



Hubungan Fibronektin Serum dengan Tingkat Kesadaran Menurut Klasifikasi CT-Marshall pada Pasien Cedera Otak Sedang dan Berat akibat Trauma Relationship between Serum Fibronectin and Level of Consciousness Based on CT-Marshall Classification in Moderate and Severe Traumatic Brain Injury Patients

Diornald Mogi,¹ Eko Prasetyo,² Maximillian Ch. Oley,² Ferdinan Tjungkagi,² Yovanka N. Manuhutu²

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

²Divisi Bedah Saraf Bagian Ilmu Bedah Universitas Sam Ratulangi - RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado, Indonesia
Email: diornald@gmail.com

Received: February 17, 2023; Accepted: July 10, 2023; Published online: July 13, 2023

Abstract: Traumatic brain injury (COT) is the main cause of brain damage in the young and productive age generations. Although there is no accurate biological markers for detecting brain damages so far, many studies about fibronectin have been reported as a promising biological marker. This study aimed to obtain the relationship between serum fibronectin and level of consciousness based on CT-Marshall in patients with moderate and severe COT. This was an observational and analytical study with a cross-sectional design. Samples that met the study criteria were taken sequentially from the study hospital without differentiating exposure status (serum fibronectin levels) or outcome (CT-Marshall category). The regression test on the main variable serum fibronectin levels with awareness using the CT-Marshall category was carried out and showed significant relationship between serum fibronectin level and the patient's CT-Marshall category. The higher the serum fibronectin level, the higher the patient's CT-Marshall category which meant that a patient had a degree of severity and poor consciousness. In conclusion, there is a significant relationship between serum fibronectin level and level of consciousness based on the CT-Marshall category in traumatic brain injury patients.

Keywords: traumatic brain injury; biological markers; fibronectin; level of consciousness

Abstrak: Cedera otak akibat trauma (COT) merupakan penyebab utama kerusakan otak pada generasi muda dan usia produktif. Saat ini, belum terdapat penanda biologis yang akurat untuk mendeteksi kerusakan otak traumatik ataupun menilai prognosis terkait kerusakan otak traumatik namun perhatian terhadap penanda biologis telah meningkat akhir-akhir ini yaitu antara lain fibronektin. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan fibronektin serum dengan tingkat kesadaran menurut klasifikasi CT-Marshall pada pasien COT sedang dan berat. Jenis penelitian ialah analitik observasional dengan desain potong lintang. Sampel yang memenuhi kriteria penelitian diambil berurutan dari rumah sakit tempat penelitian tanpa membedakan status paparan (kadar fibronektin serum) ataupun luaran (kategori CT-Marshall). Pengambilan data dilakukan hanya sekali untuk keseluruhan variabel selama masa pengumpulan data. Hasil uji regresi terhadap kadar fibronektin serum dengan kesadaran menggunakan kategori CT-Marshall mendapatkan adanya hubungan bermakna yaitu semakin tinggi kadar fibronektin serum, semakin tinggi pula kategori CT-Marshall pasien yang berarti pasien memiliki derajat keparahan dan kondisi kesadaran yang buruk. Simpulan penelitian ini ialah terdapat hubungan bermakna antara kadar fibronektin serum terhadap kesadaran menggunakan kategori CT-Marshall pada pasien cedera otak traumatik.

Kata kunci: cedera otak akibat trauma; penanda biologis; fibronektin; tingkat kesadaran

PENDAHULUAN

Cedera otak akibat trauma (COT) merupakan penyebab utama kerusakan otak pada generasi muda dan usia produktif. Angka kejadian COT meningkat setiap tahun, terutama karena kecelakaan lalu lintas di negara berkembang. Insidennya bervariasi dari 67 ke 317 per 100.000 individu dan mortalitas sekitar 50% untuk COT berat. Di Inggris misalnya, setiap tahun sekitar 100.000 kunjungan penderita kerumah sakit berkaitan dengan trauma kepala yang 20% diantaranya terpaksa memerlukan rawat inap.^{1,2}

