

Relationship between Serum Fibronectin and Level of Consciousness according to FOUR Score in Traumatic Brain Injury Patients

Hubungan Kadar Serum Fibronektin Dengan Tingkat Kesadaran Menurut Skor FOUR pada Pasien Cedera Otak Traumatik

Rinaldy T. Setiawan,¹ Eko Prasetyo,² Maximillian Ch. Oley,² Fredrik 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: rinaldy.famz@gmail.com

Received: February 26, 2022; Accepted: April 12, 2022; Published on line: April 18, 2022

Abstract: Traumatic brain injuries (TBI) are determined by the severity of the primary and secondary brain damage. Fibronectin and FOUR score are suggested to be diagnostic and prognostic predictors in patients with traumatic brain injuries (TBI). This study aimed to evaluate the relationship between serum fibronectin level and FOUR score in TBI patients. This was an observational study with a prospective cohort method design, conducted on TBI patients admitted to the emergency room at Prof. Dr. R. D. Kandou Hospital. Serum fibronectin examination and assessment of the level of consciousness determined by the FOUR score were performed when the patient entered the emergency room <24 hours. A proportional regression model was used to assess the relationship between serum fibronectin levels and the FOUR score. The results obtained 65 patients, median FOUR score of 13, and 8 patients (12%) with high-risk TBI, median serum fibronectin level of 4 ng/ml, and seven patients (11%) died. The ability of fibronectin as a prognostic factor, especially mortality, did not differ from FOUR score. Logistic regression estimated that serum fibronectin levels >7 ng/ml would increase mortality 33 times and the incidence of mortality increased 23 times. A FOUR score of 8 or less had mortality 34 times and a relative risk of 28 times. In conclusion, there is a significant relationship between serum fibronectin level and FOUR score in terms of stratification of TBI patients. Elevated serum fibronectin level can be used as a diagnostic biomarker and prognostic evaluation of mortality in TBI patients.

Keywords: fibronectin; FOUR score; traumatic brain injury

Abstrak: Fibronektin dan skor FOUR disarankan sebagai prediktor diagnostik dan prognostik pada pasien COT. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi hubungan antara kadar fibronektin serum dan skor FOUR pada pasien COT. Jenis penelitian ialah observasional dengan desain metode kohort prospektif, dilakukan pada pasien COT yang masuk ke IGD RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado. Pemeriksaan fibronektin serum dan penilaian tingkat kesadaran ditentukan dengan skor FOUR dilakukan saat pasien masuk ke IGD <24 jam. Model regresi proporsional digunakan untuk menilai hubungan antara kadar fibronektin serum dan skor FOUR. Hasil penelitian mendapatkan 65 pasien COT. Median skor FOUR 13, 8 pasien (12%) COT risiko tinggi (FOUR 0-7), median kadar serum fibronektin 4 ng/ml, 7 pasien (11%) meninggal. Fibronektin sebagai faktor prognostik, khususnya mortalitas, tidak berbeda dengan skor FOUR, regresi logistik mengestimasi bahwa kadar serum fibronektin >7 ng/ml meningkatkan OR mortalitas 33 kali dan insidens mortalitas 23 kali. skor FOUR ≤8 memiliki odds mortalitas 34 kali dan resiko relatif 28 kali. Simpulan penelitian ini ialah terdapat hubungan bermakna antara kadar serum fibronektin dan skor FOUR dalam hal stratifikasi pasien COT. Peningkatan kadar serum fibronektin dapat dijadikan sebagai biomarker diagnostik dan evaluasi prognostik mortalitas pasien COT.

Kata kunci: fibronektin; skor FOUR; cedera otak traumatik

PENDAHULUAN

Cedera otak traumatik (COT) juga disebut *traumatic brain injury* (TBI) merupakan suatu masalah klinis yang banyak ditemukan dan berkontribusi besar terhadap mortalitas dan morbiditas terkait trauma di seluruh dunia. Cedera otak traumatik dapat terjadi akibat kecelakaan lalu lintas, terjatuh dari ketinggian, atau kekerasan.^{1,2}

