

Relationship between Level of Serum Fibronectin and Level of Consciousness according to Glasgow Coma Scale in Traumatic Brain Injury Patients

Hubungan Kadar Serum Fibronektin dengan Tingkat Kesadaran Menurut *Glasgow Coma Scale* pada Pasien Cedera Otak Akibat Trauma

Andreas K. Suwito,¹ Eko Prasetyo,² Maximilian 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: suwitowinardi@gmail.com

Received: February 27, 2022; Accepted: March 29, 2022; Published on line: April 25, 2022

Abstract: Traumatic brain injury (TBI) occurs worldwide causing death and serious disability. Adequate initial assessment of the level of consciousness with GCS and early intervention are critical components of managing a patient with TBI. Levels of fibronectin, especially c-Fn in patients with severe TBI, increase significantly over time for several days after the trauma and are associated with poorer disease prognosis. This study aimed to analyze the relationship between serum fibronectin level and the Glasgow coma scale in patients with TBI and serum fibronectin level as a predictive parameter of trauma severity in TBI. Plasma fibronectin levels were measured blindly using ELISA according to the ELISA kit instructions for fibronectin. There were 65 COT patients as samples. The majority of patients had mild to moderate COT, and only 10 (15%) patients were in the severe COT category (GCS 3-8). The distribution of serum fibronectin level was moderately skewed to the right with a median of 4 ng/ml (IQR 2.7-6.4 ng/ml). In conclusion, there is a negative relationship between serum fibronectin and GCS which could be used for COT stratification. Serum fibronectin levels tend to be high in patients with low GCS or severe COT. Fibronectin is also high in patients that did not survive.

Keywords: fibronectin; Glasgow coma scale; traumatic brain injury

Abstrak: Cedera otak traumatik (COT) banyak terjadi di seluruh dunia dan menyebabkan kematian dan disabilitas berat. Penilaian awal dengan *Glasgow coma scale* (GCS) dan intervensi yang dini merupakan komponen yang penting dalam menangani pasien. Kadar fibronektin khususnya c-Fn pada pasien dengan trauma kepala berat meningkat secara bermakna seiring waktu selama beberapa hari setelah trauma kepala dan berhubungan dengan prognosis penyakit yang lebih buruk. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan antara kadar serum fibronektin dengan GCS pada pasien COT dan kadar serum fibronektin sebagai parameter prediktif tingkat keparahan trauma. Kadar fibronektin plasma diukur secara *blind* menggunakan ELISA sesuai instruksi kit ELISA untuk fibronektin. Sampel penelitian berjumlah 65 orang pasien COT. Umumnya pasien mengalami COT ringan atau sedang, dan hanya 10 orang (15%) pasien berada pada kategori COT berat (GCS 3-8). Distribusi kadar serum fibronektin cukup miring ke kanan dengan median 4 ng/ml (IQR 2,7-6,4 ng/ml). Simpulan penelitian ini ialah terdapat hubungan negatif antara fibronektin serum dan GCS yang dapat digunakan untuk stratifikasi COT. Kadar serum fibronektin cenderung tinggi pada pasien dengan GCS rendah atau COT relatif berat. Fibronektin juga ditemukan tinggi pada pasien yang meninggal.

Kata kunci: fibronektin; *Glasgow coma scale*; cedera otak akibat trauma

PENDAHULUAN

Cedera otak traumatik (COT) atau *traumatic brain injury* (TBI) banyak ditemukan di seluruh dunia dan merupakan penyebab kematian dan disabilitas berat.¹ Berdasarkan penelitian ulasan sistematis, insidensi keseluruhan COT di Eropa sekitar 235/100.000, di Amerika Serikat sekitar 103/100.000, di Australia sekitar 226/100.000, dan di Asia sekitar 344/100.000.² Cedera otak traumatik juga berdampak terhadap masalah sosial ekonomi. *World Health Organization* (WHO) memprediksi bahwa COT dan kecelakaan lalu lintas menjadi penyebab terbesar ketiga penyakit dan trauma di seluruh dunia pada tahun 2020.²

