

Hubungan Kadar Laminin Serum dengan Klasifikasi CT Marshall dan GCS pada Pasien Cedera Otak akibat Trauma

Ferry Sudarsono,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, Sulawesi Utara, Indonesia

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

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

Email: ferry_sudarsono@yahoo.com

Abstract: Elevated serum laminin levels in patients with traumatic brain injury (TBI) have been documented, but studies on its ability to predict outcomes based on the CT Marshall and Glasgow Coma Scale (GCS) classification are still unclear. This study was aimed to evaluate the relationship between serum laminin levels and Marshall CT as well as GCS classification in COT patients. This was an observational and analytical study with a cross-sectional design. A scan was used to determine the CT Marshall and GCS classification in order to obtain the level of consciousness. Venous blood samples for laminin were drawn less than 24 hours post-trauma. Age and gender were recorded, and the variable selection was carried out gradually. Proportional regression models were used to assess changes in the CT Marshall and GCS classification associated with laminin levels. The result showed that the 32 patients with COT had a mean laminin level of 818.4 pg/mL. Patients were distributed almost uniformly in the six categories of the CT Marshall classification. Furthermore, the final regression model consisted of patients with the CT Marshall IV-VI classification having a serum laminin level of 316.74 pg/mL (95% CI 206.88; 426.60 pg/mL; $p < 0.001$) higher than that of I-III. Meanwhile, after controlling for a number of other variables, the difference increased to 401.06 pg/mL (95% CI 264.84; 563.28 pg/mL; $p < 0.001$). The individual consciousness levels were measured by using GCS which consist of an inverse relationship with serum laminin levels. Each increase in the mean of GCS rate decreased the laminin value to about 49.10 pg/mL (95% CI 23.33; 74.96 pg/mL; $p < 0.001$). In conclusion, laminin has a significant correlation with the CT Marshall and GCS classifications in patients with COT.

Keywords: laminin, traumatic brain injury (TBI)

Abstrak: Peningkatan kadar serum laminin pada pasien dengan cedera otak akibat trauma (COT) telah didokumentasikan, namun studi tentang kemampuannya untuk memprediksi hasil berdasarkan klasifikasi CT Marshall dan GCS (*Glasgow Coma Scale*) masih terbatas. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi hubungan antara kadar laminin serum dengan klasifikasi CT Marshall dan GCS pada pasien COT. Jenis penelitian ialah analitik observasional dengan desain potong lintang. Pemeriksaan CT-scan digunakan untuk menentukan klasifikasi CT Marshall dan GCS digunakan untuk menentukan tingkat kesadaran. Sampel darah vena untuk laminin diambil kurang dari 24 jam pasca trauma. Usia dan jenis kelamin juga dicatat. Seleksi variabel dilakukan secara bertahap. Digunakan model regresi proporsional untuk menilai perubahan klasifikasi CT Marshall dan GCS terkait dengan kadar laminin. Hasil penelitian mendapatkan 32 pasien dengan COT yang masuk ke Instalasi Rawat Darurat Bedah (IRDB). Kadar rerata laminin ialah 818,4 pg/mL. Pasien didistribusikan hampir seragam dalam enam kategori dari klasifikasi CT Marshall. Model regresi akhir terdiri dari penderita dengan klasifikasi CT Marshall IV-VI rata-rata memiliki kadar laminin serum 316,74 pg/mL (95% CI 206,88; 426,60 pg/mL; $p < 0,001$) lebih tinggi daripada mereka dengan kategori I-III. Setelah sejumlah variabel lain dikontrol, selisih tersebut bahkan naik menjadi 401,06 pg/mL (95% CI 264,84; 563,28 pg/mL; $p < 0,001$). Tingkat kesadaran individu, diukur menggunakan GCS, sebaliknya memiliki hubungan terbalik dengan kadar laminin serum. Setiap kenaikan angka GCS rata-rata menurunkan nilai laminin hingga sekitar 49,10 pg/mL (95% CI 23,33; 74,96 pg/mL; $p < 0,001$). Simpulan penelitian ini ialah laminin mempunyai korelasi bermakna dengan klasifikasi CT Marshall dan GCS pada pasien dengan COT.