Prognosis penderita COT, terutama COT berat, ditentukan oleh beratnya cedera primer dan tingkat kerusakan otak sekunder. Cedera otak primer adalah gaya mekanik yang terjadi pada saat terjadinya trauma pada tulang kepala dan jaringan otak yang bersifat ireversibel^{3,4} sedangkan pada cedera otak sekunder terjadi perubahan biokimiawi dan seluler ditandai oleh alur biokimiawi yang bersifat kompleks yang menyebabkan terjadinya peningkatan tekanan intra kranial, kerusakan sawar darah otak (SDO), neuroinflamasi, edema otak, hipoksia otak, iskemia dan neurodegenerasi.⁵

Salah satu penyebab utama kerusakan SDO ialah akibat mekanisme proteolisis berlebihan dari *matrix metallo-proteinase-9* (MMP-9) atau 92-kDa type IV kollagenase. Enzim ini menyebabkan degradasi lamina basalis endotel yakni: laminin, fibronectin, kolagen, proteoglikan serta *tight junction*. Fibronectin merupakan glikoprotein adhesif yang mempromosikan interaksi antar sel dengan sel dan sel dengan matriks. Dua bentuk fibronectin yang dikenal yaitu fibronectin plasma dan fibronectin seluler. Fibronectin secara luas didistribusikan dalam matriks ekstrasel dan sirkulasi darah. Telah diketahui bahwa fibronectin dibutuhkan untuk embriogenesis, penyembuhan luka, infeksi, dan transformasi keganasan.⁶⁻⁸

Kenaikan kadar serum fibronectin berpotensi untuk menjadi indikator tingkat kerusakan otak khususnya pada kasus COT. Perubahan nilai laboratorium darah biasanya lebih bertahap daripada parameter klinik seperti tingkat kesadaran sehingga memungkinkan langkah penanganan COT lebih dini tanpa menunggu perubahan klinis yang dramatis. Dibandingkan dengan pencitraan otak menggunakan CT-scan ataupun MRI, pemeriksaan fibronectin serum relatif lebih

murah serta lebih memungkinkan mobilisasi pasien seminimalnya.^{7,9}

Pada tahun 2005, Wijdicks¹⁰ memublikasikan suatu skala koma baru yang disebut skor *Full Outline of Unresponsiveness* (skor FOUR). Skala ini melibatkan penilaian dari empat komponen yang terdiri dari respon mata, respon motorik, refleks batang otak, dan respirasi. 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).¹⁰

Cedera otak traumatik cukup banyak terjadi dan menyumbang angka mortalitas dan disabilitas yang tinggi terhadap kelompok usia berisiko tinggi, antara lain usia reproduktif. Skala koma seperti skor FOUR dapat mendeteksi secara cepat, menstratifikasi pasien, dan memantau efikasi terapi pada pasien dengan COT sehingga informasi yang lengkap, perencanaan intervensi, dan penilaian prognosis menjadi lebih baik. Selain itu adanya pengaruh fibronectin dalam COT pada penelitian sebelumnya menyebabkan penulis tertarik untuk meneliti hubungan antara fibronectin dengan skor FOUR pada pasien dengan COT.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan suatu studi observasional dengan desain pengumpulan data bersifat longitudinal menurut metode kohort prospektif. Subyek penelitian ialah 65 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 cedera otak bukan akibat trauma, 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 menolak atau tidak dapat menjalani pemeriksaan kadar fibronectin serum.

Pengumpulan data mencakup diagnosis

fisik dan pemeriksaan klinis, fasilitas radiologi khususnya *CT scan* kepala, serta sampel darah vena <24 jam setelah trauma untuk pemeriksaan kadar fibronektin serum di Laboratorium Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado.

Analisis univariat mencakup penilaian distribusi setiap variabel, termasuk normalitas variabel numerik. Evaluasi ini dilakukan menggunakan grafik seperti histogram, *boxplot*, dan kurva densitas, di samping uji normalitas Shapiro Wilk. Pada variabel kategori, penilaian distribusi dilakukan melalui tabel frekuensi. Nilai pemusatan dan penyebaran dihitung menurut jenis variabel dan normalitas distribusi untuk yang numerik. Hasil uji normalitas kemudian mensyaratkan penyajian seluruh variabel numerik dalam bentuk median dan rentang antar kuartil (*interquartile range*, IQR). Untuk variabel kategori, nilai proporsi ditampilkan juga pada masing-masingnya.

