

S100B ditemukan dalam jumlah yang sangat banyak di dalam sel-sel glia pada sistem saraf pusat, terutama di dalam astrosit. Penemuan eksperimental menunjukkan bahwa S100B disekresi dari astroglia dalam beberapa menit setelah aktivasi terjadinya aktivasi dan/gangguan astrositik, dan dilepaskan selama hingga 10 jam. Meskipun pelepasan S100B yang diinduksi oleh cedera dapat meningkat hingga 48 jam pada sel yang dikultur, kadar S100B serum berada pada kadar tertinggi ketika diukur segera setelah terjadinya cedera otak dan akan kembali normal dalam 24 jam pada sejumlah besar kasus (bahkan pada pasien dengan luaran yang buruk) (Kleindiest A *et al*, 2014). Sekresi S100B merupakan proses awal dalam respon sel glia terhadap cedera metabolik (penurunan oksigen dan glukosa). Hubungan antara kondisi stres (trauma otak, gangguan sawar otak, iskemik) kadar S100B serum nampaknya tidak berkaitan dengan glukokortikoid (Sedaghat F *et al*, 2008). Saat ini, masih belum jelas bagaimana protein ini meninggalkan otak yang cedera dan memasuki darah (Dadas A *et al*, 2018). Namun, mekanisme dasar yang menjelaskan mengenai perjalanan S100B melintas sawar darah otak telah ditelusuri dalam sejumlah penelitian. Gangguan fungsional dari sawar darah otak atau adanya pelepasan yang tidak terkait dengan integritas sawar darah otak, serta adanya aliran melalui sistem limfatik, telah diperkirakan sebagai alur yang mungkin dilalui oleh S100B menuju ke darah atau cairan biologis lainnya (Dadas A *et al*, 2018). Mekanisme tersebut diperkuat oleh adanya data eksperimental yang menunjukkan suatu bukti bahwa S100B tidak dapat melintasi sawar darah otak yang intak (Kleindiest A *et al*, 2010).

Integritas sawar darah otak pada pasien dengan cedera otak traumatika akan terganggu akibat adanya produksi *reactive oxygen species* (ROS) dan

stres oksidatif turunannya yang diketahui dapat dihasilkan pada cedera otak traumatik. Produksi ROS pada cedera otak traumatika akan menyebabkan cedera iskemik terhadap endotel sawar darah otak. Selain itu, sawar darah otak juga dapat semakin berat dengan adanya konjugasi superoksida dan nitrik oksida untuk membentuk peroksinitrat, suatu molekul sitotoksik dan proinflamasi. Adanya stimulus inflamasi juga merupakan mediator disfungsi sawar darah otak pada sejumlah lesi intrakranial. Selain itu, astrosit juga diketahui akan memproduksi sinyal inflamasi yang akan menyebabkan eksaserbasi stres oksidatif pada sistem saraf pusat selama terjadinya cedera otak traumatika (Thelin EP *et al*, 2017).

Menurut penelitian yang dilakukan Goyal *et al*, 2012 yang meneliti mengenai bagaimana nilai serum S100b memiliki nilai prognostik sesudah TBI. Ditemukan bahwa puncak serum S100b kami yang memprediksi hasil mendukung studi lain dimana adanya nilai S100b sangat memprediksi hasil dan mortalitas. Regresi logistic multivariate mengkonfirmasi profil S100b dalam memprediksi GOS dan DRS dan ditunjukkan rata-rata dan puncak serum S100b sebagai prediktor mortalitas akut setelah TBI. Jadi, biomarker masa depan dapat dan harus mempertimbangkan serum S100b sebagai biomarker informatif yang potensial. (Goyal, *et al*. 2012). Dijelaskan pula pada penelitian Salehpoor *et al*, 2015 bahwa protein S100, NSE, MBP, NH-F, GFAP, UCH-L1, kadar glukosa darah, LDH serum, kadar natrium, dll memiliki nilai prediksi sesudah TBI dan merupakan alat diagnostic, prognostic dan menentukan terapi yang potensial, alat ukur prognostic utama yang digunakan ialah GOS. (Salehpoor, *et al*. 2012). Hal ini dibuktikan dalam penelitian yang kami lakukan, yakni adanya perbedaan signifikan nilai GOS pada pasien dengan kadar S100B serum yang semakin