Kata kunci: laminin, cedera otak akibat trauma (COT)

PENDAHULUAN

Cedera otak akibat trauma (COT) masih merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas di dunia pada individu berusia di bawah 45 tahun.¹ Selama tahun 2006 sampai dengan 2014, angka COT yang berhubungan dengan kunjungan instalasi gawat darurat, rawat inap dan kematian meningkat sebanyak 53%. Pada tahun 2014, rerata sebanyak 155 orang di Amerika Serikat meninggal setiap harinya akibat COT.²

Penanganan penderita COT, khususnya cedera otak risiko tinggi yang memiliki morbiditas dan mortalitas tinggi, pada prinsipnya mengutamakan upaya pencegahan proses cedera otak sekunder yang terjadi setelah cedera otak primer. Cedera otak primer terjadi akibat gaya mekanik saat terjadinya trauma pada tulang kepala dan jaringan otak dan bersifat ireversibel sedangkan cedera otak sekunder, bersifat reversibel, yang terjadi menyusul cedera otak primer, akibat interaksi dinamis dari proses iskemia, inflamasi dan sitotoksik.³ Proses inilah yang menyebabkan neutrofil dengan cepat melepas Pro MMP-9 dari granulanya dan mengaktifkan MMP-9. Kadar MMP-9 yang meningkat akan menyebabkan degradasi matriks ekstrasel, salah satunya laminin.

Laminin adalah komponen glikoprotein dari matriks ekstrasel dan muncul di membran basal dari berbagai jaringan termasuk di dalam sistem saraf. Dalam jaringan saraf, laminin berhubungan dengan sel Schwann dan astroglia dan terdeteksi secara primer di ekstrasel. Laminin mengekspresikan berbagai aktivitas biologi, termasuk pertumbuhan neurit, pengikatan sel, proliferasi sel dan aktivitas biosintesis. Dalam pembentukan jaringan saraf, laminin mungkin bertindak sebagai dasar untuk migrasi sel dan elongasi sel untuk menambah ketahanan saraf. Pada cedera otak, laminin mungkin sebagai kebutuhan utama untuk regenerasi efektif.⁴

CT Scan merupakan prosedur pilihan yang sering dipakai, terutama untuk diagnosis, evaluasi dan perkiraan prognosis pasien dengan COT. Pada tahun 1991, Marshall et al mengelompokkan pasien COT menurut beberapa karakteristik CT, dengan menggabungkan sifat anatomi

cedera otak. CT Marshall menggunakan temuan dari CT Scan pada tingkat sefalik, tingkat pergeseran garis tengah (midline), dan ada tidaknya lesi local serta lesi yang dapat dievakuasi atau tidak.⁵

Glasgow coma scale (GCS) digunakan secara nasional dan internasional, dan merupakan suatu skala yang sederhana, sensitif, seragam, komprehensif, dan obyektif sebagai sarana untuk menilai dan mencatat penurunan kesadaran yang memerlukan evaluasi terus menerus dengan sedikit kesalahan antar pengamat. Sejak itu, GCS menjadi ukuran klinis yang paling banyak digunakan untuk mengatasi tingkat keparahan cedera pada pasien COT.⁶

Penelitian ini bertujuan untuk menilai hubungan kadar serum laminin dengan klasifikasi CT Marshall dan GCS pada pasien COT agar dapat membantu para klinisi untuk mendapatkan korelasi yang lebih baik tentang laminin dengan CT Marshall dan GCS sehingga dapat menentukan prognosis dan luaran kasus COT di rumah sakit.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini dirancang sebagai suatu studi analitik observasional dengan desain potong lintang. Subyek penelitian sebanyak 32 pasien COT yang masuk ke IRDB RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado sejak bulan Oktober hingga Desember 2020 dengan kriteria inklusi onset trauma kurang dari 24 jam, usia 16-45 tahun, dan COT 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 mempengaruhi kesadaran atau inflamasi, memiliki cedera penyerta seperti fraktur tulang panjang, trauma tumpul atau tajam pada toraks atau abdomen, pada anamnesis dan pemeriksaan fisik didapatkan tanda dan gejala proses inflamasi sebelumnya, kemudian menolak atau tidak dapat menjalani *CT-Scan* dan pemeriksaan kadar laminin.