Kejadian cedera otak di Amerika Serikat setiap tahunnya diperkirakan mencapai 500.000 kasus. Di negara berkembang seperti Indonesia dengan meningkatnya pembangunan yang diikuti mobilitas masyarakat yang salah satu segi diwarnai dengan lalu lintas kendaraan bermotor yang mengakibatkan kecelakaan lalu lintas makin sering terjadi dan korban cedera kepala makin banyak.^{1,2} Di Indonesia sepanjang tahun 2022 tercatat 6707 kasus kecelakaan lalu lintas dan terdapat korban meninggal sebanyak 452. Dari korban yang meninggal ini sekitar 80% disebabkan cedera kepala.³

Mekanisme cedera otak primer diakibatkan oleh cedera mekanis terhadap banyak neuron, akson, glia, dan pembuluh darah. Efek ini menginduksi mekanisme sekunder yang merupakan akibat dari depolarisasi, pelepasan neurotransmitter, gangguan lipid, dan keterlambatan respon inflamasi dan imunologis dalam hitungan menit, hari bahkan bulan setelah cedera primer. Inflamasi setelah cedera otak berat dapat menyebabkan komplikasi yang dapat memengaruhi luaran penderita termasuk sindrom respon inflamasi sistemik (SIRS).⁴⁻¹¹ Saat ini, belum terdapat penanda biologis yang akurat untuk mendeteksi kerusakan otak traumatik ataupun menilai prognosis terkait kerusakan otak traumatik namun perhatian terhadap penanda biologis telah meningkat akhir-akhir ini. Beberapa penanda biologis yang menjanjikan untuk mendeteksi kerusakan otak meliputi *glial fibrillary acidic protein* (GFAP), *ubiquitin C-terminal hydrolase-L1* (UCH-L1), *alpha-II spectrin breakdown product* (SBDP145), S100B, dan *enolase specific neuron*.^{4,7-11}

Fibronektin merupakan suatu glikoprotein multidomain dimerik besar, terdiri dari 230-250 kDa monomer yang dihubungkan oleh ikatan disulfida pada terminal C. Fibronectin merupakan glikoprotein adhesif yang mempromosikan interaksi antar sel dengan sel, dan sel dengan matriks. Terdapat dua bentuk fibronectin yang dikenal, yaitu fibronectin plasma dan fibronectin seluler. Biomarker ini secara luas didistribusikan dalam matriks ekstrasel dan sirkulasi darah, dan dibutuhkan untuk embriogenesis, penyembuhan luka, infeksi, dan transformasi malignan.³ Fibronektin berinteraksi dengan kolagen, heparin, fibrin, dan reseptor permukaan sel dari keluarga integrin yang terlibat dalam banyak proses meliputi adhesi sel, morfologi sel, migrasi sel, trombosis, progresi tumor, dan diferensiasi embrionik.^{4,5} Pada sistem saraf pusat, fibronectin diekspresikan dalam spasial yang sangat spesifik dan pola temporal penting untuk migrasi neuronal dan pertumbuhan saraf selama perkembangan manusia.^{4,7-10}

Computerized Tomographic scan (CT scan), merupakan prosedur pilihan yang sering dipakai pada hampir seluruh senter pelayanan kesehatan, terutama untuk diagnosis, evaluasi, terapi serta perkiraan prognosis penderita dengan cedera otak. Pada tahun 1991, Marshall et al mengusulkan CT klasifikasi untuk mengelompokkan penderita dengan cedera otak menurut beberapa karakteristik CT. CT Marshall menggunakan temuan dari *CT scan* pada tingkat mesensefalik, tingkat pergeseran garis tengah dan ada tidaknya lesi lokal.¹²

Terdapat beberapa laporan penelitian terdahulu mengenai pasien dengan cedera otak traumatik di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou, Manado, antara lain mengenai hubungan antara skala skor FOUR dan CT Marshall dengan penilaian GCS,¹³ hubungan kadar laminin serum dengan klasifikasi CT Marshall dan GCS,¹⁴ dan hubungan kadar interleukin 10 serum dan klasifikasi CT Marshall,¹⁵ namun penelitian terhadap hubungan salah satu penanda biologis yang cukup menarik perhatian yaitu fibronektin dengan COT belum pernah dilaporkan. Hal ini mendorong peneliti untuk mengetahui lebih lanjut mengenai hubungan fibronektin serum dengan tingkat kesadaran menurut klasifikasi CT-Marshall pada pasien cedera otak sedang dan berat akibat trauma di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou, Manado, periode Juli 2022 – Desember 2022

METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou. Jenis penelitian ialah analitik observasional dengan desain potong lintang. Sampel yang memenuhi kriteria penelitian diambil secara berurutan tanpa membedakan status paparan (kadar fibronektin serum) ataupun luaran (kategori CT-Marshall). Pengambilan data dilakukan hanya sekali untuk keseluruhan variabel selama masa pengumpulan data. Prevalensi kasus COT sedang/berat biasanya tidak besar, tetapi penggunaan desain alternatif terutama studi kasus-kontrol tidak memungkinkan karena sulitnya mencari pasien pembanding atau kontrol dari keadaan COT untuk keperluan penelitian yang ada.

HASIL PENELITIAN

Tabel 1 memperlihatkan karakteristik subyek penelitian. Median usia subyek penelitian ialah 24,0 tahun dengan onset cedera 7,0 jam dan lama rawat 5,0 hari.

Tabel 1. Karakteristik dan subjek penelitian (N = 29)

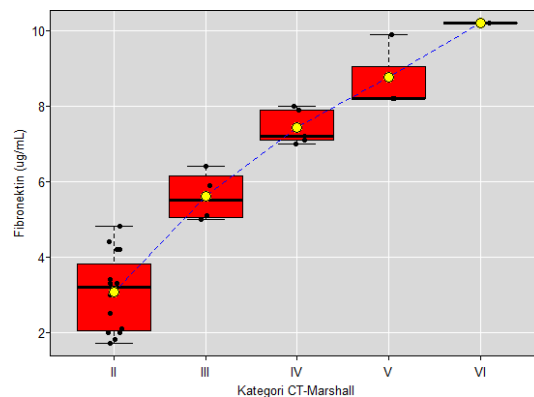
Karakteristik	n (%)	Mean ± SD	Med (Q ₁ ; Q ₃)
Usia	—	-	24,0 (17,0; 47,0)
Onset cedera (jam)	—	-	7,0 (5,0; 9,0)
Derajat cedera kKepala		-	
GCS 3-8	10 (34)	-	
GCS 9-12	19 (66)	-	
Jenis perdarahan		-	
Ekstra aksial	10 (34)	-	
Intra aksial	8 (28)	-	
Kombinasi	11 (38)	-	
Lobus yang terkena		-	
Frontal	17 (59)	-	
Temporal	16 (55)	-	
Parietal	8 (28)	-	
Occipital	6 (21)	-	
Multipel	21 (72)	-	
Lokasi perdarahan		-	
Dextra	8 (28)	-	
Sinistra	4 (14)	-	
Midline/Bilateral	17 (59)	-	
Tindakan		-	
Konservatif	15 (52)	-	
Operasi	14 (48)	-	
Status KRS		-	
Meninggal	7 (24)	-	
Sembuh	22 (76)	-	
Lama rawat (Hari)	—	-	5,0 (4,0; 11,0)

Catatan: GCS, Glasgow Coma Scale; SD standar deviasi; Q₁ kuartil I; Q₃ kuartil III

Tabel 2 dan Gambar 1 menyajikan hubungan bivariat antara kategori CT-Marshall para pasien subjek penelitian dengan kadar fibronektin serumnya, dan kesan adanya hubungan linear positif cukup jelas terlihat dalam Gambar 1. Peningkatan kadar fibronektin pada kenaikan kategori CT-Marshall tampak cukup teratur dengan interval rerata antara 1,3 µg/mL untuk pasien dengan kategori IV dan V, hingga 2,5 µg/mL untuk pasien dengan kategori II dan III.

Tabel 2. Statistik deskriptif kadar fibronektin ($\mu\text{g/L}$) menurut kategori CT-Marshall

Kategori CT-Marshall	Kadar Fibronektin ($\mu\text{g/L}$)	
	Mean \pm SD	Median (Q ₁ ; Q ₃)
II	3,1 \pm 1,0	3,2 (2,1; 3,8)
III	5,6 \pm 0,7	5,5 (5,1; 6,0)
IV	7,4 \pm 0,5	7,2 (7,1; 7,9)
V	8,8 \pm 1,0	8,2 (8,2; 9,1)
VI	10,2 \pm 0,0	10,2 (10,2; 10,2)
Total	5,2 \pm 2,7	4,8 (3,2; 7,2)