Karakteristik data ke-65 pasien menjadi dasar pemodelan data via kopula yang digunakan dalam analisis selanjutnya baik tingkat bivariat maupun multivariat. Distribusi marginal setiap variabel ditentukan berdasarkan distribusi empirik, sementara densitas kopula dibentuk menurut struktur *R-vine tree*.¹¹ Penentuan distribusi kopula bivariat mengikuti referensi¹² dan ketersediaannya dalam paket VineCopula di aplikasi R. Data hasil pemodelan kopula memiliki $N = 1000$.

Hubungan diagnostik antara fibronektin dan skor FOUR dievaluasi menggunakan analisis korelasi non-parametrik Kendall dan pemodelan *generalized linear model*.

Hubungan prognostik dinilai melalui analisis kesintasan termasuk penggunaan kurva Kaplan-Meier dan model regresi proporsional Cox. Hasil analisis regresi Cox ditampilkan sebagai risiko relatif, interval kepercayaan 95%, dan nilai p .

Pengolahan data dan analisis statistik seluruhnya dilakukan menggunakan aplikasi *software* statistik R versi 4.1.2. Data mentah dimasukkan ke komputer sebagai file CSV dan mengalami pembersihan data via fasilitas Microsoft Excel. Versi R yang digunakan dalam penelitian memiliki sejumlah prosedur

rutin untuk tabulasi deskriptif dan pemodelan regresi (termasuk seleksi variabel).

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado dengan nomor keterangan layak etik 178/EC/KEPK-KANDOU/X/2021.

HASIL PENELITIAN

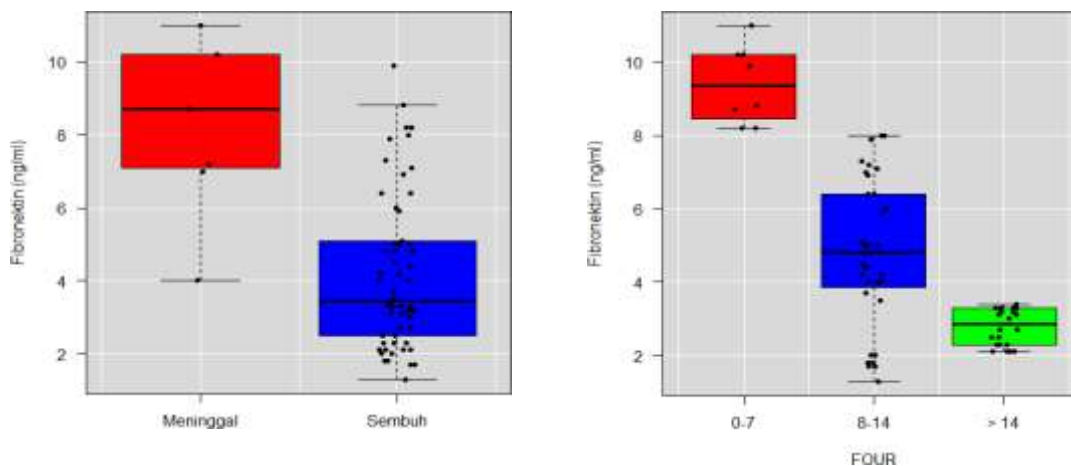
Terdapat 65 pasien COT yang menjadi sampel penelitian. Derajat keparahan COT cukup bervariasi dari ringan hingga berat. Hasil penelitian disajikan dalam urutan sebagai berikut: bagian pertama memberikan gambaran deskriptif setiap variabel yang mencerminkan karakteristik pasien, proporsi menurut derajat keparahan COT sesuai skor FOUR, distribusi fibronektin, serta status luaran; bagian kedua mengevaluasi fibronektin sebagai faktor diagnostik dan prognostik COT dibandingkan dengan skor FOUR. Penilaian dilakukan terutama melalui analisis kurva *receiver operating characteristics* (ROC). Bagian terakhir ialah analisis regresi. Pemodelan dibedakan untuk regresi logistik *binary* (menghasilkan odd rasio) dan model *hazard* proporsional Cox (menghasilkan risiko relatif). Penyajian hasil berbentuk tabular.

Rerata usia pasien COT dalam penelitian hampir 32 tahun dengan deviasi cukup besar yaitu sekitar 17 tahun (Tabel 1). Median onset trauma mencapai 6 jam (IQR 4-10 jam). Rasio tindakan penanganan pasien ialah 7:3 untuk pengelolaan konservatif dibanding operasi.