Penilaian awal yang adekuat pada tingkat kesadaran dan intervensi yang dini merupakan komponen yang sangat penting dalam menangani pasien dengan COT. *Glasgow coma scale* (GCS) merupakan salah satu indikator penilaian tingkat kesadaran yang banyak digunakan untuk mendeskripsikan secara objektif luasnya gangguan kesadaran pada seluruh jenis pasien dengan penyakit akut dan trauma melalui tiga komponen, yaitu: respon buka mata, respon verbal, dan respon motorik.^{3,4} Walaupun skala GCS merupakan salah satu gambaran prognostik klinis yang sangat kuat, namun skor GCS dan gambaran tunggal apapun dari pasien sebaiknya digunakan untuk memprediksi luaran pasien secara individual.

Dewasa ini pengukuran penanda biologis (*biomarker*) telah menjadi suatu hal yang menarik dalam praktik klinis dunia kedokteran. Salah satu penanda biologis yang cukup menarik perhatian pada kasus COT yaitu fibronectin.^{5,6} Fibronectin merupakan suatu glikoprotein dimerik adhesif yang memromosikan interaksi antar sel dengan sel serta sel dengan matriks. Copin et al⁷ dalam penelitiannya mendapatkan bahwa kadar fibronectin khususnya c-Fn pada pasien dengan COT berat meningkat secara bermakna seiring waktu selama beberapa hari setelah trauma kepala dan berhubungan dengan prognosis penyakit yang lebih buruk. Castellanos et al⁸ menduga bahwa kadar fibronectin seluler merefleksikan trauma terhadap endotel dan perluasan kerusakan otak.

Cedera otak traumatik berat cukup sering terjadi di masyarakat dengan angka mortalitas dan disabilitas yang tinggi terhadap kelompok usia berisiko tinggi seperti usia reproduktif. Penggunaan skala koma seperti GCS untuk menilai tingkat kesadaran dan berat ringannya pasien dengan COT berat dan prognosisnya, serta adanya pengaruh fibronectin pada COT berat dari penelitian sebelumnya mendorong penulis untuk meneliti hubungan antara fibronectin dengan nilai GCS pada pasien dengan COT berat.^{1,2,9}

METODE PENELITIAN

Pengumpulan dan pengolahan data berpusat pada Badan Layanan Umum Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Prof. Dr. R. D. Kandou Manado. Jenis penelitian ini ialah analitik observasional dengan desain potong lintang.

Pasien COT berusia antara 16-45 saat masuk rumah sakit (MRS) dan onset trauma tidak lebih dari 72 jam yang membutuhkan operasi ataupun tidak yang dirawat di RSUP Manado selama masa pengumpulan data dimasukkan dalam penelitian ini. Pasien yang menolak atau tidak dapat menjalani pemeriksaan kadar serum fibronectin; mendapat infus dengan sedatif, analgetik narkotik, atau obat blok neuromuskuler; dan memiliki cedera penyerta lain seperti fraktur tulang panjang, trauma tumpul atau tajam pada toraks atau abdomen dieksklusikan dari penelitian.

Diagnosis COT ditegakkan melalui pemeriksaan klinis dan neurologik saat pasien masuk instalasi gawat darurat. Derajat keparahan cedera kepala dinilai dengan skor GCS: kategori ringan, GCS 14-15; sedang, GCS 9-13; dan berat, GCS 3-8. Lokasi perdarahan akibat trauma (frontal, temporal, oksipital, parietal, dan basal) dan jenis perdarahan akibat trauma (*epidural hematoma/EDH, subdural hematoma/SDH, intracerebral hemorrhage/ICH, subarachnoid hemorrhage/SAH, intraventricular hemorrhage/IVH*) dinilai menurut hasil CT scan. Penanganan pasien dilakukan menurut protokol *Advanced Trauma Life Support* (ATLS).