Pasien dilakukan pemeriksaan GCS dan

CT-scan kepala, kemudian dikelompokkan berdasarkan klasifikasi CT Marshall dan berdasarkan lokasi (ekstra-aksial, intra-aksial, keduanya), hemisfer (garis tengah/difus, dekstra, sinistra), dan area (frontal, parietal, temporal, oksipital, multipel) otak yang terkena dalam cedera. Kadar serum laminin diambil dari sampel darah vena dalam waktu kurang dari 24 jam pasca trauma.

Data diolah menggunakan fasilitas Microsoft Excel dan software statistik R versi 3.6.1. Analisis deskriptif untuk melihat distribusi variabel penelitian dilakukan secara univariat dan bivariat. Perbedaan variabel menurut jenis kelamin diuji menggunakan uji t atau Mann-Whitney U untuk variabel numerik, dan uji Fisher's Exact untuk variabel kategori. Model untuk klasifikasi CT Marshall dan GCS menggunakan regresi proportional odds dengan kadar serum laminin sebagai faktor resiko utama. Hasil analisis regresi disajikan sebagai nilai odds rasio (OR).

Penelitian ini telah mendapat persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado, dengan nomor keterangan layak etik yaitu No. 073/EC/KEPK-KANDOU/IX/2020.

HASIL PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado sejak bulan Oktober sampai dengan Desember 2020. Subjek penelitian sebanyak 25 orang pasien COT yang masuk dan dirawat di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado serta memenuhi

kriteria inklusi dan eksklusi.

Subjek penelitian ini didominasi laki-laki (n=24; 75%) dengan median usia 21 (IQR 17,8-25,0) tahun (Tabel 1). Median kadar laminin serum pada pasien tercatat sekitar 818,4 pg/mL (IQR 675,4). Angka GCS berdasarkan jenis kelamin tidak banyak berbeda dengan median untuk keseluruhan, yakni 12 (IQR 9-14). Pasien laki-laki dan perempuan terlihat perbedaannya dalam klasifikasi CT Marshall di saat masuk rumah sakit. Klasifikasi CT Marshall mengindikasikan bahwa pasien perempuan cenderung berada pada tingkat yang lebih berat daripada laki-laki (p=0,013).

Tabel 2 mengindikasikan hubungan positif kuat antara klasifikasi CT Marshall dan nilai laminin serum. Penderita dengan anatomi CT Marshall kategori IV-VI rata-rata memiliki kadar laminin serum 316,74 pg/mL (p<0,001) lebih tinggi daripada yang dengan kategori I-III. Setelah sejumlah variabel lain dikontrol, selisih tersebut bahkan naik menjadi 401,06 pg/mL (p<0,001). Dengan kata lain, lesi otak yang lebih berat terlihat berhubungan dengan kenaikan laminin yang lebih tinggi. Tingkat kesadaran individu, diukur menggunakan GCS, sebaliknya memiliki hubungan terbalik dengan kadar laminin serum. Setiap kenaikan angka GCS rata-rata menurunkan nilai laminin hingga sekitar 49,10 pg/mL (p<0,001). Namun setelah model regresi mengontrol variasi kategori CT Marshall, lokasi perdarahan, lobus dengan cedera, dan hemisfer yang terlibat, hubungan GCS dan kadar laminin serum menghilang (p=0,393).