Pasien dalam penelitian umumnya mengalami COT dalam klasifikasi risiko ringan atau sedang, ditandai dengan median skor FOUR 13 dan pusat penyebaran 50% GCS antara 11 dan 15. Lebih spesifik, hanya 8 orang (12%) pasien berada pada kategori COT risiko tinggi (FOUR 0-7) sedangkan sisanya COT risiko sedang (FOUR 8-14) dan ringan (FOUR > 14). Distribusi kadar serum fibronektin cukup miring ke kanan dengan median 4 ng/ml (IQR 2,7-6,4 ng/ml). Median lama rawat para pasien mencapai hampir satu minggu di mana pusat penyebaran 50%-nya bervariasi antara 4 hingga 11 hari. Tujuh pasien (11%) meninggal selama perawatan.

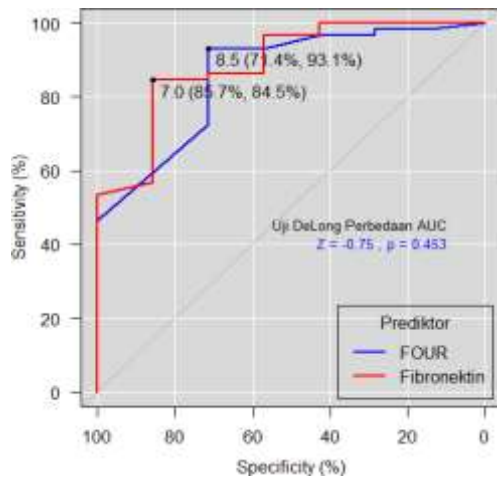
Tabel 1. Karakteristik pasien cedera otak traumatik dalam penelitian (N = 65)

Karakteristik	N (%)	Mean \pm SD	Med (Q ₁ - Q ₃)
Usia	—	31,7 \pm 17,3	—
Onset trauma (jam)	—	—	6,0 (4,0 - 10,0)
Tindakan			
Konservatif	46 (71)	—	—
Operasi	19 (29)	—	—
Skor FOUR	—	—	13,0 (11,0 - 15,0)
0-7	8 (12)	—	—
8-14	35 (54)	—	—
>14	22 (34)	—	—
Fibronektin (ng/ml)	—	—	4,0 (2,7 - 6,4)
Lama rawat (hari)	—	—	6,0 (4,0 - 11,0)
Meninggal	7 (11)	—	—

**Gambar 1.** Distribusi kadar fibronektin menurut skor FOUR dan status mortalitas

Langkah awal penggunaan fibronektin sebagai biomarker diagnostik ataupun prognostik COT ialah mengevaluasi variasinya menurut derajat keparahan COT (diagnosis) dan status luaran seperti kematian (prognosis). Pada Gambar 1, grafik pertama mengindikasikan bahwa fibronektin sangat potensial sebagai biomarker diagnostik. Distribusinya cukup diskriminatif terhadap kategori COT, di mana kadar serum tinggi terlihat pada COT risiko tinggi (FOUR 0-7) sementara tingkat relatif rendah tampak untuk kategori COT dengan risiko lebih ringan. Pada grafik kedua, fibronektin juga terkesan mampu membedakan prognosis mortalitas di mana para pasien yang meninggal umumnya memiliki kadar serum relatif tinggi dibandingkan yang hidup hingga akhir perawatan.

Kemampuan fibronektin sebagai faktor prognostik, khususnya mortalitas selama perawatan, juga tidak berbeda dengan skor FOUR. Gambar 2 memperlihatkan daerah di bawah kurva (AUC) yang relatif tidak berbeda ($p=0,453$) antara performa fibronektin dan skor FOUR. Dalam hal ini analisis kurva ROC mengindikasikan titik potong optimal fibronektin sama dengan yang untuk diskriminasi COT risiko tinggi-sedang vs COT risiko rendah, yakni 7,0 ng/ml. Sementara itu nilai pemisah risiko mortalitas dari skor FOUR menurut data adalah 8,5. Titik potong optimal tersebut dijadikan acuan klasifikasi skor FOUR dalam analisis selanjutnya menggunakan model regresi. Perlu diketahui bahwa kurva ROC Gambar 2 menggunakan data ke-65 pasien.



