

Hubungan Kadar Laminin Serum dengan Tingkat Kesadaran Menurut Skor FOUR pada Pasien Cedera Otak Akibat Trauma

Akbar S. Putera,¹ Eko Prasetyo,² Maximillian Ch. Oley,² Fima L. F. G. Langi³

¹Program Pendidikan Dokter Spesialis Bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, Manado, Indonesia

²Divisi Bedah Saraf Bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi – RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou, Manado, Indonesia

³Divisi Kesehatan Masyarakat Bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, Manado, Indonesia

Email: akbarsupermas@gmail.com

Abstract: Traumatic brain injury (TBI) could result in disorders of central nervous system (CNS). Serum laminin level and the FOUR score have both been suggested as predictors for the outcomes after TBI. This study was aimed to evaluate the relationship between serum laminin level and the FOUR score in TBI patients. This was an observational and analytical study with a cross-sectional design. Subjects were 32 patients with TBI and FOUR scores of 0-16 admitted at the Emergency Surgery Installation of Prof. Dr. R. D. Kandou Hospital. Venous blood sample for laminin was taken less than 24 hours after trauma. Assessment of the level of consciousness was determined by using the FOUR score at Emergency Surgery Installation admission <24 hours and observation after >24 hours. Proportional regression model was used to assess changes in FOUR score associated with laminin level. The results obtained 32 patients with TBI, mean laminin level was 818.4 pg/mL with range IQR 597.4-1235.4 pg/mL. In final regression model, each increase of one unit of pre-24 hours FOUR score decreased serum laminin level by 54.4 pg/mL (95% CI -76.3; 32.1 pg/mL, $p < 0.001$). Same as the relationship occurred for the FOUR score after 24 hours, but the decrease was slightly smaller, at 37.2 pg/mL (95% CI -50.2; -24.3 pg/mL, $p < 0.001$). FOUR scores with a high risk of mortality were more likely to be found in relatively high serum laminin levels. In conclusion, there is a relationship between serum laminin level and the FOUR score. Increase in serum laminin level is a potential alternative to lower FOUR score and to predict of poorer outcome in patient with TBI.

Keywords: laminin; FOUR score; traumatic brain injury (TBI)

Abstrak: Pada cedera otak akibat trauma (COT) sering terjadi gangguan saraf pusat. Laminin serum dan skor FOUR disarankan sebagai prediktor luaran setelah COT. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi hubungan antara kadar laminin serum dan skor FOUR pada pasien COT. Jenis penelitian ialah analitik observasional dengan desain potong lintang. Penelitian dilaksanakan pada 32 pasien dengan COT dan skor FOUR 0-16 yang masuk ke Instalasi Rawat Darurat Bedah (IRDB) RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou, Manado. Sampel darah vena untuk pemeriksaan serum laminin diambil kurang dari 24 jam setelah trauma. Penilaian tingkat kesadaran ditetapkan dengan skor FOUR saat masuk IRDB <24 jam dan observasi setelah >24 jam. Model regresi proporsional digunakan untuk menilai hubungan kadar laminin serum dengan skor FOUR. Hasil penelitian mendapatkan 32 pasien dengan COT. Rerata kadar laminin serum 818,4 pg/mL dengan range IQR 597,4-1.235,4 pg/mL. Pada model regresi akhir, setiap peningkatan satu unit skor FOUR pra 24 jam rata-rata menurunkan kadar laminin serum sebesar 54,4 pg/mL (95% CI -76,3; 32,1 pg/mL, $p < 0,001$). Hubungan sejenis terjadi untuk skor FOUR pasca 24 jam, tetapi nilai penurunannya sedikit lebih kecil, yakni 37,2 pg/mL (95% CI -50,2; -24,3 pg/mL, $p < 0,001$). Skor FOUR dengan risiko mortalitas tinggi lebih cenderung ditemukan pada kadar laminin serum relatif tinggi. Simpulan penelitian ini ialah terdapat hubungan antara kadar laminin serum dengan skor FOUR. Peningkatan kadar laminin serum merupakan alternatif potensial skor FOUR yang lebih rendah untuk memprediksi luaran yang lebih buruk pada pasien COT.