meningkat [$P = 0,00$]. Hal ini menunjukkan bahwa semakin meningkat kadar serum S100B maka akan semakin memperburuk prognosis (hasil) dari pasien cedera otak, senada dengan penelitian sebelumnya. Rata-rata kadar S100B serum pada penelitian ini ialah $0.044 \pm 0.05 \mu\text{g/L}$. Sedangkan jika dibagi berdasarkan kategori cedera otak ringan (COR) dan cedera otak sedang (COS) maka didapatkan bahwa rata-rata serum S100B pada pasien dengan COR ialah $0.024 \pm 0.09 \mu\text{g/L}$ dan pada pasien dengan COS ialah $0.132 \pm 0.08 \mu\text{g/L}$ yang bermakna bahwa pada COS memiliki kadar serum S100B rata-rata yang lebih tinggi dibanding COS, hal ini senada dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Imaningdyah, et al. 2017 yang menunjukkan bahwa kadar protein S100B saat tiba di Rumah Sakit pada pasien COS lebih tinggi dibanding pasien COR. Hasil ini sesuai dengan penelitian Poli-de-Figueiredo dkk yang membandingkan kadar protein S100B saat tiba di rumah sakit pada 6 pasien COS dan 44 pasien COR ($0.75 \mu\text{g/L}$ rentang: $0.66 - 6.5 \mu\text{g/L}$ vs $0.29 \mu\text{g/L}$ rentang: $0.14 - 0.76 \mu\text{g/L}$) (Poli-de-Figueiredo, et al., 2006). Gambaran kadar protein S100B pada pasien COR dan COS saat tiba di rumah sakit pada penelitian ini dapat membantu untuk membedakan pasien COR dan COS. Kadar protein S100B saat tiba di rumah sakit pada pasien COS lebih tinggi dibandingkan COR disebabkan karena kerusakan dan aktivasi sel glial dan astrosit serta kerusakan integritas BBB pada pasien COS lebih banyak dibanding COR. Hal ini juga didukung pada gambaran CT Scan, bahwa hampir semua pasien COS mengalami perdarahan intracranial disertai dengan fraktur dibandingkan pasien COR. Permasalahan lain yang mungkin mendasari rendahnya kadar S100B pada hasil penelitian kami adalah faktor usia. Usia tua diketahui sangat berhubungan dengan peningkatan kadar S100B (Wolf H et al, 2008). Pada penelitian lain yang dilakukan oleh Rotherl, et al. 2000 memperlihatkan bahwa pasien dengan

prognosis (*outcome*) yang bagus memiliki konsentrasi serum S100 yang signifikan lebih rendah pada saat masuk perawatan ($0.96 \pm 5.5 \mu\text{g/L}$), seperti hasil penelitian kami namun dengan nilai yang lebih rendah. Selain itu pasien dengan nilai serum S100 yang rendah (dibawah $2 \mu\text{g/L}$) menunjukkan nilai GOS yang lebih baik secara signifikan pada saat *follow up* (4 ± 1.8). dengan nilai batas yang dapat memprediksi hasil (*outcome*) jangka panjang dengan sensitivitas 75% dan spesifitas 82% yang diukur pada 6 jam setelah cedera kepala berat. (Rothoerl, et al. 2000). Penelitian tersebut senada dengan penelitian kami dengan konsentrasi serum S100 yang rendah (dibawah $2 \mu\text{g/L}$) dengan nilai rata-rata GOS pada penelitian ini yaitu 4.5 ± 0.8 , yang menunjukkan bahwa semakin rendah konsentrasi serum S100 maka semakin baik prognosis (*outcome*) pasien pada kasus cedera kepala.