Gambar 2. Kurva ROC perbandingan kemampuan prediksi mortalitas dari skor FOUR dan fibronectin serum

Hubungan antara fibronectin dan skor FOUR khususnya dalam prediksi prognosis COT kemudian dikuantifikasi melalui pemodelan regresi. Tabel 2 menampilkan hasil analisis tersebut. Model regresi logistik binary mengestimasi kemampuan variabel memprediksi terjadinya kematian sementara regresi hazard proporsional Cox menilai kemampuan prediksi variabel terhadap insiden atau risiko kematian. Masing-masing fibronectin dan skor FOUR dikategorikan mengikuti hasil analisis kurva ROC di Gambar 2. Model regresi logistik mengestimasi bahwa kadar serum fibronectin >7 ng/ml akan meningkatkan odds (peluang) mortalitas sekitar 33 kali lipat (95% CI 3,5 - 304,7; p=0,002). Sementara itu, pasien COT dengan skor FOUR 8 atau kurang memiliki pertambahan odds mortalitas hampir 34 kali lipat dibandingkan mereka di kategori COT yang skor FOUR-nya >8. Adapun sesuai model kedua, fibronectin >7 ng/ml berhubungan dengan kenaikan insiden mortalitas sekitar 23 kali lebih besar (95% CI 2,8 - 195,2; p=0,004). Pengaruh skor FOUR ≤8 mencapai risiko relatif 28 namun intervalnya

kembali sangat lebar sekalipun p<0,001. Perlu diketahui bahwa kedua model menggunakan analisis regresi univariat. Model multivariat tidak dipakai karena keterbatasan sampel, disamping hasil pendahuluan yang tidak menganjurkan pengontrolan variabel lain dalam estimasi hubungan fibronectin dan FOUR dengan mortalitas.

BAHASAN

Pada penelitian ini melibatkan 65 pasien COT menjadi sampel penelitian yang memenuhi kriteria inklusi. Karakteristik mereka ditampilkan Tabel 1. Median usia para pasien 32 tahun memiliki deviasi cukup besar yaitu usia 17 tahun. Onset trauma saat masuk memiliki median 6 jam (IQR 4-10 jam). Berdasarkan data hasil Riskesdas 2018, jumlah kasus cedera kepala di Sulawesi Utara (15,5%) merupakan urutan peringkat ke-3 nasional, dengan prevalensi paling tinggi pada kelompok usia diantara 15-24 tahun (12,2%) dan laki-laki lebih banyak (51,2%) dibandingkan dengan perempuan.¹³ Pada penelitian ini skor FOUR para pasien memiliki median 13 dengan pusat penyebaran 50% skor GCS antara 10 dan 15. Lebih spesifik, hanya 8 orang pasien (12%) berada pada kategori COT risiko tinggi (skor 0-7). Studi ini menggunakan parameter tingkat kesadaran menurut skor FOUR karena memiliki beberapa keuntungan dibandingkan skor GCS yang umum dipakai untuk menilai tingkat kesadaran. Hal ini sejalan dengan penelitian oleh Sadaka et al¹⁴ yang menyatakan Skor FOUR ialah prediktor yang akurat untuk luaran pada pasien COT dan memiliki beberapa keunggulan dibandingkan skor GCS, seperti semua komponen pemeriksaan skor FOUR tetapi tidak ada pada skor GCS, dan dapat menilai prognostik pada pasien yang diintubasi.

Tabel 2. Model regresi proporsional cox mortalitas pasien cedera otak traumatik menurut kategori skor FOUR dan kadar serum fibronectin

Variabel	Logistik		Cox	
	OR (95% CI)	p	RR (95% CI)	p
Fibronectin >7 ng/ml	32,67 (3,50 – 304,72)	0,002	23,34 (2,79 – 195,22)	0,004
Skor FOUR ≤8	33,75 (4,90 – 232,26)	<0,001	27,94 (5,26 – 148,47)	<0,001

