



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

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

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

Email: diornald@gmail.com

Received: February 15, 2023; Accepted; November 29, 2023; Published online: December 5, 2023

Abstract: Traumatic brain injury (TBI) is the main cause of brain damage in the adolescent and productive age generations, and its incidence is increasing every year. To date, there is still no accurate biological marker for detection of traumatic brain damage or prognosis related to the brain damage. One of the promising biological markers for detection of brain damage is fibronectin. This study aimed to evaluate the relationship between level of serum fibronectin and level of consciousness based on CT-Marshall in TBI patients. 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 level of serum fibronectin and level of consciousness based on the CT-Marshall category obtained significant result indicating that the higher the serum fibronectin level, the higher the patient's CT-Marshall category which meant the patient had a higher degree of severity and poor consciousness. In conclusion, there is a significant relationship between level of serum fibronectin and level of consciousness based on the CT-Marshall category in moderate and severe traumatic brain injury patients.

Keywords: traumatic brain injury; biological marker; serum fibronectin; CT-Marshall category

Abstrak: Cedera otak akibat trauma (COT) merupakan penyebab utama kerusakan otak pada generasi muda dan usia produktif dengan angka kejadian meningkat setiap tahunnya. Saat ini, belum terdapat penanda biologis yang akurat untuk mendeteksi kerusakan otak traumatik ataupun menilai prognosis terkait kerusakan otak traumatik. Salah satu penanda biologis yang cukup menarik perhatian ialah fibronektin. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi hubungan antara kadar fibronektin serum dengan tingkat kesadaran menurut klasifikasi CT-Marshall pada COT. 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) atau luaran (kategori CT-Marshall). Hasil uji regresi pada variabel utama kadar fibronektin serum dengan kesadaran menggunakan kategori CT-Marshall mendapatkan hasil 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 dan tingkat kesadaran menggunakan kategori CT-Marshall pada pasien cedera otak traumatic sedang dan berat.

Kata kunci: cedera otak akibat trauma; penanda biologis; fibronektin serum; kategori CT-Marshall

PENDAHULUAN

Cedera otak akibat trauma (COT) merupakan penyebab utama kerusakan otak pada generasi muda dan usia produktif. Angka kejadian COT meningkat setiap tahunnya 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 ke rumah sakit berkaitan dengan trauma kepala yang 20% di antaranya terpaksa memerlukan rawat inap.¹ 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. Di Indonesia pada tahun 1982 tercatat 55.495 penderita kecelakaan lalu lintas dan terdapat korban meninggal sebanyak 11.933 orang yang berarti tiap hari ada 34 orang meninggal akibat kecelakaan lalu lintas. Dari korban yang meninggal ini ±80% disebabkan cedera kepala.¹⁻³

Mekanisme cedera otak primer diakibatkan oleh cedera mekanis terhadap banyak neuron, akson, glia, dan pembuluh-pembuluh darah. Efek ini menginduksi mekanisme sekunder yang merupakan akibat depolarisasi, pelepasan neurotransmitter, gangguan lipid, dan keterlambatan respon inflamasi dan imunologik 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).²

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* (ICH-L1), *alfa-II spectric breakdown product* (SBDP145), S100B, dan *enolase spesifik neuron*. Selain itu, salah satu penanda biologis yang cukup menarik perhatian ialah fibronektin.^{2,4,5}

Fibronektin merupakan suatu glikoprotein multidomain dimerik yang besar, terdiri dari 230-250 kDa monomer yang dihubungkan oleh ikatan disulfida pada terminal C. Fibronektin merupakan glikoprotein adhesif yang mempromosikan interaksi antar sel dengan sel, dan sel dengan matriks. Dua bentuk fibronektin yang dikenal, yaitu fibronektin plasma dan fibronektin seluler. Fibronektin secara luas didistribusikan dalam matriks ekstrasel dan sirkulasi darah, dan dibutuhkan untuk embriogenesis, penyembuhan luka, infeksi, dan transformasi malignan.⁴ Selain itu, 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.^{6,7} Pada sistem saraf pusat, fibronektin diekspresikan dalam spasial yang sangat spesifik dan pola temporal penting untuk migrasi neuronal dan pertumbuhan saraf selama perkembangan manusia. Pada penelitian yang dilakukan oleh Copin et al⁸ didapatkan bahwa kadar fibronektin khususnya c-Fn pada pasien dengan trauma kepala berat meningkat secara bermakna seiring waktu selama beberapa hari setelah trauma kepala seiring dengan luaran penyakit yang lebih buruk.

