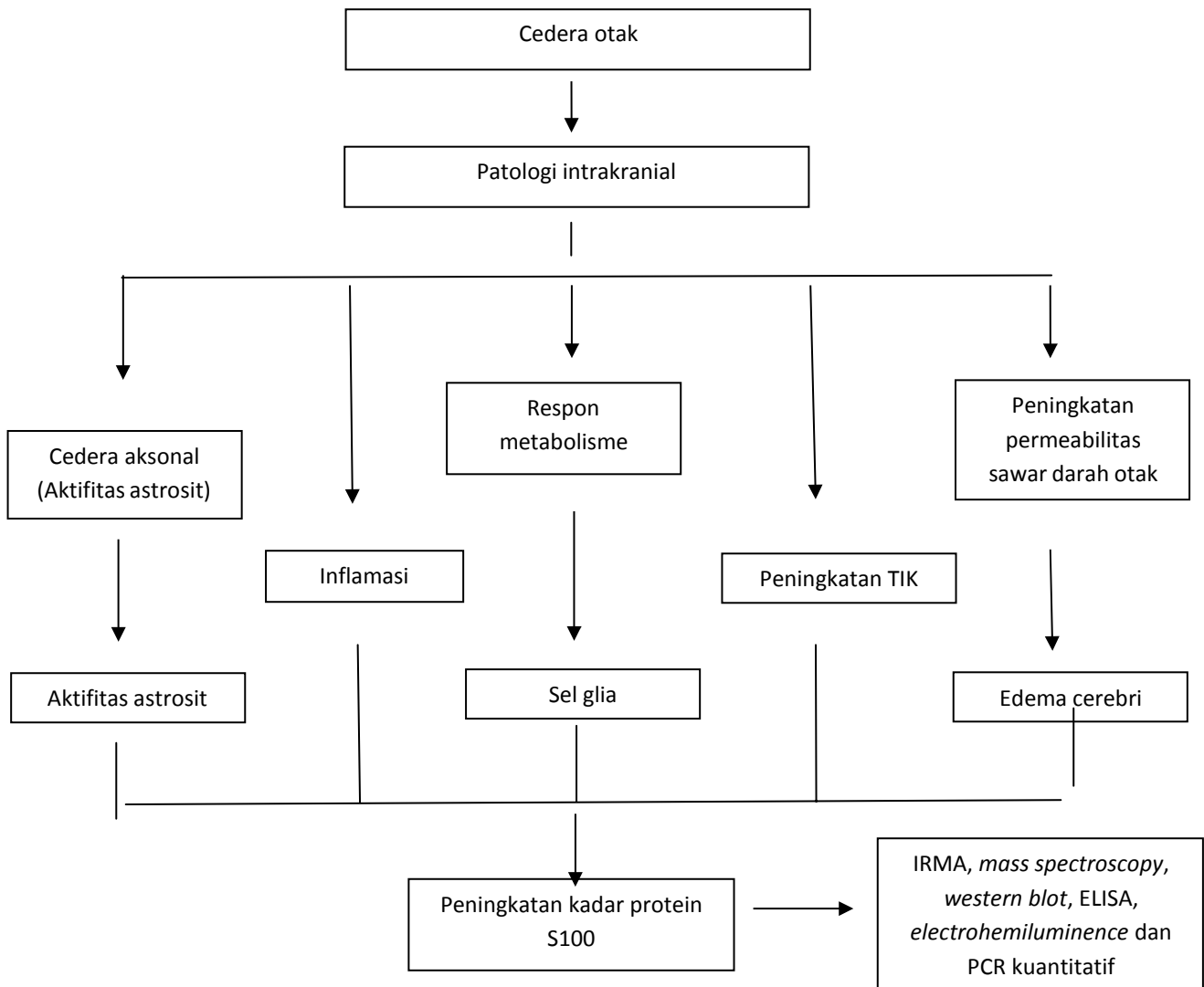
 : Variabel Bebas

 : Variabel Terikat

 : Variabel Kendali

 : Variable Antara

### III.2 Kerangka Teori



### III.3 Hipotesis

Berdasarkan keterangan di atas maka dapat dibuat premis:

Peningkatan kadar protein S100 pada cedera otak memperburuk prognosis cedera otak.