Pasien yang memenuhi kriteria inklusi

dan eksklusi dijadikan subyek penelitian setelah *informed consent* diwakilkan oleh wali pasien. Skor GCS pasien dihitung dengan rentang skor 3-15 pada hari I. Sampel darah dikumpulkan dalam 24 jam setelah trauma atau masuk ke rumah sakit dan dimasukkan ke dalam tabung EDTA dan kemudian disentrifugasi. Plasma disimpan dalam suhu -80°C sampai nantinya dianalisis. Kadar fibronektin plasma diukur secara blind menggunakan *enzyme-linked immunosorbent assays* (ELISA) sesuai instruksi kit ELISA untuk fibronektin.

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. Untuk variabel numerik dengan distribusi normal, nilai diberikan dalam bentuk *mean* dan standar deviasi (SD). Bila ketidaknormalan distribusi dapat dibuktikan, nilai median dan rentang antar kuartil (*interquartile range*, IQR) yang justru diberikan. Untuk variabel kategori, nilai proporsi ditampilkan pada masing-masingnya. Perbedaan setiap variabel menurut jenis kelamin (ataupun variabel lain yang ditentukan kemudian) selanjutnya diberikan dan diuji menggunakan uji *t* ataupun Mann-Whitney U untuk variabel numerik, dan uji *chi-square* atau *Fisher's Exact* untuk variabel kategori.

Karakteristik hubungan kadar serum fibronektin dan derajat keparahan cedera kepala menurut GCS dievaluasi menggunakan model regresi logistik. Model univariabel dan multivariabel digunakan untuk melihat ada tidaknya efek perancuan dari variabel-variabel lain dalam data. Seleksi variabel untuk model multivariabel dilakukan menurut nilai *Akaike information criterion* (AIC) dan kemaknaan koefisien variabel tersebut. Hasil analisis regresi ditampilkan sebagai estimasi nilai *odds* rasio, interval kepercayaan 95%, dan nilai *p*. Manajemen data penelitian sebagian besar berlangsung dalam aplikasi *software* statistik R versi 4.0.2, yang juga merupakan perangkat utama analisis statistik.

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado dengan nomor keterangan layak etik 148/EC/KEPK-KANDOU/VIII/2021.

HASIL PENELITIAN

Pada penelitian ini didapatkan 65 pasien COT yang menjadi sampel penelitian. Derajat keparahan COT cukup bervariasi dari ringan hingga berat. Tabel 1 memberikan gambaran deskriptif setiap variabel yang mencerminkan karakteristik pasien, proporsi menurut kategori COT menggunakan GCS, distribusi fibronektin, serta status luaran.

Korelasi fibronektin dengan variabel-variabel numerik lainnya dalam data, dan membandingkan kadar fibronektin menurut kategori COT menggunakan GCS serta menurut status mortalitas dianalisis secara bivariat yang disajikan dalam grafik seperti *scatterplot* dan *boxplot* (Gambar 1 dan Gambar 2).

Pada evaluasi fibronektin sebagai faktor diagnostik dan prognostik COT dinilai terutama melalui analisis kurva *receiver operating characteristics* (ROC) (Gambar 3). Pemodelan dibedakan untuk regresi logistik *binary* (menghasilkan *odds* rasio) dan model *hazard proportional Cox* (menghasilkan risiko relatif) yang disajikan dalam bentuk tabular (Tabel 2).

BAHASAN

Hasil penelitian mendapatkan bahwa rerata usia pasien COT dalam penelitian ini hampir 32 tahun dengan deviasi cukup besar yaitu sekitar 17 tahun (Tabel 1). Median onset trauma mencapai 6 jam (IQR 4-10 jam). Jenis lesi kranial terdistribusi sedikit lebih menonjol pada intra aksial (42%). Dari sisi area lobus yang terkena, mayoritas pasien (72%) mengalami cedera pada multipel lobus. Area yang cukup sering terkena ialah lobus frontalis (49%) dan temporalis (37%).

Gambaran CT scan kepala umumnya mengonfirmasi bahwa 10 COT mengenai kedua hemisfer (58%). Rasio tindakan penanganan pasien ialah 7:3 untuk pengelolaan konservatif vs operasi. 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.