Computerized Tomographic scan (CT-scan) merupakan prosedur pilihan yang sering dipakai pada hampir seluruh center 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 mesenfalik, tingkat pergeseran garis tengah dan ada tidaknya lesi lokal.⁹⁻¹¹

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan studi analitik observasional dengan pengumpulan data secara potong lintang. Sesuai desainnya, sampel yang memenuhi kriteria penelitian diambil berurutan

dari rumah sakit tempat penelitian tanpa membedakan status paparan (kadar fibronectin serum) ataupun luaran (kategori CT-Marshall). Pengambilan data dilakukan hanya sekali untuk keseluruhan variabel selama masa pengumpulan data. Prevalensi kasus COT sedang/berat memang biasanya tidak besar, tetapi penggunaan desain alternatif terutama studi kasus-kontrol tidak memungkinkan karena sulitnya mencari pasien pembandingan atau kontrol dari keadaan COT untuk keperluan penelitian yang ada.

HASIL PENELITIAN

Tabel 1 memperlihatkan karakteristik subjek penelitian ini dengan COT sedang dan berat menurut kategori CT-Marshall. Persentase tertinggi didapatkan pada derajat cedera kepala sedang (GCS 9-12) (66%), jenis perdarahan kombinasi (38%), lobus terkena multipel (72%), lokasi perdarahan *midline*/bilateral (59%), tindakan konservatif (52%), dan status keluar sembuh (76%).

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

Karakteristik	N (%)	Mean±SD	Med (Q1; Q3)
Usia		-	24,0 (17,0; 47,0)
Onset cedera (jam)		-	7,0 (5,0; 9,0)
Derajat cedera kepala		-	
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)	-	
Oksipital	6 (21)	-	
Multipel	21 (72)	-	
Lokasi perdarahan			
Dekstra	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	-	-	5,0 (4,0; 11,0)

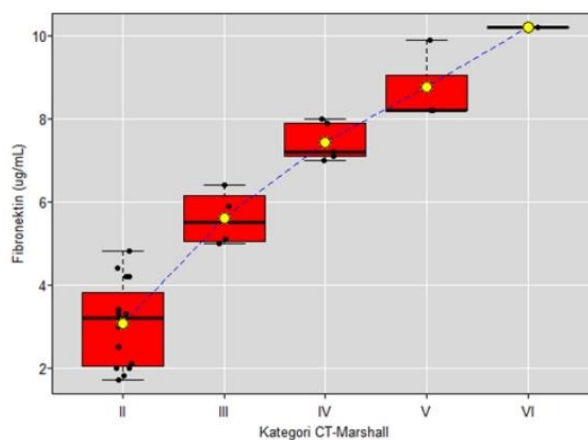
Tabel 2 dan Gambar 1 menyajikan hubungan bivariat antara kategori CT-Marshall pasien subjek penelitian dengan kadar fibronectin serumnya. Kesan adanya hubungan linear positif cukup jelas terlihat pada Gambar 1. Peningkatan kadar fibronectin pada kenaikan kategori CT-Marshall tampak cukup teratur dengan interval rerata antara 1,3 $\mu\text{g/mL}$ untuk pasien dengan kategori IV dan V, hingga 2,5 $\mu\text{g/mL}$ untuk pasien dengan kategori II dan III.

Hasil analisis regresi 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 rata-rata memiliki perbedaan kadar fibronectin 7,14 $\mu\text{g/mL}$ ($p < 0,001$) lebih tinggi daripada pasien 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 penelitian, hanya terlibat tidaknya lobus oksipitalis yang ternyata memengaruhi hubungan antara kadar fibronektin dan kategori CT-Marshall dari pasien.