Pada penelitian ini didapatkan distribusi kadar serum fibronektin cukup miring ke kanan dengan median 4 ng/ml (IQR 2,7-6,4 ng/ml). Kadar normal seluler fibronektin di serum darah berkisar 1,3-1,4 ng/ml menurut To dan Mindwood.¹⁵ Median lama rawat hampir satu minggu yang bervariasi dengan pusat penyebaran 50% antara 4 hingga 11 hari. Tujuh pasien (11%) meninggal selama perawatan. Hal ini sejalan dengan studi penelitian oleh Copin et al⁷ yang menyatakan adanya hubungan linier antara konsentrasi MMP-9 maksimal, yang diukur selama periode 6-12 jam, dan konsentrasi c-Fn maksimal, diukur selama periode 24-48 jam. Risiko lama perawatan lebih dari 9 hari di ICU atau mortalitas meningkat pada pasien dengan konsentrasi MMP-9 dini maksimal 21,6 ng/ml (OR = 5,0; 95% CI: 1,3 hingga 18,6; p = 0,02) atau dengan konsentrasi c-Fn akhir maksimal 7,7 g/ml (OR = 5,4; 95% CI: 1,4 hingga 20,8; p = 0,01). Sebuah asosiasi risiko serupa diamati dengan fGCS 8 (OR, 4,4; 95% CI, 1,2-15,8; p = 0,02). Tidak ada hubungan yang diamati antara MMP-9, konsentrasi c-Fn atau fGCS dan GCS pada pasien yang bertahan hidup selama 14 hari, dan *Glasgow outcome scale extended* (GOSE) pada tiga bulan.

Griffits et al¹⁶ melakukan percobaan pada tikus dengan mengambil jaringan korteks, talamus dan hipokampus pada otak tikus yang dcederai kemudian di periksa kadar protein ekstrasel matriks dalam waktu 15 menit, 1 jam, 2 jam, 6 jam, 18 jam hingga 14 hari. Kadar fibronektin pada korteks otak ditemukan menurun pada fase akut 15 menit sampai 2 jam pertama. Fase penurunan tersebut dikarenakan terjadinya proses pembersihan debris dampak dari neuroinflamasi akibat cedera otak traumatik oleh sel-sel makrofag. Kemudian peningkatan kadar fibronektin setelah 6 jam hingga 18 jam, yang terjadi karena adanya proses restorasi dari matriks ekstrasel pada SDO. Perubahan akut pada tingkat glikoprotein ini menunjukkan keterlibatan dalam jalur pembongkaran matriks ekstrasel, sedangkan tingkat pasca akut dapat menunjukkan respon restorasi atau regenerasi terkait pemulihan COT.

Studi mengenai hubungan antara kadar

fibronektin dan skor FOUR pada manusia masih terbatas. Gautam et al¹⁷ dalam penelitiannya melaporkan bahwa peningkatan fibronektin serum pada pada COT menandakan terjadinya kerusakan SDO. Penelitian oleh Gautam et al mendapatkan bahwa tingkat protein matriks ekstrasel fibronektin serum dikaitkan dengan hasil klinis setelah COT dapat bertindak sebagai penanda untuk perbedaan patofisiologik daripada biomarker protein lainnya.

Kemampuan fibronektin sebagai biomarker untuk klasifikasi COT berat ditandai dengan hasil analisis kurva ROC yang sangat baik di mana nilai sensitifitas, spesifisitas, dan akurasi sebesar 80% ataupun lebih tinggi. Pada sisi prognostik, fibronektin juga berpotensi sebagai prediktor mortalitas dengan sensitifitas, spesifisitas, dan akurasi yang semuanya di atas angka 80%. Nilai acuan untuk stratifikasi COT maupun prediksi risiko mortalitas sesuai temuan studi yaitu kadar fibronektin sekitar 7 ng/ml.

Hasil yang ada memberikan dukungan terhadap kemungkinan penggunaan fibronektin serum sebagai biomarker COT baik untuk kepentingan diagnosis maupun evaluasi prognosis. Namun studi lebih lanjut masih dibutuhkan untuk menilai konsistensi hubungan fibronektin serum baik dengan derajat keparahan COT maupun risiko mortalitas. Selain itu, nilai acuan yang diperoleh penelitian ini masih mungkin berubah pada konteks populasi berbeda baik dalam demografi maupun penanganan klinik. Jadi, perjalanan masih panjang untuk merekomendasikan penggunaan hasil pemeriksaan fibronektin dalam penanganan pasien COT

SIMPULAN

Terdapat hubungan negatif bermakna antara kadar serum fibronektin dan skor FOUR dalam hal stratifikasi pasien cedera otak traumatic. Peningkatan kadar serum fibronektin dapat dijadikan sebagai biomarker diagnostik dan evaluasi prognostik mortalitas pasien cedera otak traumatik.

