

# Hubungan Tingkat Keparahan Cedera Otak dengan Petanda Inflamasi pada Pasien Cedera Otak Traumatik di RSUD Provinsi Nusa Tenggara Barat

Rohadi, Bambang Priyanto, Januarman, Sigit Kusdaryono

## Abstrak

**Latar Belakang:** Cedera otak masih merupakan masalah kesehatan utama dengan konsekuensi sosial ekonomi yang serius. Di negara berkembang seperti Indonesia, perkembangan ekonomi dan industri memberikan dampak insidensi cedera otak cenderung semakin meningkat. Respon inflamasi setelah cedera sistem saraf pusat sebagai dasar terjadinya implikasi secara klinis dan pada akhirnya berpengaruh pada *outcome* klinis pasien.

**Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian belah lintang dengan mengambil sampel penelitian pasien cedera otak dan dilakukan uji tes dua sampel bebas untuk membuktikan hubungan tingkat keparahan cedera otak dengan petanda inflamasi.

**Hasil:** Dari 45 subjek penelitian didapatkan data laki-laki 32 (71,1%) orang, perempuan 13 (28,9%) orang. Rata-rata umur pasien cedera otak 34 tahun dengan diagnosis Cedera Otak Ringan 31,1%, Cedera Otak Sedang 40%, dan Cedera Otak Berat 28,9%. Terdapat hubungan yang bermakna antara tingkat keparahan cedera otak dengan peningkatan *C-reactive protein* dan Laju Enap Darah, yaitu nilai  $p < 0,001$  dalam uji non-parametrik Kruskal Wallis. Kasus meninggal dari seluruh subjek penelitian 4 orang.

**Kesimpulan:** Terdapat hubungan yang bermakna antara tingkat keparahan cedera otak dengan peningkatan *C-reactive protein* dan Laju Enap Darah namun tidak bermakna dengan peningkatan lekosit.

## Katakunci

cedera otak, petanda inflamasi, *outcome* klinis

Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

\*e-mail: rha.ns2010@gmail.com

## 1. Pendahuluan

Cedera otak masih merupakan masalah kesehatan utama dengan konsekuensi sosial ekonomi yang serius. Meskipun insidennya cenderung menurun terutama di negara maju. Menurut perkiraan, cedera otak berat akan menjadi penyebab kematian dan kecacatan paling sering dan berada pada urutan ketiga secara global pada tahun 2020. Di negara berkembang seperti Indonesia, perkembangan ekonomi dan industri memberikan dampak insidensi cedera otak cenderung semakin meningkat.<sup>1</sup>

Jumlah kendaraan yang semakin banyak di jalan raya serta meningkatnya mobilitas penduduk, maka kasus cedera otak terutama akibat kecelakaan lalu lintas akan makin bertambah pula. Di Amerika pada tahun 1970 kecelakaan lalu-lintas telah menduduki tempat keempat sebagai penyebab kematian yang utama, bahkan nomor satu pada golongan usia 0-40 tahun. Kasus cedera otak mempunyai beberapa aspek khusus, antara lain kemampuan regenerasi sel otak yang amat terbatas, kemungkinan komplikasi yang mengancam jiwa atau

menyebabkan kecacatan, juga karena terutama mengenai pria dalam usia produktif yang biasanya merupakan kepala keluarga.<sup>1-3</sup>

Di Amerika Serikat, jumlah kejadian cedera otak mencapai 500.000 kasus pertahun. Sepuluh persen dari mereka ini akan meninggal sebelum mencapai rumah sakit. Dari 90% penderita yang tiba di rumah sakit, 10% di antaranya mengalami cedera otak berat, 10% cedera otak sedang, dan sisanya merupakan cedera otak ringan.<sup>1,3</sup>