Pada penelitian ini juga melihat korelasi kadar serum S100B terhadap Glasgow Outcome Scale (GOS) setiap pasien baik pada pasien COR dan COS, yang hasilnya didapatkan pada pasien COR memiliki korelasi yang lebih kuat terhadap kadar serum S100B dengan nilai $P = 0.08$ dibanding COS dengan nilai $P = 0.03$, yang artinya kurang berkorelasi dengan kadar serum S100B. Penelitian ini senada dengan penelitian yang dilakukan oleh Galhom dkk mengenai protein serum S100B sebagai prediktor *outcome* jangka panjang pada TBI ringan dan *moderate*, pada penelitian tersebut didapatkan bahwa setengah dari jumlah pasien (15 pasien) dengan cedera kepala moderate menunjukkan rata-rata inisial nilai serum S100B ialah $2.43 \mu\text{g/L}$ dibandingkan $0.95 \mu\text{g/L}$ pada cedera kepala ringan. Hasil tersebut menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p < 0.01$) diantara kedua grup. Pada penelitian yang dilakukan oleh Rothoerl et al., yang membandingkan nilai S100B pada pasien yang dirawat dengan cedera kepala minor dan berat. Mereka menemukan bahwa

semua pasien dengan cedera kepala minor memiliki nilai nonpatologik (meskipun dengan nilai rata-rata 0.35 µg/L) dan dipulangkan dengan *outcome* yang lebih baik. Begitu pula dengan penelitian yang dilakukan oleh De Krujik dkk tentang seri penelitian dari 103 pasien yang datang ke IGD setelah cedera kepala, tidak termasuk trauma multiple dan suspek intoksikasi alkohol, mereka menemukan bahwa jika pasien tidak memiliki gejala pada presentasi awal maka 78% akan pulih sepenuhnya pada 6 bulan. Pasien-pasien tanpa gejala dan kadar serum S100B kurang dari 0.3 µg/L semuanya pulih. Studi tersebut menunjukkan bahwa pada cedera kepala ringan, peningkatan nilai serum S100B akan berkorelasi dengan *outcome*. (Galhom A E *et al*, 2018).

V.3 Kelemahan dan Kekuatan Penelitian

Penelitian ini memiliki sejumlah kelemahan. Kelemahan yang pertama adalah ukuran sampel yang sedikit, sehingga akan menghasilkan perkiraan yang terlalu berlebihan. Kedua, waktu untuk melakukan pemeriksaan kadar S100B serum dan penilaian GOS paska onset cedera traumatika tidak diobservasi, sehingga variasi kadar S100B akan ditemukan. Hal ini diakibatkan oleh proses normalisasi kadar S100B yang berjalan dalam periode 24 jam setelah cedera otak traumatika. Sehingga, korelasi antara peningkatan kadar S100B dan prognosis cedera otak sulit untuk dievaluasi secara rinci. Yang terakhir, penelitian ini tidak melibatkan jumlah pasien berjenis kelamin laki-laki dan perempuan secara proporsional, yang pada akhirnya hasil dari penelitian ini akan menimbulkan bias untuk diterapkan secara umum.

Kekuatan penelitian ini diantaranya, penelitian ini secara observasional mampu mengamati hubungan antara kadar S100B serum terhadap prognosis cedera otak. Sementara itu, penelitian ini dilakukan di pusat pelayanan kesehatan tersier sehingga polimorfisme S100B yang ada di provinsi Sulawesi Selatan akan dilibatkan.

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

VI.1 Kesimpulan

- Kadar serum S100B pada Cedera Otak Sedang (COS) lebih meningkat secara signifikan dibanding Cedera Otak Ringan (COR).
- Kadar serum S100B berkorelasi secara signifikan dengan prognosis (*outcome*) pasien dengan cedera otak.
- Kadar serum S100B terhadap *Glasgow Outcome Scale* (GOS) didapatkan pada pasien COR memiliki korelasi yang lebih kuat terhadap kadar serum S100B dibanding pasien COS.