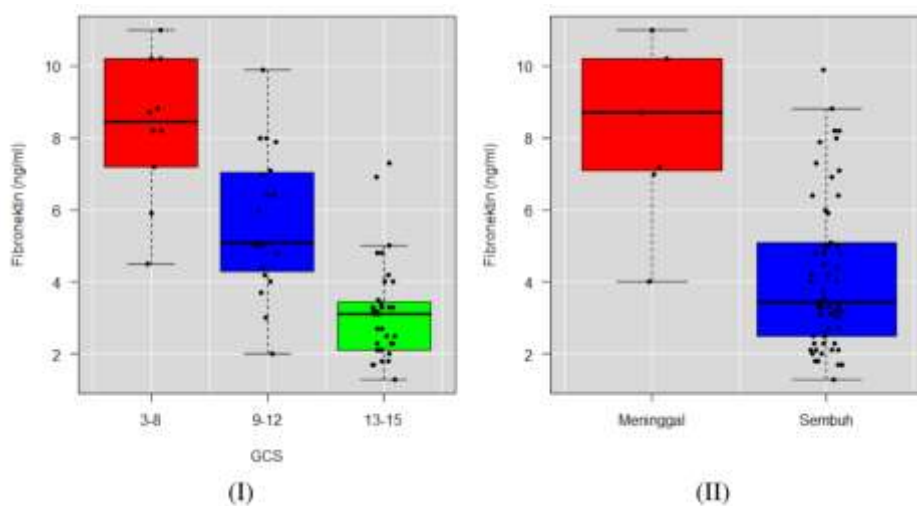
Umumnya pasien pada penelitian ini mengalami COT ringan atau sedang, ditandai dengan median GCS 14 dan pusat penyebaran 50% GCS antara 9 dan 14. Lebih spesi-

fik, hanya 10 pasien (15%) berada pada kategori COT berat (GCS 3-8) sedangkan sisanya COT sedang (GCS 9-12) dan ringan (GCS 13-15). Distribusi kadar serum fibronektin cukup miring ke kanan dengan median 4 ng/ml (IQR 2,7-6,4 ng/ml).

Tabel 1. Karakteristik pasien COT dalam penelitian (N = 65)

Karakteristik	n (%)	Mean ± SD	Median (Q1-Q3)
Usia	-	31,7±17,3	-
Onset trauma (jam)	-	-	6,0 (4,0 - 10,0)
Tindakan			
Konservatif	46 (71)	-	-
Operasi	19 (29)	-	-
GCS	-	-	14,0 (9,0 - 14,0)
3-8	10 (15)	-	-
9-13	19 (29)	-	-
14-15	36 (55)	-	-
Fibronektin (ng/ml)	-	-	4,0 (2,7 - 6,4)
Lama rawat (hari)	-	-	6,0 (4,0 - 11,0)
Meninggal	7 (11)	-	-

Catatan: SD standar deviasi, Med median, Q1 kuartil I, Q3 kuartil III, GCS *Glasgow comma scale*. ^aKategori bisa lebih dari satu, tidak eksklusif



Gambar 1. Distribusi kadar serum fibronektin menurut kategori GCS dan status mortalitas

Tabel 2. Model regresi logistik dan *Gazard proportional cox* dari mortalitas pasien COT menurut kadar serum fibronektin dan kategori cedera kepala berat menurut GCS

Variabel	Logistik		Cox	
	RR (95% CI)	p	RR (95% CI)	p
Fibronektin	2,02 (1,29 – 3,16)	0,002	1,78 (1,28 – 2,47)	0,001
GCS 3-8	26,50 (4,05 – 173,46)	0,001	47,97 (5,39 – 426,90)	0,001