Kata kunci: laminin; skor FOUR; cedera otak akibat trauma (COT)

PENDAHULUAN

Cedera otak akibat trauma (COT) merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas baik di negara maju maupun berkembang. Meskipun kelompok COT berat atau risiko tinggi hanya sekitar 10-15%, namun COT risiko tinggi mempunyai angka mortalitas sebesar 35-70% dan 2-5% dengan vegetatif yang menetap.¹ Secara global insiden COT yang terbanyak pertama di Asia, kedua di Eropa ketiga di Australia, dan keempat di Amerika Serikat.² Di Indonesia sendiri menurut data Riskesdas 2018, Manado, Sulawesi Utara berada di urutan ke 3 terbanyak kasus cedera kepala setelah Gorontalo dan Papua, yaitu sekitar 16%.³

Prinsip penanganan penderita COT mengutamakan upaya pencegahan proses cedera otak sekunder yang terjadi setelah cedera otak primer. Dalam hal cedera otak primer dengan onset <2 jam terjadi regangan dan robekan akibat benturan mekanik/trauma pada kepala serta *soft tissue* sekitarnya yang mengakibatkan krisis *adenosine triphosphate* (ATP) di otak, serta penurunan regulasi *cerebral blood flow* dan metabolisme. Pada cedera otak sekunder dengan onset 2-72 jam, terjadi interaksi dinamis antara mekanisme inflamasi, iskemik, dan sitotoksik sehingga mengakibatkan edema cerebri dan akhirnya terjadi proses kematian sel otak (nekrosis dan apoptosis). Pada cedera otak tersier dengan onset >72 jam terjadi akitavasi mikroglia berkepanjangan yang memperberat proses neuro-inflamasi, kematian sel, serta terjadi neurodegenerasi.⁴

Laminin adalah komponen glikoprotein dari matriks ekstrasel dan terdapat pada membran basal dari berbagai jaringan termasuk sistem saraf. Dalam jaringan saraf, laminin berhubungan dengan sel Schwann dan astroglia dan terdeteksi secara primer di ekstrasel. Laminin mengekspresikan berbagai aktivitas biologik, termasuk pertumbuhan neurit, pengikatan sel, proliferasi sel, dan aktivitas biosintesis. Pada pembentukan jaringan saraf, laminin mungkin bertindak sebagai dasar migrasi sel dan elongasi sel untuk menambah ketahanan saraf. Pada

cedera otak, laminin mungkin sebagai kebutuhan utama untuk regenerasi efektif.⁵

Skor *Full Outline of UnResponsiveness* (FOUR) yaitu penilaian kesadaran terhadap respon mata, motorik, fungsi batang otak, dan respirasi.⁶ Skor FOUR dapat menilai tingkat kesadaran pasien secara objektif dan lebih akurat terutama pada pasien terintubasi yang tidak dapat dinilai komponen verbal pada *Glasgow coma scale* (GCS).⁷

Meskipun COT telah terbukti memengaruhi kadar laminin serum, hubungan tingkat keparahan dan mortalitas cedera pada fase awal trauma kecelakaan masih belum disepakati. Hal ini mendorong penulis untuk mengevaluasi hubungan kadar laminin serum dengan skor FOUR pada pasien COT agar dapat membantu para klinisi dalam penanganan pasien COT.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan studi analitik observasional dengan desain potong lintang. Subyek penelitian ialah 32 pasien COT yang termasuk dalam kriteria inklusi yaitu onset trauma saat masuk ke Instalasi Rawat Darurat Bedah (IRDB) RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado kurang dari 24 jam, usia 16-45 tahun, bebas Covid-19, dan skor FOUR 0-16 tanpa memandang apakah pasien membutuhkan operasi atau tidak. Kriteria eksklusi ialah memiliki riwayat COT sebelumnya, mendapat tindakan operasi sebelum dilakukan pemeriksaan, mengidap penyakit infeksi/sistemik yang dapat mengganggu proses inflamasi, memiliki riwayat konsumsi obat-obatan atau zat yang dapat memengaruhi kesadaran atau inflamasi, memiliki cedera penyerta seperti fraktur tulang panjang, trauma tumpul atau tajam pada toraks atau abdomen, dan pada pemeriksaan fisik didapatkan tanda dan gejala proses inflamasi sebelumnya, serta menolak atau tidak dapat menjalani pemeriksaan kadar laminin serum.