VI.2 Saran

Untuk penelitian selanjutnya, peneliti diharapkan untuk menggunakan nilai batas ambang S100B serum yang sesuai dengan populasi yang digunakan ataupun menggunakan sampel kontrol yang cukup untuk memperkirakan adanya peningkatan pada kadar S100B serum. Sehingga, definisi objektif terhadap peningkatan kadar S100B serum dapat meningkatkan nilai spesifisitas dari hasil analisa data. Untuk menghindari terjadinya bias pada penelitian, populasi pasien yang dilibatkan sebaiknya diklasifikasikan dalam kelompok usia tertentu.

DAFTAR PUSTAKA

1. Abbasi, M et al. 2014. Serum S100B protein as an outcome prediction tool in emergency department patients with traumatic brain injury. *Turk J Emerg Med* 14(4): 147-152.
2. Anzai, Y. dan Minoshima, S. 2011. Imaging of traumatic brain injury: current and future. *Imaging Med* 3(2): 153-165.
3. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI. 2013. *Riset kesehatan dasar*. Jakarta.
4. Bondanelli, M et al. 2005. Hypopituitarism after traumatic brain injury. *European Journal of Endocrinology* 152(5): 679-691.
5. Dash, H. 2018. Prehospital care of head injured patients. *Neurology India* 56(4):416-419.
6. Dilmen, O.K, et al. 2015. Intensive care treatment in traumatic brain injury. *Turk J Anaesh Raenim* 43(1): 1-6.
7. Faul, M. et al. 2010. Traumatic brain injury in the United States. *Center for Disease Control and Prevention*.
8. Galhom, A. et al. 2013. Serum S100 protein as a predictor of long term outcome in mild and moderate traumatic brain injury. *Med J Cairo Univ* 81(2): 1-7.
9. Heizmann, C.W, et al. 2002. S100 proteins: structure, function and pathology. *Frontiers in Bioscience* 7: 1356-1368.
10. Janich, K. et al. 2016. Management of adult traumatic brain injury: a review. *J Trauma Treat* 5(3) : 231-232.
11. Kulesza, B. et al. 2015. Prognostic factors in traumatic brain injury and their association with outcome. *Journal of Pre-Clinical and Clinical Research* 9(2): 163-166.
12. Mercier, E. et al. 2013. Predictive value of S-100 β protein for prognosis in

- patients with moderate and severe traumatic brain injury: systematic review and meta- analysis. *BMJ*: 346.
13. Michetti, F. Dan Gazzolo, D. 2002. S100B protein in biological fluids: a tool for perinatal medicine. *Clinical Chemistry* 48(12): 2097-2104.
 14. Moppet, I.K. 2007. Traumatic brain injury: assessment, resuscitation and early management. *British Journal of Anaesthesia* 99(1): 18-31.
 15. Medical Research Council (MRC), & Corticosteroid Randomisation After Significant Head Injury (CRASH) Trial Collaboration. 2007. Predicting outcome after traumatic brain injury: practical prognostic models based on large cohort of international patients. *BMJ Research*. London.
 16. Namjoshi, D.R. et al. 2013. Toward clinical management of traumatic brain injury: a review of models and mechanisms from a biochemical perspective. *Dis Model Mech* 6(6): 1325-1338.
 17. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2014. Head injury: assessment and early management. Available at <http://www.nice.org.uk/guidance/cg176>. 20th Okt 2018 (19.52).
 18. Olson, D.A. 2018. Head injury. *American Academy of Neurology*. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/1163653>. 20th Okt 2018 (20.15).
 19. Peeters, W. et al. 2015. Epidemiology of traumatic brain injury in Europe. *Acta Neurochir* 157: 1683-1696
 20. Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf (PERDOSSI). 2006. Konsensus nasional penanganan trauma kapitis dan trauma spinal. Jakarta.
 21. Raabe, A. et al. 1998. Jugular venous and arterial concentrations of serum S-100B protein in patients with severe head injury: a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 65: 930-932.
 22. rambe, A. S. dan Zuraini. 2008. Profil penderita trauma kapitis pada