Catatan: OR *odds ratio*, RR *relative risk*, CI *confidence interval*

Gambar 1 menampilkan hasil evaluasi kemampuan fibronectin baik dalam stratifikasi COT berat (vs COT sedang-ringan) maupun dalam prediksi mortalitas selama perawatan. Elaborasi hubungan antara fibronectin dan GCS khususnya dalam prediksi prognosis COT kemudian dikuantifikasi melalui pemodelan regresi pada Tabel 2. Model regresi logistik *binary* mengestimasi kemampuan variabel memprediksi terjadinya kematian sementara regresi *hazard* proportional Cox menilai kemampuan prediksi variabel terhadap insidens atau risiko kematian. Menurut model pertama, setiap ng/ml peningkatan fibronectin akan meningkatkan odds (peluang) mortalitas sekitar dua kali lipat (95% CI 1,29 - 3,16; $p = 0,002$). Sementara itu, pasien COT kategori berat yaitu GCS 3-8 memiliki pertambahan odds mortalitas hampir 27 kali lipat dibandingkan mereka di kategori COT sedang-ringan. Adapun sesuai model kedua, setiap pertambahan fibronectin 1ng/ml berhubungan dengan kenaikan insidens mortalitas sekitar 1,78 kali lebih besar (95% CI 1,28-2,47; $p=0,001$). Pengaruh status COT (berat vs sedang-ringan) mencapai risiko relatif hampir 50 namun intervalnya sangat lebar sekalipun $p=0,001$. Perlu diketahui bahwa kedua model menggunakan analisis regresi univariat.

Hal tersebut sesuai dengan penelitian oleh Copin et al⁷ mengenai kadar fibronectin khususnya c-Fn pada pasien dengan COT berat yang mendapatkan enam jam setelah cedera kepala, kadar c-Fn plasma sebesar 3,3 $\mu\text{g/mL}$ dan meningkat secara bermakna seiring waktu selama beberapa hari kemudian dan mencapai nilai akhir sebesar 5,3 $\mu\text{g/mL}$ pada 48 jam setelah trauma dengan nilai $p=0,005$. Kadar c-Fn yang tinggi ditemukan pada pasien yang bertahan ≥ 10 hari di ruang perawatan intensif dengan nilai AUC 0,737 namun tidak bermakna secara statistik; pada pasien yang meninggal sebelum waktu 3 bulan; dan skor Glasgow Coma ≤ 8 pada hari ke 14. Terdapat kemungkinan 1,8 kali lebih besar pasien kritis atau berada di ruang perawatan intensif >9 hari dengan konsentrasi c-Fn $\geq 7,7$ $\mu\text{g/mL}$ dengan nilai rasio odds 5,4 nilai $p=0,01$, nilai sensitivitas 60,7%, dan nilai spesifisitas 77,8%.

Hasil analisis data mengidentifikasi adanya hubungan negatif antara fibronectin serum dengan GCS dan prognosis COT. Temuan ini mempertegas keberadaan fibronectin serum sebagai biomarker potensial stratifikasi kategori dan prediksi prognosis COT. Penelitian ini mendapatkan bahwa kadar serum fibronectin cenderung tinggi pada pasien dengan GCS rendah, yakni mereka dengan kategori COT relatif berat. Sebaliknya, pasien COT yang lebih ringan dengan GCS relatif tinggi didapatkan memiliki fibronectin serum relatif rendah. Fibronectin serum juga ditemukan tinggi pada pasien-pasien yang meninggal. Kemampuan fibronectin sebagai biomarker untuk klasifikasi COT berat ditandai dengan hasil analisis kurva ROC yang sangat baik dengan nilai sensitifitas, spesifisitas, dan akurasi sebesar 80% ataupun lebih tinggi. Pada sisi prognostik, fibronectin juga berpotensi sebagai prediktor mortalitas dengan sensitifitas, spesifisitas, dan akurasi yang semuanya di atas angka 80%. Data penelitian mengindikasikan penggunaan kadar fibronectin sekitar 7 ng/ml sebagai nilai acuan, baik untuk stratifikasi COT maupun untuk prediksi risiko mortalitas.