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

Kategori	Mean \pm SD	Median (Q1, Q3)
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. Model regresi linear hubungan kadar fibronektin serum (luaran) dan kategori CT-Marshall (prediktor)

CT-Marshall	Univariat		Multivariat	
	B (95%CI)	p	B (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 paralobus oksipital

BAHASAN

Data kadar fibronektin serum didapatkan dari pemeriksaan darah pada 29 pasien cedera otak traumatik, dan dilakukan pula pemeriksaan CT scan untuk mengetahui kategori cedera menggunakan klasifikasi Marshall. Diketahui mean kadar fibronektin serum pada pasien dengan kategori Marshall VI memiliki angka yang paling tinggi diantara kategori yang lain dan didapati kenaikan yang teratur dari kategori II hingga VI. Hal ini dapat dikatakan bahwa semakin buruk kondisi cedera pasien, maka akan ditandai dengan tingginya kadar fibronektin serum. Dilakukan uji regresi dan didapatkan hubungan bermakna antara keduanya. Penelitian oleh Sumit et al¹² yang dilakukan pada 64 pasien dengan COT untuk mengetahui hubungan antara GCS pasien dengan kategori CT-Marshall mendapatkan adanya hubungan bermakna antara GCS dengan

kategori CT-Marshall ($p=0,00$); pasien yang kondisinya lebih buruk dengan penurunan GCS memiliki kategori CT- Marshall yang lebih tinggi.

Pada penelitian ini didapatkan 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 serum fibronektin dengan kategori CT-Marshall, sehingga dapat disimpulkan bahwa semakin buruk kondisi pasien, semakin menurun kesadarannya, dan semakin tinggi kategori CT-Marshall maka semakin tinggi pula kadar fibronektin pasien tersebut. Hal ini sejalan dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Setiawan et al¹³ yang meneliti 65 pasien COT dengan derajat keparahan beragam untuk mengevaluasi hubungan antara kadar fibronektin serum dan kesadaran pasien yang dinilai menggunakan skor FOUR, dan mendapatkan hubungan bermakna antara kadar serum fibronektin dan skor FOUR dalam hal stratifikasi pasien COT ($p<0,001$). Peningkatan kadar serum fibronektin dapat dijadikan sebagai biomarker diagnostik dan evaluasi prognostic mortalitas pasien COT.¹¹

Griffits et al¹⁴ melakukan percobaan pada tikus dengan mengambil jaringan korteks, talamus dan hipokampus otak tikus yang dcederai kemudian diperiksa kadar protein matriks ekstrasel 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 COT oleh sel-sel makrofag. Kemudian peningkatan kadar fibronektin setelah 6 jam hingga 18 jam yang terjadi karena adanya proses restorasi dari matriks ekstrasel pada sawar darah otak (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. Gautam dan Yao¹⁵ melaporkan bahwa peningkatan fibronektin serum pada pada COT menandakan terjadinya kerusakan SDO. Penelitian tersebut 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. Menurut Castellanos et al,¹⁶ kadar fibronektin seluler merefleksikan trauma terhadap endotel dan perluasan kerusakan otak. Penelitian oleh Suwito et al¹⁷ melaporkan bahwa 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.

Penelitian yang dilakukan oleh Sandsmark et al¹⁸ mengemukakan bahwa kadar cFN tidak berbeda antara kelompok ≤ 48 jam setelah cedera, tetapi meningkat pada kelompok *traumatic vascular injury* dibandingkan dengan kelompok MRI-negatif ($p<0,00001$) dan *traumatic haemorrhage* ($p<0,00001$) ketika diukur >48 jam dari cedera. Biomarker cFn adalah glikoprotein multimer yang ditemukan dalam matriks ekstrasel yang berpartisipasi dalam morfogenesis vaskular, angiogenesis, dan penyembuhan luka, serta diekspresikan antara sel endotel dan perisit untuk meningkatkan integritas penghalang darah otak, dan dengan demikian dianggap berfungsi sebagai biomarker cedera lamina basal mikrovaskular. 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 7 hari setelah cedera.¹⁹ Pada penelitian ini kadar fibronektin serum dapat mengindikasikan derajat keparahan cedera otak pasien yang dikategorikan dalam klasifikasi CT-Scan Marshall.