- bangsal neurologi RSUP H. Adam Malik Medan. *Majalah Kedokteran Nusantara* 41(4): 235-238.
23. Salehpoor, F. et al. 2015. Prognostic serum factors in traumatic brain injury: a systematic review. *IrJNS* 1(1): 10-22.
24. Santamaria-Kisel, L. et al. 2006. Calcium-dependent and -independent interactions of the S100 protein family. *Biochem J* 396: 201-214
25. Santiago, L.A. et al. 2012. A clinical comparison of penetrating and blunt traumatic brain injuries. *Brain Injury* 26(2): 107-125.
26. Sedaghat, F. dan Notopoulos, A. 2008. S100 protein family and its application in clinical practice. *Hippokratia* 12(4): 198-204.
27. Soertidewi, L. 2012. Penatalaksanaan kedaruratan cedera kranioserbral. *CDK- 193* 39(5): 327-331.
28. Wilson, L & Teasdale, G. 1988. Structured Interviews for the Glasgow Outcome Scale and the Extended Glasgow Outcome Scale: Guideline for their use. *Journal of Neurotrauma* 15(8): 5-8.
29. Mc-Millan, T., et al. 2013. The Glasgow Outcome at Discharge Scale: an inpatient assessment of disability after head injury. *J Neurotrauma*, 30, 970-974.
30. Jennet, B. 2014. Development of Glasgow Coma and Outcome Scales. *Nepal Journal of Neuroscience*, 2(1): 26-27.
31. Steyberg, E.W. et al. 2008. Predicting outcome after traumatic brain injury: development and international validation of prognostic scores based on admission characteristics. *PLoS Medicine Journal* 5(8): 1252-1253.

LAMPIRAN



HASIL PEMERIKSAAN S100 Calcium Binding Protein B (S100B) Sampel Penelitian dr. Annisa Verawaty (Makassar)

NO	No Lab	Nama	S100B (pg/mL)	Keterangan
1	1906040044	Fadhil Mahdy	36.1	Hasil ekstrapolasi
2	1906040045	Muh. Amin	283.2	
3	1906130188	Dermawan	27.4	Hasil ekstrapolasi
4	1906130190	Saemi	28.2	Hasil ekstrapolasi
5	1906130192	Dg Senga	23.4	Hasil ekstrapolasi
6	1906170173	Naharia	16.4	Hasil ekstrapolasi
7	1906240131	Rahmayani	49.7	
8	1906250255	A. Hafsah, Hj	97.3	
9	1906280128	Tamrin	17.2	Hasil ekstrapolasi
10	1906290084	Saiful Mursalim	18.1	Hasil ekstrapolasi
11	1906020007	Aril	18.3	Hasil ekstrapolasi
12	1905290154	Mus Mulyadi	17.0	Hasil ekstrapolasi

Catatan:

- Sampel yang digunakan adalah serum manusia.
- Reagen kit yang digunakan adalah ELISA Human S100B (BioVendor-Laboratori medicina a.s, Brno, Czech Republic)
Cat: RD19209100R, Lot: S19-039, ED: 31 Januari 2020
- Rentang standard kalibrasi adalah 10 - 320 pg/mL
- Pengenceran sampel : 4x. Hasil sudah dikalikan faktor pengenceran
- Hasil ekstrapolasi adalah hasil di luar rentang standard kalibrasi
- Nilai kontrol 1: 215 pg/mL, range kontrol: 178-330 pg/mL, nilai kontrol memenuhi syarat
- Nilai kontrol 2: 522 pg/mL, range kontrol: 413-767 pg/mL, nilai kontrol memenuhi syarat
- Pengukuran menggunakan instrumen Microplate Reader Biorad model 680 (Bio-rad Laboratories Inc, CA, USA) dengan software Microplate Manager ver 5.2.1 (Bio-rad Laboratories Inc., CA, USA)
- Kit yang digunakan adalah kit khusus untuk penelitian (for research use only, not for use in diagnostic or therapeutic procedures).

Hal 1 dari 1