Tabel 1. Karakteristik pasien cedera otak akibat trauma

Karakteristik	Total (N=32)		Laki-laki (n=24)		Perempuan (n=8)		p ^a
	n (%) atau Mean (SD)	Median (Q1-Q3)	Mean (SD)	(Q1-Q3)	Mean (SD)	(Q1-Q3)	
Usia	*	21,0 (17,8-35,0)	*	20,5 (17,0-30,5)	*	32,0 (20,2-42,8)	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
GCS	*	12,0 (9,0-14,0)	*	12,0 (9,8-14,0)	*	9,5 (8,0-12,5)	0,094
CT Marshall	*	4,0 (2,0-5,0)	*	3,5 (2,0-5,0)	*	5,0 (5,0-5,2)	0,013

Catatan: SD standar deviasi; Q1 kuartil I; Q3 kuartil III; GCS *Glasgow comma scale*; ^aHasil uji t atau uji U Mann-Whitney pada variabel numerik; uji χ^2 atau Fisher's Exact pada variabel kategori

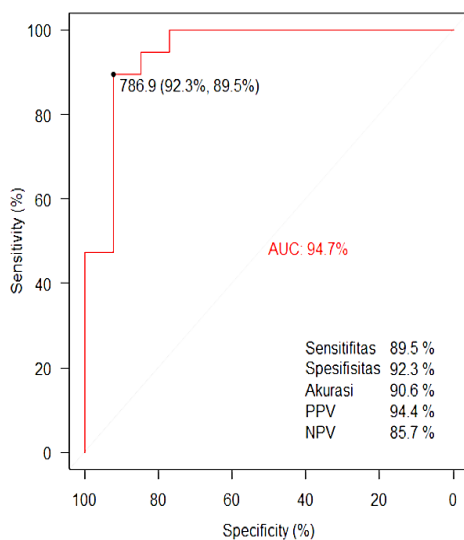
Tabel 2. Model regresi linear kadar laminin serum dengan klasifikasi CT Marshall dan GCS sebagai prediktor utama

Variabel	Perubahan kadar laminin serum			
	Model univariabel		Model multivariabel	
	β (95% CI)	p	β (95% CI)	p
CT Marshall: Kategori I-III (R)				
IV-VI	316,74 (206,88;426,60)	<0,001	414,06 (264,84;563,28)	<0,001
GCS	-49,10 (-74,96;-23,23)	0,001	12,35 (-15,45;40,16)	0,393
Usia	4,50 (-2,60;11,60)	0,206	*	
Kelamin	174,31 (3,30;345,33)	0,046	*	

Catatan: CI confidence interval; R referens

Tabel 2 juga memperlihatkan bahwa pasien perempuan rata-rata memiliki kadar laminin serum hampir 175 pg/mL lebih tinggi dari pasien laki-laki ($p=0,046$). Nilai p ini memang tidak cukup kecil dan pada analisis multivariat hubungan tersebut menjadi tidak bermakna.

Gambar 1 memperlihatkan hasil analisis kemampuan diagnostik laminin khususnya dalam membedakan kategori IV-VI CT Marshall dengan kategori yang lebih rendah. Temuan ini tampaknya sangat menjanjikan. Nilai ambang sebesar 786,9 pg/mL khususnya mampu memisahkan pasien kategori IV-VI CT Marshall dengan sensitifitas 89,5% dan spesifisitas 92,3%.



Gambar 1. Kurva *Receiver Operating Characteristics* dari kemampuan laminin mendiagnosis lesi otak kategori IV-VI dalam klasifikasi CT Marshall

Ukuran diagnostik lainnya, termasuk daerah di bawah kurva (AUC), akurasi, nilai prediksi positif (PPV), dan nilai prediksi negatif (NPV) semuanya mendukung penggunaan kadar laminin serum sebagai biomarker tingkat kerusakan otak.