Hasil penelitian ini memperlihatkan bahwa terdapat hubungan antara fibronektin serum dan GCS dimana terdapat peningkatan serum fibronektin yang tinggi pada pasien dengan GCS rendah dan COT yang relatif berat. Terbukti pasien dengan GCS rendah memiliki klasifikasi CT Marshal yang meningkat, dan adanya hubungan antara GCS yang rendah memberikan nilai kadar serum fibronektin yang tinggi dan klasifikasi CT Marshal yang tinggi juga

SIMPULAN

Terdapat hubungan bermakna antara kadar fibronectin serum dan kesadaran menggunakan kategori CT-Marshall pada pasien cedera otak traumatik.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan 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. 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. 2007-2009. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2012;2(3):167-71. Doi: 10.4103/2229-5151.100915.
4. Rogers SL, Letourneau PC, Pech IV. The role of fibronectin in neural development. *Dev Neurosci*. 1989;11(4-5):248-65.
5. Lodish HF, editor. *Molecular Cell Biology* (4th ed). New York: W.H. Freeman; 2000. p. 1084.
6. Norton J, Barie PS. *Surgery Basic Science and Clinical Evidence* (2nd ed). Springer; 2008. p. 461.
7. Kraus JF, McArthur DL. *Epidemiology of Brain Injury*. 2006. Available from: <https://doi.org/10.1093/oso/9780195170320.003.0001>.
8. Copin J-C, Rebetz 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. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine (SJTREM)* 2012;20:83. Available from: <http://www.sjtrem.com/content/20/1/83>.
9. Lesko MM, Woodford M, White L, O'Brien SJ, Childs C, Lecky FE. Using Abbreviated Injury Scale (AIS) codes to classify Computed Tomography (CT) features in the Marshall System. *BMC Medical Research Methodology*. 2010;10:72. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2288/10/72>.
10. Chitrakar A, Rajbhandari B, Sedain G, Pradhananga AB, Sharma MR. Marshall computed tomography scoring system in predicting early mortality in patients with traumatic brain injury. *J Nepal Health Res Counc*. 2022;20(1):202-6. Doi: 10.33314/jnhrc.v20i01.3806.
11. Manginte M, Prasetyo E, Oley MC. Hubungan kadar interleukin 6 serum dan klasifikasi CT Marshall pada penderita cedera otak berat akibat trauma. *Jurnal Biomedik (JBM)*. 2019;11(1):41-6.
12. Sumit J, Prakash P, Bikram SD, Prasanna K, Gopal S. Association of the presenting Glasgow coma scale in patients who requires ICU admission or operative intervention following traumatic brain injury with the Marshall computed tomography (CT) classification of traumatic brain injury. *NMMJ*. 2022;3(1):8-10.
13. Setiawan RT, Prasetyo E, Oley MC, Langi FG. Relationship between serum fibronectin and level of consciousness according to FOUR Score in traumatic brain injury patients. *e-CliniC*. 2022;10(2):160-6. Doi: <https://doi.org/10.35790/ecl.v10i2.39165>.
14. Griffiths DR, Jenkins TM, Addington CP, SStabenfeldt SE, J. Extracellular matrix proteins are time-dependent and regional-specific markers in experimental diffuse brain injury. *Brain Behav*. 2020;10(9):e01767. Doi: 10.1002/brb3.1767.
15. Gautam J, Yao Y. Roles of pericytes in stroke pathogenesis. *Cell Transplant*. 2018;27(12):1798-808. Doi: 10.1177/0963689718768455.
16. Castellanos M, Sobrino T, Millán M, García M, Arenillas J, Nombela N, et al. Serum cellular fibronectin and matrix metalloproteinase-9 as screening biomarkers for the prediction of parenchymal hematoma after thrombolytic therapy in acute ischemic stroke: a multicenter confirmatory study. *Stroke*. 2007;38:1855-9. Available from: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.106.481556>.
17. Suwito AK, Prasetyo E, Oley MC, Langi FG. Relationship between level of serum fibronectin and level of consciousness according to Glasgow Coma Scale in traumatic brain injury patients. *e-CliniC*. 2022;10(2):208-13. Doi: <https://doi.org/10.35790/ecl.v10i2.39168>.
18. Sandsmark DK, Bogoslovsky T, Qu B-X, Haber MM, Cota MR^{3,4}, Davis C, et al. Changes in plasma von Willebrand factor and cellular fibronectin in MRI-defined traumatic microvascular injury. *Front Neurol*. 2019;10:246. Doi: 10.3389/fneur.2019.00246.
19. Dalton CJ, Lemmon CA. Fibronectin: molecular structure, fibrillar structure and mechanochemical signaling. *Cells*. 2021;10(9):2443. Doi: 10.3390/cells10092443.