Di Jerman, insidensi ini mencapai 350 per 100.000 jiwa, dan sekitar 280.000 pasien masuk ke rumah sakit akibat cedera otak setiap tahunnya. Dari semua ini, 75% termasuk cedera ringan dan 25% tergolong cedera otak sedang dan berat. Di Eropa Tengah, insidennya tidak berbeda jauh dari apa yang terjadi di Jerman.<sup>1,3</sup> Sementara di Indonesia data nasional mengenai insidensi cedera otak hingga saat ini belum tersedia dengan baik. Di Indonesia khususnya di RSUD Dr. Soetomo Surabaya, neurotrauma merupakan masalah yang cukup serius. Dari data pasien cedera otak yang datang ke RSUD Dr. Soetomo sejak Januari 2002 hingga Desem-

ber 2006, didapatkan tahun 2002 sebanyak 2005 kasus, tahun 2003 sebanyak 1910 kasus, tahun 2004 sebanyak 1621, tahun 2005 sebanyak 1670 kasus dan tahun 2006 sebanyak 1588 kasus. Jumlah rata-rata penderita cedera otak selama 5 tahun tersebut adalah 1.758 kasus per tahunnya, dengan angka kematian berkisar antara 6,171% hingga 11,22%. Angka ini lebih tinggi dengan standar literatur internasional, yaitu berkisar antara 3-8%. Berdasarkan tingkat keparahannya, mortalitas pasien cedera otak berat masih tinggi, berkisar antara 25,13% hingga 37,14%, dengan kecenderungan menurun. Angka ini relatif lebih tinggi dibanding dengan literatur yaitu sekitar 22%.<sup>4</sup>

Secara global di seluruh dunia, diperkirakan lebih dari 100.000 penderita mengalami berbagai derajat kecacatan akibat cedera otak setiap tahunnya. Dalam suatu penelitian dilaporkan tingkat kematian mencapai 23,9% pada penderita dengan cedera difus dan 40,4% pada penderita dengan cedera fokal.<sup>1-3</sup>

Di antara pasien yang koma setelah kecelakaan, baik akibat efek awal cedera maupun akibat komplikasinya, kurang lebih sepertiga diantaranya akan meninggal, sepertiga lagi mengalami kecacatan dan sepertiga sisanya hidup dengan bergantung pada orang lain. Nilai ini akan bertambah setiap tahunnya, sejalan dengan peningkatan jumlah penduduk, produksi kendaraan dan mobilitas serta aktifitas penduduk. Pengurangan mortalitas dan morbiditas dalam jumlah kecilpun akan mempunyai dampak yang nyata dan berarti dalam bidang kesehatan, sosial dan ekonomi.<sup>1-3</sup>

Cedera otak menjadi penyebab utama terjadinya morbiditas dan mortalitas disemua usia manusia. Sekarang ini, tidak ada pengobatan yang efektif untuk mengintervensi efek dari cedera otak primer, tetapi terapi ditujukan untuk meminimalisir dari cedera otak sekunder sebagai ikutan dari cedera otak primernya yang diakibatkan oleh efek dari iskemia, hipoksia, dan peningkatan tekanan intrakranial.<sup>3</sup>

Pada saat terjadinya cedera otak, secara mekanis cedera otak diikuti secara sekunder oleh perubahan metabolisme glutamat yang bocor dan tidak terkontrol dari sitoplasma neuron yang mengakibatkan kerusakan di sekitar neuron, akan tetapi dibandingkan mekanisme mendasar dari kematian sel pada kasus epilepsi, penelitian tentang cara kematian sel neuron pada cedera traumatik lebih sedikit dan banyak yang belum jelas. Beberapa penelitian membuktikan terjadinya pelepasan asam amino dari sitoplasma ke ruang interseluler dan berakibat kegagalan bioenergi yang mengakibatkan kerusakan ultrastruktur, kerusakan secara enzimatik, dan fragmentasi DNA yang berujung terjadinya apoptosis sel neuron. Pada cedera otak traumatik juga dibuktikan terjadinya nekrosis sel, terutama pada lokasi benturan, dapat terjadi pada empat jam setelah trauma, dan terjadinya kerusakan tersebut akibat apoptosis secara sekunder di sekitar nekrosis primer dan dijumpai pada 6 – 24 jam kemudian. Hal inilah yang menyebabkan kerusakan sekunder otak jauh lebih berat dibandingkan kerusakan otak primer.<sup>5</sup>