**Gambar 1.** Hubungan kategori CT-Marshall dengan kadar fibronektin

Catatan: Garis dalam kotak ialah median, sedangkan lingkaran kuning merupakan mean kadar fibronektin untuk masing-masing kategori CT-Marshall

Tabel 3 memperlihatkan hasil analisis regresi yang mengonfirmasi hubungan linear antara kedua variabel penelitian tersebut. Kekuatan hubungannya cukup proporsional untuk setiap peningkatan kategori CT- Marshall. Pengontrolan lokasi lesi pada analisis multivariabel hanya sedikit mengubah estimasi hubungan. Sebagai contoh, pasien dengan CT-Marshall kategori VI memiliki perbedaan kadar rerata fibronektin 7,14 $\mu\text{g/mL}$ ($p < 0,001$) lebih tinggi daripada pasien pada kategori II. Setelah mengontrol letak lesi jika berada pada lobus oksipital, perbedaan rerata tersebut turun sedikit menjadi 6,77 $\mu\text{g/mL}$. Sebagai catatan bahwa di antara variabel dalam penelitian, hanya terlibat tidaknya lobus oksipitalis yang ternyata memengaruhi hubungan antara kadar fibronektin dan kategori CT-Marshall dari pasien.

Tabel 3. Model regresi linear hubungan kadar fibronektin serum (*outcome*) dan kategori CT-Marshall (prediktor)

Kategori CT-Marshall	Univariat		Multivariat	
	β (95% CI)	p	β (95% CI)	p
III vs II	2,54 (1,51 ; 3,57)	<0,001	2,45 (1,59 ; 3,31)	<0,001
IV vs II	4,38 (3,44 ; 5,32)	<0,001	4,01 (3,19 ; 4,84)	<0,001
V vs II	5,71 (4,55 ; 6,86)	<0,001	5,34 (4,35 ; 6,33)	<0,001
VI vs II	7,14 (5,77 ; 8,51)	<0,001	6,77 (5,60 ; 7,94)	<0,001

Catatan: CI confidence interval. * Model multivariabel mengontrol lokasi lesi para lobus occipital.

BAHASAN

Data kadar fibronektin serum didapatkan dari pemeriksaan darah pada 29 pasien COT, dan dilakukan pula pemeriksaan *CT scan* untuk mengetahui kategori cedera menggunakan klasifikasi

Marshall. Rerata kadar fibronktin serum pada pasien dengan kategori Marshall VI memiliki angka yang paling tinggi di antara kategori lain dan didapatkan kenaikan teratur dari kategori II hingga VI. Hal ini menunjukkan bahwa semakin buruk kondisi cedera pasien, akan ditandai dengan tingginya kadar fibronektin serum. Hasil uji regresi mendapatkan hubungan bermakna antara keduanya.

Sebanyak 34% pasien memiliki kategori GCS 3–8 dan sisanya memiliki kategori 9–12. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara kadar fibronektin serum dengan tingkat kesadaran pasien menggunakan kategori CT-Marshall. Hasil penelitian mendapatkan hubungan bermakna antara kadar fibronektin serum dengan kategori CT-Marshall, sehingga dapat disimpulkan bahwa semakin buruk kondisi pasien, semakin menurun kesadarannya, semakin tinggi pula kategori CT-Marshall dan kadar fibronektin pasien tersebut. Peningkatan kadar fibronektin serum dapat dijadikan sebagai biomarker diagnostik dan evaluasi prognostik mortalitas pasien COT. Kadar fibronektin serum cenderung tinggi pada pasien dengan GCS rendah, yakni pasien dengan kategori COT relatif berat. Pada sisi prognostik, fibronektin juga berpotensi sebagai prediktor mortalitas.⁸

Telah diketahui bahwa cFn adalah glikoprotein multimer yang ditemukan dalam matriks ekstrasel yang berpartisipasi dalam morfogenesis vaskular, angiogenesis, dan penyembuhan luka.^{7,8} Glikoprotein ini diekspresikan antara sel endotel dan perisit untuk meningkatkan integritas penghalang darah otak, dan dengan demikian dianggap berfungsi sebagai biomarker cedera lamina basal mikrovaskular.¹⁶ cFn telah digunakan sebagai penanda transformasi hemoragik setelah trombolisis pada *stroke* iskemik akut dan berkorelasi dengan keparahan cedera setelah COT. Kadar cFn tetap rendah dalam 48 jam pertama tetapi meningkat pada kelompok *traumatic vascular injury* ketika diukur 48 jam hingga tujuh hari setelah cedera.¹⁷ Pada penelitian ini kadar fibronektin serum dapat mengindikasikan derajat keparahan cedera otak pasien yang dikategorikan dalam klasifikasi CT-Scan Marshall.