Pengumpulan data mencakup diagnosis fisik dan pemeriksaan klinis, fasilitas radiologi khususnya *CT scan*, serta sampel darah vena <24 jam setelah trauma untuk pemeriksaan kadar laminin serum di Laboratorium Fakultas Kedokteran Universitas Sam

Ratulangi Manado.

Analisis deskriptif data penelitian dilakukan untuk melihat distribusi variabel-variabel penelitian secara univariat dan bivariat. Korelasi antara kadar laminin serum dan skor FOUR dihitung menggunakan metode *Pearson's Product Moment*. Kuantifikasi hubungan keduanya dilakukan dengan menggunakan model regresi linear.

HASIL PENELITIAN

Pengumpulan dan pengolahan data berpusat di IRDB dan Ruang Rawat Intensif RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado sejak bulan Oktober sampai Desember 2020. Subjek penelitian sebanyak 32 orang penderita COT yang masuk dan dirawat di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado serta memenuhi kriteria inklusi.

Tabel 1 memperlihatkan bahwa subjek penelitian didominasi oleh jenis kelamin laki-laki ($n=24$ atau 75%) dengan median usia 21 (IQR 16,45) tahun, Perbandingan laki-laki dan perempuan sebesar 3:1 (24:8). Median skor FOUR 12 (6, 15). Pemeriksaan laboratorium lanjut memperlihatkan kadar laminin serum dengan median distribusi sekitar 818,4 pg/mL (*range* 597,4-1235,4 pg/mL) dan IQR 675,4-1026,7

pg/mL. Subjek perempuan memiliki nilai yang sedikit lebih tinggi daripada laki-laki (1040,9 vs 772,6 pg/mL; $p=0,051$).

Tabel 2 memperlihatkan korelasi kadar laminin serum dan tingkat kesadaran skor FOUR pasien COT. Terdapat korelasi positif kuat antara skor FOUR pada pengukuran pra 24 jam (I) dan pasca 24 jam (II) MRS, tetapi perubahan di antara kedua pengukuran tersebut (Δ FOUR) ternyata hanya berhubungan dengan skor FOUR II ($r=0,76$, $p<0,001$) dan tidak dengan skor FOUR I ($r=0,11$, $p>0,05$). Sementara itu, kadar laminin serum terlihat berhubungan negatif kuat baik dengan skor FOUR I ($r=-0,73$, $p<0,001$) maupun II ($r=-0,76$, $p<0,001$). Semakin tinggi kadar laminin serum cenderung diikuti oleh skor FOUR yang lebih rendah (yakni, risiko mortalitas lebih buruk).

Semua variabel skor FOUR berhubungan negatif dengan kadar laminin serum. Setiap peningkatan satu unit skor FOUR pra 24 jam rata-rata menurunkan kadar laminin serum sebesar 54,4 pg/mL (95% CI -76,3; 32,1 pg/mL, $p<0,001$). Hubungan sejenis terjadi untuk skor FOUR pasca 24 jam masuk rumah sakit, tetapi nilai penurunannya sedikit lebih kecil, yakni 37,2 pg/mL (95% CI -50,2; -24,3 pg/mL, $p<0,001$).