Trauma pada otak dan medula spinalis menghasilkan

kerusakan secara fisik pada organ tersebut yang terjadi dalam beberapa jam atau hari setelah cedera. Fenomena ini disebut cedera sekunder. Diantara proses patofisiologi yang berkontribusi pada cedera sekunder, proses yang dimediasi sel radang disebabkan oleh inflamasi post trauma telah banyak diketahui. Inflamasi akut dihubungkan dengan produksi mediator inflamasi, infiltrasi PMN, deposisi platelet, cedera dan aktivasi sel endotel, peningkatan permeabilitas vaskuler, dan pembentukan edema. Sebagai tambahan, aktivasi dan proliferasi sel monosit seperti sel mikroglia. Respon inflamasi setelah cedera sistem saraf pusat sebagai dasar terjadinya implikasi secara klinis dan pada akhirnya berpengaruh pada outcome pasien.<sup>6</sup> Semakin tinggi tingkat keparahan cedera otak akan berpengaruh pada respon inflamasi tersebut. Hal inilah yang menjadi latar belakang untuk dijadikan tema dalam penelitian ini.

Tujuan penelitian ini adalah untuk membuktikan adanya hubungan tingkat keparahan cedera otak dengan marker inflamasi darah. Dengan mempelajari respon sistemik dari cedera otak traumatik, mempelajari peran marker inflamasi pada cedera otak traumatik dan mempelajari hubungan tingkat keparahan cedera otak dengan respon inflamasi serta pengaruhnya pada outcome pasien.

## 2. Metode

Penelitian ini merupakan penelitian belah lintang tentang hubungan tingkat keparahan cedera otak dengan marker inflamasi dalam darah pada pasien cedera otak traumatik di rumah sakit umum provinsi NTB. Penelitian ini dilakukan dalam jangka waktu 6 bulan, yaitu dari bulan April sampai bulan September tahun 2016. Subjek penelitian ini adalah pasien cedera otak yang dirawat di Bangsal Bedah Saraf RSUP NTB. Pengumpulan data dilakukan dengan cara total sampling dan dianalisa menggunakan tes dua sampel bebas.

## 3. Hasil dan Pembahasan

Didapatkan 45 pasien cedera kepala selama periode penelitian dengan usia paling muda 3 tahun, usia paling tua 79 tahun dan rata-rata usia 34 tahun. Dari Tabel 1, pasien sebagian besar berjenis kelamin laki-laki, diagnosis primer terbanyak adalah cedera otak sedang (COS) dan diagnosis sekunder terbanyak adalah *intracerebral hematoma* (ICH). Diagnosis primer menunjukkan tingkat keparahan dari cedera otak traumatik yang dialami pasien. Outcome pasien – pasien cedera kepala didapatkan hasil 3 orang pasien COS meninggal dan 4 orang pasien COB meninggal.

Pada Tabel 3 dibandingkan rerata dari masing-masing variabel inflamasi berdasarkan tingkat keparahan cedera otak. Dapat dilihat pada tabel tersebut bahwa jumlah leukosit dan hitung jenis tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna jika dibandingkan dari masing-masing tingkat keparahan. Hasil yang baik, perbedaan yang bermakna, didapatkan pada perbandingan rerata nilai

Tabel 1. Karakteristik Pasien

Karakteristik	n (%)
<b>Jenis Kelamin</b>	
– Laki-laki	32 (71,1)
– Perempuan	13 (28,1)
<b>Diagnosis Primer</b>	
– Cedera Otak Ringan	14 (31,1)
– Cedera Otak Sedang	18 (40)
– Cedera Otak Berat	13 (28,9)
<b>Diagnosis Sekunder</b>	
– Contusio	6 (13,3)
– DAI	4 (8,9)
– Edema Cerebri	1 (2,2)
– Epidural Hematoma	6 (13,3)
– Fraktur Impresi	2 (4,4)
– Intracerebral Hemorrhage	9 (20)
– PTS	1 (2,2)
– Subarachnoid Hemorrhage	3 (6,7)
– Subdural Hematoma	1 (2,2)

Tabel 2. Karakteristik berdasar hubungan usia dan tingkat keparahan cedera otak

Usia	Diagnosa Primer		Statistik	Std. Error
	COR	COS		
	COR	Mean	26.00	4.902
		Median	20.50	
		Std. Deviation	18.343	
		Minimum	18.343	
		Maximum	18.343	
	COS	Mean	30.33	4.865
		Median	26.00	
		Std. Deviation	20.640	
		Minimum	3	
		Maximum	60	
	COB	Mean	46.77	5.094
		Median	50.00	
		Std. Deviation	18.367	
		Minimum	15	
		Maximum	79	

*C-reactive protein* (CRP) dari masing-masing tingkat keparahan cedera otak, dan nilai rerata laju endap darah (LED).