Hasil penelitian ini dapat mengarah ke dua hipotesis yaitu fibronectin mungkin mengganggu proses penyembuhan pada COT yang menyebabkan GCS rendah; hipotesis kedua ialah lesi otak yang demikian luas menstimulasi ekspresi fibronectin yang tinggi sehingga GCS yang ditemukan pada individu tersebut cenderung rendah.⁹ Penelitian yang dilakukan oleh Sikkema et al¹⁰ menyimpulkan bahwa makrofag dan mikroglia tumbuh pada agregat fibronectin yang mungkin mengganggu proses remielinisasi pada lesi otak. Menurut penelitian tersebut fibronectin memiliki potensi untuk mengganggu proses penyembuhan otak. Liu¹¹ mengemukakan simpulan berbeda yaitu awalnya memang terdapat formasi *fibrin/fibronectin clot* yang berlanjut ke proses mielinisasi setelah satu minggu. Hasil kedua penelitian ini menyimpulkan bahwa peran fibronectin dan proses penyembuhan jaringan otak masih belum dipahami secara menyeluruh sehingga memerlukan penelitian

lebih lanjut untuk menyimpulkan kedua hipotesis tersebut.

Kelemahan penelitian ini ialah belum dilakukan validitas eksternal, pemeriksaan fibronektin belum tersedia secara luas, dan sampel yang paling akurat berupa fibronektin seluler otak masih sulit didapat oleh karena memerlukan biopsi langsung pada jaringan otak.

SIMPULAN

Terdapat hubungan negatif antara fibronektin serum dan GCS yang dapat digunakan untuk stratifikasi COT. Kadar serum fibronektin cenderung tinggi pada pasien dengan GCS rendah, yakni mereka dengan kategori COT relatif berat. Pada sisi prognostik, fibronektin juga berpotensi sebagai prediktor mortalitas. Nilai acuan untuk stratifikasi COT maupun prediksi risiko mortalitas sesuai temuan studi yaitu kadar fibronektin sekitar 7 ng/ml.

Disarankan untuk melakukan penelitian multisentrik dengan menggunakan sampel fibronektin seluler otak bila memungkinkan. Studi lebih lanjut masih dibutuhkan untuk menilai konsistensi hubungan fibronektin serum baik dengan derajat keparahan COT maupun risiko mortalitas.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dalam studi ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Waltzman D, Daugherty J. Concussion knowledge and experience among a sample of American adults. *Journal of Concussion*. 2018;2:205970021876921.
2. Taylor CA, Bell JM, Breiding MJ, Xu L. Traumatic brain injury-related emergency department visits, hospitalizations, and deaths - United States, 2007 and 2013. *MMWR Surveillance Summaries*. 2017;66(9):1-16.
3. Waltzman D, Hoffman R, Donnell Z, Bell E, Sarmiento K. US Centers for Disease Control and Prevention's HEADS UP branding and evaluation process. *Health Educ J*. 2020;79(2):180-94.
4. Saatman KE, Duhaime AC, Bullock R, Maas AIR, Valadka A, Manley GT, et al. Classification of traumatic brain injury for targeted therapies. *J Neurotrauma*. 2008;5(7):719-38.
5. Fuentes MM, Wang J, Haarbauer-Krupa J, Yeates KO, Durbin D, Zonfrillo MR, et al. Unmet rehabilitation needs after hospitalization for traumatic brain injury. *Pediatrics*. 2018;141(5):e20172859.
6. Dinsmore J. Traumatic brain injury: an evidence-based review of management. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care and Pain*. 2013;13(6):189-95.
7. 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.
8. 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.
9. Zufiría O, Cuba BC, Rodríguez SM, Ramírez LJ, Nunez PP, Degenhardt MT, et al. Severe head injury: Prognostic factors and clinical management. *Neurosurg J*. 2018;1(1):4-12.
10. Sikkema AH, Stoffels JM, Wang P, Basedow FJ, Bultink R, Bajramovic JJ, et al. Fibronectin aggregates promote features of a classically and alternatively activated phenotype in macrophages. *J Neuroinflammation*. 2018;15(218). Available from: <https://doi.org/10.1186/212974-018-1238-x>
11. Liu MH. The role of extracellular matrix in peripheral nerve regeneration: a wound chamber study. *Acta Neuropathologica*. 1992;83(5):469-74.