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian pada pasien cedera otak akibat trauma

Karakteristik	Total (N=32)	Laki-laki (n=24)	Perempuan (n=8)	p^a
Usia (tahun)	21 (16-45)	20,5 (17-30,5)	32 (20-43)	0,175
Laminin (pg/mL)	818,4 (675,4-1026,7)	772,6 (654,1-970,3)	1040,9 (875,6-1163,7)	0,051
Skor FOUR	12 (6, 15)	12 (8, 15)	9 (6, 13)	0,094

Tabel 2. Model regresi linear hubungan antara kadar laminin serum dan skor FOUR

Variabel	Perubahan Laminin Serum			
	Model Univariabel		Model Multivariabel	
	β (95% CI)	p	β (95% CI)	p
FOUR I	-57,42 (-77,60 ; -37,24)	<0,001	-54,38 (-76,26 ; -32,50)	<0,001
FOUR II	-39,24 (-51,70 ; -26,79)	<0,001	-37,21 (-50,15 ; -24,28)	<0,001
Δ FOUR	-30,99 (-56,33 ; -5,65)	0,018	-28,54 (-52,14 ; -4,94)	0,025

Keterangan: CI, confidence interval; FOUR, *Full Outline of Unresponsiveness*; Model multivariabel mengontrol variasi usia dan jenis kelamin

Tingkat kesadaran individu yang diukur menggunakan skor FOUR memiliki hubungan terbalik dengan kadar laminin serum, Peningkatan Δ skor FOUR satu poin juga cenderung menurunkan kadar serum laminin sekitar 28,5 pg/mL (95% CI -52,1; -4,9 pg/mL, $p=0,025$) setelah mengontrol variasi usia dan jenis kelamin individu.

BAHASAN

Penelitian ini menunjukkan bahwa subjek penelitian didominasi oleh laki-laki ($n=24$ atau 75%) dengan median usia sebesar 21 tahun. Perbandingan laki-laki dan perempuan sebesar 3:1 (24 vs 8). Temuan ini merupakan sesuatu yang tidak mengesankan dalam kasus COT mengingat laki-laki lebih sering terpapar pada aktivitas yang dapat menyebabkan kondisi ini. Hal ini selaras dengan penelitian Nair et al⁸ yang menyatakan bahwa umumnya pasien dengan cedera kepala berusia 20-50 tahun, jenis kelamin laki-laki, serta kecelakaan lalu lintas berkontribusi besar dalam cedera kepala (78,3%); 82,6% merupakan cedera kepala berat. Hal serupa juga dikemukakan oleh Satyanegara⁹ yaitu distribusi kasus cedera kepala lebih banyak melibatkan kelompok usia produktif antara 15-44 tahun (rerata usia sekitar 30 tahun) dan lebih didominasi oleh laki-laki dibandingkan perempuan yang sejalan dengan hasil penelitian ini.

Hasil analisis data penelitian memperlihatkan kadar laminin serum terendah 654,1 pg/mL dan tertinggi 1.163,7 pg/mL dengan median kadar laminin serum sekitar 818,4 pg/mL. Kadar laminin serum didapatkan meningkat setelah terjadi cedera otak akibat trauma. Hal ini didukung oleh penelitian George et al¹¹ yang melaporkan bahwa terjadi peningkatan kadar laminin serum pada cedera otak akibat trauma. Pada penelitian Kyungmin et al¹² didapatkan bahwa ekspresi kadar laminin serum akan meningkat lebih awal pada COT yang parah dalam 2-8 jam setelah cedera. Nilai kadar laminin serum akan semakin meningkat pada cedera yang lebih buruk. Pada penelitian ini didapatkan bahwa dalam rentang waktu dari 24 jam ke 72 jam, skor

FOUR dengan risiko mortalitas tinggi lebih cenderung ditemukan pada kadar laminin serum yang relatif tinggi.

Studi mengenai hubungan antara kadar laminin serum dan skor FOUR pada manusia masih terbatas. Gautam et al¹³ dalam penelitiannya melaporkan bahwa peningkatan laminin serum pada cedera otak akibat trauma menandakan terjadinya kerusakan sawar darah otak. Penelitian oleh Jyoti et al¹⁴ mendapatkan bahwa tingkat protein matriks ekstrasel laminin serum dikaitkan dengan hasil klinis setelah COT dapat bertindak sebagai penanda untuk perbedaan patofisiologik daripada biomarker protein lainnya.