#### 4. Pembahasan

Penelitian ini menghasilkan hasil bahwa pasien-pasien yang mengalami cedera otak adalah pasien-pasien dengan usia paling muda 3 tahun dan paling tua 79 tahun. Dengan rerata usia 34 tahun. Usia tersebut adalah usia produktif. Dari semua pasien yang dijadikan sampel penelitian ini 71,1% adalah laki-laki dan 28,9% perempuan. Hal ini dikarenakan laki-laki lebih aktif berkendara ke luar rumah dibanding perempuan.

Rata-rata pasien-pasien yang mengalami cedera otak usianya relatif muda yaitu usia-usia produktif sebagai hasil penelitian ini yaitu pasien dengan diagnose COR 26 tahun, COS 36 tahun dan COB 47 tahun. Pada penelitian ini didapatkan bahwa cedera otak sedang (COS)

lebih banyak ditemukan pada kasus kasus trauma akibat kecelakaan lalu lintas yaitu sekitar 40 persen kejadian. Ini menunjukkan kerasnya imfak yang terjadi pada otak sehingga terjadi kerusakan otak dengan derajat sedang.

Pada penelitian ini menitikberatkan pada hubungan tingkat keparahan cedera otak dengan meningkatnya marker inflamasi dalam darah. Dari hasil penelitian ini didapatkan bahwa mediator inflamasi berupa lekosit dan variabel-variabelnya tidak menunjukkan hubungan yang bermakna antara tingkat keparahan cedera otak dengan meningkatnya lekosit dan variabel-variabelnya. Namun ditemukan hubungan yang bermakna antara tingkat keparahan cedera otak dengan meningkatnya *C-reactive protein* dan laju endap darah. Hal ini sedikit berbeda dengan teori yang mengatakan tanda dari inflamasi akut adalah infiltrasi PMN, sebagai sel efektor primer dalam tubuh kita, kerusakan jaringan pada inflamasi akut secara luar berasal dari aksi PMN, dengan release radikal bebas dan protease, kedua komponen ini berpengaruh pada kerusakan vaskular akibat interaksi antara PMN dan sel endotel. Aksi trombosit dan PMN berpengaruh pada release mediator inflamasi seperti tromboksan, prostaglandin, leukotrin, sitokin dan lain-lain. Infiltrasi sel PMN pada cedera otak dan medula spinalis telah dibuktikan dan tercatat dari penelitian – penelitian terdahulu pasien. Respon pada cedera sistem saraf, banyak yang belum jelas termasuk peran sel monosit, bagaimana reaksi dari mikroglia dan sel monosit yang ditarik dari peredaran darah tepi.<sup>6</sup>

Trauma pada otak dan medula spinalis menghasilkan kerusakan secara fisik pada organ tersebut yang terjadi dalam beberapa jam atau hari setelah cedera. Fenomena ini disebut cedera sekunder. Diantara proses patofisiologi yang berkontribusi pada cedera sekunder, proses yang dimediasi sel radang disebabkan oleh inflamasi post trauma telah banyak diketahui. Inflamasi akut dihubungkan dengan produksi mediator inflamasi, infiltrasi PMN, deposisi platelet, cedera dan aktivasi sel endotel, peningkatan permeabilitas vaskuler, dan pembentukan edema. Sebagai tambahan, aktivasi dan proliferasi sel monosit seperti sel mikroglia. Respon inflamasi setelah cedera sistem saraf pusat sebagai dasar terjadinya implikasi secara klinis dan pada akhirnya berpengaruh pada outcome pasien.<sup>6</sup> Semakin tinggi tingkat keparahan cedera otak akan berpengaruh pada respon inflamasi tersebut.