Studi lanjutan dengan jumlah sampel lebih banyak dan merata serta validitasi multisenter tentang fibronektin masih sangat diperlukan untuk menilai konsistensi hu-

bungan fibronectin serum baik dengan derajat keparahan COT maupun risiko mortalitas. Pemeriksaan kadar serum fibronectin dapat dipertimbangkan sebagai biomarker diagnostik dan prognostik mortalitas pasien cedera otak traumatik.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dalam studi ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Nair SS, Surendran A, Prabhakar RB, Chisthi MM. Comparison between FOUR score and GCS in assessing patients with traumatic head injury: a tertiary centre study. *Int Surg J*. 2017;4(2):656.
2. Ostermann RC, Joestl J, Tiefenboeck TM, Lang N, Platzer P, Hofbauer M. Risk factors predicting prognosis and outcome of elderly patients with isolated traumatic brain injury. *J Orthop Surg Res*. 2018; 13(1):277.
3. Baethmann A, Eriskat J, Plesnila N. Mechanisms of secondary brain damage in cerebral ischemia and trauma recent advances of our understanding. *Act Neurochir Suppl*. 89. Springer; 2004.
4. Zhao Q-J, Zhang X-G, Wang L-X. Mild hypothermia therapy reduces blood glucose and lactate and improves neurologic outcomes in patients with severe traumatic brain injury. *J Crit Care*. 2011;26(3):311–5.
5. Prasetyo E. The primary, secondary, and tertiary brain injury. *Crit Care Shock*. 2020; 23(1):4-13.
6. Lotocki G, de Rivero Vaccari JP, Perez ER, Sanchez-Molano J, Furones-Alonso O, Bramlett HM, et al. Alterations in blood-brain barrier permeability to large and small molecules and leukocyte accumulation after traumatic brain injury: effects of post-traumatic hypothermia. *J Neurotrauma*. 2009;26(7):1123-34
7. Castellanos M, Leira R, Serena J, Blanco M, Pedraza S, Castillo J, et al. Plasma cellular-fibronectin concentration predicts hemorrhagic transformation after thrombolytic therapy in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2004;35(7):1671-6.
8. Copin J-C, Rebetez MML, Turck N, Robin X, Sanchez J-C, Schaller K, et al. Matrix metalloproteinase 9 and cellular fibronectin plasma concentrations are predictors of the composite endpoint of length of stay and death in the intensive care unit after severe traumatic brain injury. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2012;20(1):83.
9. Wang Y, Ni H. Fibronectin: extra domain brings extra risk? *Blood*. 2015;125(20): 3043-4.
10. Wijdicks EFM. Clinical scales for comatose patients: the Glasgow Coma Scale in historical context and the new FOUR Score. *Rev Neurol Dis*. 2006;3(3):109-17.
11. Bedford T, Cooke RM. Vines—a new graphical model for dependent random variables. *Ann Stat*. 2002;30(4):1031-68.
12. Issmann J, Brechmann EC, Czado C, Kurowicka D. Selecting and estimating regular vine copulae and application to financial returns. *Comput Stat Data Anal*. 2013;59:52-69.
13. Direktur Jenderal Perhubungan Darat. Perhubungan darat dalam angka 2018. Jakarta: Kementerian Perhubungan Republik Indonesia; 2018.
14. Sadaka F, Patel D, Lakshmanan R. The FOUR score predicts outcome in patients after traumatic brain injury. *Neurocrit Care*. 2012;16(1):95-101.
15. To WS, Midwood KS. Plasma and cellular fibronectin: distinct and independent functions during tissue repair. *Fibrogenesis Tissue Repair*. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2012;20(1):83.
16. Griffiths DR, Jenkins TM, Addington CP, Stabenfeldt SE, Lifshitz J. Extracellular matrix proteins are time-dependent and regional-specific markers in experimental diffuse brain injury. *Brain Behav*. 2020;10(9):e01767.
17. Gautam, Jyoti, Xu L, Nirwane A, Nguyen B, Yao Y. Loss of mural cell-derived laminin aggravates hemorrhagic brain injury. *J Neuroinflammation*. 2020; 17(1):103.