SIMPULAN

Terdapat hubungan bermakna antara kadar fibronektin serum terhadap kesadaran menggunakan kategori CT-Marshall pada pasien cedera otak traumatik. Selain itu terdapat hubungan antara fibronektin serum dengan cedera otak traumatic yaitu terdapat peningkatan fibronektin serum yang tinggi pada pasien dengan COT yang relatif berat.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan bahwa tidak terdapat konflik kepentingan dalam studi ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Japardi I. Cedera Kepala. Jakarta: PT Bhuana Ilmu Populer; 2004. p. 87-91.
2. Raj R. Prognostic models in traumatic brain injury. Helsinki: University of Helsinki; 2014. p. 20.
3. Megasari PN. Polri Catat 6.707 Kasus Kecelakaan Sepanjang 2022, 452 Orang Tewas. detikNews Senin, 03 Okt 2022 09:21 WIB. Available from: <https://news.detik.com/berita/d-6325521/polri-catat-6707-kasus-kecelakaan-sepanjang-2022-452-orang-tewas>.
4. Rogers SL, Letourneau PC, Pech IV. The role of fibronectin in neural development. *Dev Neurosci*. 1989; 11(4–5):248–65.
5. Norton J, Barie PS. *Surgery Basic Science and Clinical Evidence* (2nd ed). New York: Springer; 2008. p. 461.
6. Kraus JF, McArthur DL. Epidemiology of brain injury. In: *Neurology and Trauma*. United states: Mc Graw Hill Co; 1996. p. 2-18.
7. Schmidt OI, Infanger M, Heyde CE, Ertel W, Stahel PF. The role of neuroinflammation in traumatic brain injury. *Eur J Trauma*. 2004;30(3):135-49.
8. Yang CJ, Candelario-Jalil E. Role of matrix metalloproteinases in brain edema (Chapter 11). In: *Brain Edema: From Molecular Mechanisms to Clinical Practice*. Elsevier; 2017. p. 199–215.
9. Lodish HF, editor. *Molecular Cell Biology* (4th ed). New York: W.H. Freeman; 2000. p. 1084.

10. George N, Geller HM. Extracellular matrix and traumatic brain injury. *J Neuro Res.* 2018;96(4):573–88.
11. Budiarsa IK, Susilawathi NM, Yaputra F, Widyadharna IPE. Sawar otak. *Call Neuro J.* 2019;2(1):14–8.
12. Agrawal A, Galwankar S, Kapil V, Coronado V, Basavaraju SV, McGuire LC, et al. Epidemiology and clinical characteristics of traumatic brain injuries in a rural setting in Maharashtra, India. *Int J Crit Illn Inj Sci.* 2012;2(30):167-71. Doi: 10.4103/2229-5151.100915
13. Matoha J, Prasetyo E, Oley MC. Hubungan antara skala skor FOUR dan CT Marshall dengan penilaian GCS pada penderita cedera otak akibat trauma *Jurnal Biomedik (JBM).* 2016;8(3):192-6.
14. Sudarsono F, Prasetyo E, Oley MC, Langi FLFG. Hubungan kadar laminin serum dengan klasifikasi CT Marshall dan GCS pada pasien cedera otak akibat trauma. *e-CliniC.* 2021;9(1):238-42.
15. Kurniawan MO, Prasetyo E, Oley MC. Hubungan kadar interleukin 10 serum dan klasifikasi CT Marshall pada pasien cedera otak berat akibat trauma, *Jurnal Biomedik (JBM).* 2019;11(2):97-103.
16. Tri AA, Sudjito MH. Kerusakan barrier pertahanan alamiah: sawar darah otak. *JNI.* 2015;4(1):50–60.
17. 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.