BAHASAN

Subjek penelitian ini didominasi oleh jenis kelamin laki-laki ($n=24$; 75%) dengan median usia 21 tahun. Data ini sejalan dengan studi oleh Munivenkatappa et al⁷ yang menyatakan COT didominasi oleh laki-laki usia muda. Hasil penelitian oleh Abou-Abbass et al⁸ yang dilakukan di Lebanon memiliki median usia 23 tahun yang juga sejalan dengan penelitian ini.

Klasifikasi CT Marshall mengindikasikan bahwa pasien perempuan cenderung berada pada tingkat yang lebih berat daripada laki-laki. Hal ini selaras dengan penelitian yang dilakukan oleh Ma et al⁹ yang menyatakan bahwa COT yang dialami perempuan lebih berat dibandingkan laki-laki yang diukur menggunakan GCS.

Hasil penelitian ini juga memperlihatkan median kadar laminin sekitar 818,4 pg/mL. Hal ini sejalan dengan penelitian oleh George et al¹⁰ yang melaporkan adanya peningkatan kadar laminin pada COT.

Berdasarkan hasil penelitian dan analisis data didapatkan kadar laminin serum meningkat setelah terjadi COT, yaitu kadar serum laminin setinggi 818,4 pg/mL. Hal ini sesuai dengan yang telah didokumentasikan pada penelitian-penelitian sebelumnya, yaitu kadar laminin serum akan meningkat dalam dua jam sampai tiga hari

setelah trauma. Nilai kadar laminin serum akan semakin meningkat pada cedera yang lebih buruk yang pada penelitian ini dikategorikan berdasarkan klasifikasi CT Marshall.

Hasil analisis regresi memperlihatkan bahwa pasien dengan klasifikasi CT Marshall I-III cenderung memiliki kadar serum laminin yang jauh lebih rendah daripada pasien COT dengan klasifikasi CT Marshall yang lebih tinggi. Menurut Kangwantas et al,¹¹ kadar laminin serum yang tinggi cenderung mengarah pada luaran yang lebih buruk setelah COT, sehingga laminin dapat dijadikan sebagai nilai prognostik.

SIMPULAN

Terdapat hubungan antara kadar laminin serum dengan klasifikasi CT Marshall. Semakin tinggi kadar laminin maka klasifikasi CT Marshall semakin buruk. Sebaliknya GCS memiliki hubungan terbalik dengan kadar serum laminin, yaitu semakin rendah kadar laminin maka nilai GCS semakin baik.

Disarankan untuk melakukan penelitian lanjut yang berfokus pada tingkat gen dalam hal sintesis kadar laminin serum pada pasien cedera otak akibat trauma.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dalam studi ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Mauritz W, Wilbacher I, Majdan M, Leitgeb J, Janciak I, Brazinova A, et al. Epidemiology, 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.
- Centers for Disease Control and Prevention. Surveillance report of traumatic brain injury-related emergency department visits, hospitalizations, and deaths - United States, 2014. Center for Disease Control and Prevention, U.S. Department of Health and Human Services, 2019.
- 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.
- 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.
- Julian YR. *Neurological Surgery; Intracranial Pressure Volume 1* (4th ed). California: WB Saunders Co, 1996; p. 211-5.
- Munivenkatappa A, Agrawal A, Shukla DP, Kumaraswamy D, Devi BI. Traumatic brain injury: Does gender influence outcomes? *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2016; 6(2):70-3.
- Abou-Abbass H, Bahmad H, Ghandour H, Fares J, Wazzi-Mkahal R, Yacoub B, et al. Epidemiology and clinical characteristics of traumatic brain injury in Lebanon: a systematic review. *Medicine (Balti-more)*. 2016;95(47):e5342
- Ma C, Wu X, Shen X, Yang Y, Chen Z, Sun X, et al. Sex differences in traumatic brain injury: a multi-dimensional exploration in genes, hormones, cells, individuals, and society. *Chin Neurosurg J*. 2019; 5(24).
- George N, Geller HM. Extracellular matrix and traumatic brain injury. *J Neuro Res*. 2018;00:1-16.
- 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