Hasil analisis univariat dan multivariat memperlihatkan tren negatif atau terbalik dimana peningkatan kadar laminin serum cenderung diikuti penurunan skor FOUR. Penelitian yang dilakukan oleh Kangwantas et al¹⁵ mengemukakan bahwa kadar laminin serum yang lebih tinggi mengarah pada luaran yang lebih buruk setelah cedera otak akibat trauma. Hasil analisis regresi memperlihatkan bahwa peningkatan Δ skor FOUR satu poin juga cenderung menurunkan kadar laminin serum sekitar 28,5 pg/mL (95% CI -52,1; -4,9 pg/mL, $p=0,025$) setelah mengontrol variasi usia dan jenis kelamin penderita.

SIMPULAN

Terdapat hubungan antara kadar laminin serum dengan skor FOUR. Peningkatan kadar laminin serum merupakan alternatif potensial skor FOUR yang lebih rendah untuk memprediksi luaran yang lebih buruk pada pasien COT.

Perlu pengembangan pengetahuan dan penelitian lanjut yang berfokus pada tingkat gen dalam sintesis kadar laminin serum pada pasien cedera otak akibat trauma.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dalam studi ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Mauritz W, Wilbacher I, Majdan M, Leitgeb J, Janciak I, Brazinove B, et al. Epide-

- miology, treatment and outcome of patients after severe traumatic brain injury in European regions with different economic status. *Eur J Public Health*. 2008;18(6):575-80.
- Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) (2018). Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian RI tahun 2018. Available from: http://www.depkes.go.id/resources/download/infoterkini/materi_rakorpop_2018/Hasil%20Riskesdas%202018.pdf
 - Prasetyo E. The primary, secondary, and tertiary brain injury. *Crit Care Shock*. 2020;23:4-13.
 - Jucker M, Tian M, Ingram DK. Laminin in the adult and aged brain. *Mol Chem Neuropathol*. 1996;28(1-3):209-18.
 - Sadaka F, Patel D, Lakshmanan R. The FOUR score predicts outcome in patients after traumatic brain injury. *Neurocrit Care*. 2012;16(1):95-101.
 - Zhu GW, Wang F, Liu WG. Classification and prediction of outcome in traumatic brain injury based on computed tomographic imaging. *J Int Med Res*. 2009;37(4):983-95.
 - Nair SS, Surendran A, Prabhakar RB, Chisthi M. Comparison between FOUR score and GCS in assessing patients with traumatic head injury: a tertiary centre study. *Int Surg J*. 2017;4(2):656-62.
 - Satyanegara. Cedera kepala. Ilmu Bedah Saraf (5th ed). Jakarta: Gramedia, 2014; p. 31-44.
 - Ostermann RC, Joestl J, Tiefenboeck TM, Lang N, Platzere P, Hofbauer M. Risk factors predicting prognosis and outcome of elderly patients with isolated traumatic brain injury. *J Orthop Surg*. 2018;13(1):277.
 - George N, Geller HM. Extracellular matrix and traumatic brain injury. *J Neuro Res*. 2018;00:1-16.
 - Kyungmin Ji, Tsirka SE. Inflammation modulates expression of laminin in the central nervous system following ischemic injury. *J Neuroinflammation*. 2012;9:159.
 - Gautam J, Zhang X, Yao Y. The role of pericytic laminin in blood brain barrier integrity maintenance. *Sci Rep*. 2016;6:36450.
 - Gautam J, Xu L, Nirwane A, Nguyen B, Yao Y. Loss of mural cell - derived laminin aggravates hemorrhagic brain injury, *J Neuroinflammation*. 2020;17:103.
 - Kangwantas K, Pinteaux E, Penny J. The extracellular matrix protein laminin-10 promotes blood-brain barrier repair after hypoxia and inflammation in vitro. *J Neuroinflammation*. 2016;13:25.