Pada penelitian ini juga disimpulkan bahwa dari semua pasien-pasien yang dijadikan sampel penelitian. Ada empat orang pasien meninggal karena cedera otak berat (COB) dan 3 orang pasien yang meninggal karena cedera otak sedang (COS) sedang sisanya keluar rumah sakit dengan penyembuhan.

Pasien COB memiliki rerata usia paling tinggi (46.7 SD 18.36) dibandingkan dengan COR dan COS (26 SD 18.3 dan 30,3 SD 20.6). Jumlah sampel pasien 45 orang, dengan rentang usia antara 3 – 79 tahun, dengan usia rata-rata 34 tahun. Dari 45 pasien tersebut, cedera otak ringan sebanyak 14 orang (31.1%), COS 18 (40%) dan COB 13 (28.9%). Diagnosa penyerta terba-

**Tabel 3.** Perbandingan Rerata Parameter Inflamasi Darah dengan Tingkat Keparahan Cedera Otak

Variabel	COR	COS	COB	p
	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	
Lekosit	15.79(4.75)	16.59(6.13)	15.25(4.81)	0.873
Eos	0.82(1.57)	1.49(3.27)	1.11(2.08)	0.421
Bas	0.45(1.28)	0.23(0.24)	0.2(1.22)	0.211
Net	82.79(12.4)	73.56(20.08)	81.75(9.74)	0.169
Lim	10.39(9.74)	14.06(11.67)	9.35(6.18)	0.519
Mono	5.67(2.51)	6.61(2.21)	6.76(3.20)	0.416
Trombosit ( <i>ribu/uL</i> )	246(73.4)	287(110)	267(125)	0.629
CRP	12.92(24.1)	31.5(35.74)	56.61(40.77)	0.000*
LED	16.5(10.68)	29.94(18.5)	55.0(24.68)	0.000*

nyak adalah ICH (20%) Nilai marker inflamasi selular berupa Leukosit (WBC) dan hitung jenis tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna jika dibandingkan dari masing-masing tingkat keparahan. Jadi tidak ada perbedaan keparahan leukositosis antara COR, COS dan COB, dimana pada semua keparahan cedera otak tersebut didapatkan kecenderungan untuk terjadinya leukositosis sebagai respon inflamasi sistemik akibat cedera otak. Hasil yang baik, berbeda bermakna, didapatkan pada perbandingan rerata nilai *C-reactive protein* dari masing-masing tingkat keparahan cedera otak, dan nilai rerata laju endap darah. Jadi semakin keparahan cedera otak semakin berat, akan didapatkan LED dan CRP yang lebih tinggi. Didapatkan hasil akhir meninggal pada COS dan COB sebanyak 7 orang dari total sampel 45 orang

Biology of Neuroprotection in the CNS. Kluwer Academic/Plenum Publishers. New York. USA; 2002. p. 3–40.

- Hsu C, Hu Z, Doster S. Cell-mediated injury. Neurotrauma New York: McGraw-Hill. 1996;p. 1433–1444.

## 5. Kesimpulan

Terdapat hubungan yang bermakna antara tingkat keparahan cedera otak dengan peningkatan *C-reactive protein* dan Laju Enap Darah namun tidak bermakna dengan peningkatan lekosit.

## Daftar Pustaka

- Faden AI. Neuroprotection and Traumatic Brain Injury. Arch Neurol. 2001;58(10):1553–1555.
- Kraus JF, McArthur DL. Epidemiology of brain injury. Neurology and trauma. 1996;2:13–29.
- Critchley G, Memon A. Epidemiology of Head Injury in head injury: a multidisciplinary approach, ed. Peter C. Whitfield, Elfyn O. Thomas, Fiona Summers, Maggie Whyte and Peter J. Hutchinson. Cambridge University Press; 2009.
- Bajamal AH, Rahatta NM, Parenrengi MA, Turchan A, Hamzah, Wahyudi W. Pedoman Tatalaksana Kasus Neurotrauma. Tim Neurotrauma RS Dr Soetomo. 2007;.
- Gillessen T, Budd SL, Lipton SA. Excitatory amino acid neurotoxicity. In: Molecular and Cellular