

ARTIKEL PENELITIAN

Hubungan Kadar *Gliab Fibrillary Acidic Protein* Serum dengan Severitas dan Luaran Cedera Kepala Traumatik

Yuliarni Syafrita¹

1. Staf Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

Korespondensi: Yuliarni Syafrita; Email : ysyafrita@yahoo.com; 081363318825

Abstrak

Tujuan: Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan kadar GFAP dengan severitas dan luaran 6 bulan pascacedera kepala. **Metode:** Ini adalah studi potong lintang, dimana kadar GFAP dinilai dengan metode ELisa, saat kunjungan pasien di IGD. Pada saat bersamaan dinilai Glasgow Coma Scale (GCS) untuk severitas dan luaran dinilai dengan Glasgow Outcome Scale (GOS) 6 bulan pascacedera. Analisa bivariate dilakukan untuk mengetahui hubungan GFAP dengan severitas dan outcome. **Hasil:** Sebagian besar subjek penelitian adalah laki-laki (72,7%) dengan median usia 36 tahun (18-60). Kadar GFAP serum lebih tinggi pada kelompok cedera kepala berat (CKB) dibandingkan kelompok cedera kepala sedang (CKS) dan cedera kepala ringan (CKR). Ditemukan hubungan bermakna antara kadar GFAP dengan severitas CKT ($p=0,017$). Tidak ada perbedaan kadar GFAP fase akut dengan baik buruknya luaran 6 bulan pascacedera ($p=158$). **Kesimpulan:** Ada hubungan kadar GFAP pada fase akut dengan severitas cedera kepala traumatik dan tidak ada hubungan kadar GFAP dengan luaran (GOS) 6 bulan pascacedera.

Kata kunci: cedera kepala traumatic; GFAP; luaran; severitas

Abstract

Objective: This study aims to determine the relationship between GFAP levels with severity and outcome 6 months after brain injury. **Methods:** This was a cross-sectional study, in which GFAP levels assessed during patient visits to the Emergency room using the ELISA method, At the same time, the Glasgow Coma Scale (GCS) was assessed for severity and the outcome was assessed by the Glasgow Outcome Scale (GOS) 6 months post-injury. Bivariate analysis was conducted to determine the relationship between GFAP and severity and outcome. **Results:** Most of the subjects were male (72.7%) with the median age of 36 years (18-60). Serum GFAP levels were higher in severe than in the moderate and mild brain injury groups. There was significant relationship between GFAP levels and TBI severity ($p=0.017$). There was no difference in acute phase GFAP levels with outcomes 6 months after injury ($p=158$). **Conclusion:** There was a relationship between GFAP levels in the acute phase with the severity of traumatic brain injury and there is no relationship between GFAP levels and outcome (GOS) 6 months post-injury.

Keywords: GFAP; outcome; severity; traumatic brain injury

PENDAHULUAN

Angka kejadian cedera kepala traumatik (CKT) masih cukup tinggi. Setiap tahunnya diperkirakan sekitar enam puluh sembilan juta orang mengalami CKT diseluruh dunia.¹ CKT juga menyebabkan angka mortalitas dan morbiditas yang tinggi, dimana CKT menyebabkan rata-rata 10,53 kematian per 100.000 populasi.² Selain itu angka disabilitas pasca CKT juga masih tinggi terutama pada usia muda. Oleh karena itu diagnosis yang tepat, penatalaksanaan yang adekuat serta adanya penanda fase akut yang bisa jadi pedoman baik buruknya luaran yang bakal terjadi pasca CKT, diperlukan untuk menurunkan angka mortalitas dan morbiditas.

Berat ringannya CKT dapat di ketahui dari anamnesis, pemeriksaan fisik dan nilai Glasgow Coma Scale (GCS) saat pasien sampai di instalasi gawat darurat suatu rumah sakit^{3,4}. Saat ini berdasarkan nilai GCS, derajat beratnya CKT dikelompokkan atas ringan bila GCS 14 -15, sedang bila GCS 9 – 13 dan berat bila GCS 3 – 8⁵. Penilaian skor GCS pada fase akut ini lebih menggambarkan lesi primer yang terjadi segera setelah suatu CKT, namun tidak selalu dapat menggambarkan berat ringannya cedera otak dengan sebenarnya, karena setelah suatu lesi primer akan terjadi rangkaian lesi sekunder yang tentunya akan menambah berat keadaan klinis pasien. Oleh sebab itu, pemeriksaan biomarker dapat diharapkan memainkan peran dalam membantu mendiagnosis keparahan suatu CKT.^{6,7,8,9}

Glial fibrillary acidic protein (GFAP) adalah protein filamen monomer intermediet yang ditemukan pada sitoskeleton sel astroglia dan tidak ditemukan diluar sistem saraf pusat. Protein ini hanya disekresikan kedalam

darah apabila terjadi kerusakan atau kematian sel. Karena karakteristiknya ini GFAP sangat potensial sebagai biomarker cedera kepala traumatik.^{8,9} Oleh karena itu penulis tertarik untuk meneliti hubungan antara kadar GFAP serum dengan severitas CKT dan hubungannya dengan luaran yang dinilai dengan Glasgow Outcome Scale (GOS).

METODE

Penelitian ini merupakan studi potong lintang pada pasien CKT di instalasi gawat darurat RSUP M Djamil Padang pada Oktober 2020 hingga Maret 2021. Kriteria Inklusi dalam penelitian ini adalah 1) pasien cedera kepala traumatik dengan onset < 48 jam, 2) berusia 18-60 tahun, 3) dilakukan CT scan kepala tanpa kontras dan bersedia diikutsertakan dalam penelitian. Kriteria eksklusi adalah 1) riwayat menderita stroke, epilepsi, infeksi sistem saraf pusat, penyakit parkinson, dan tumor sistem saraf pusat, 2) menderita cedera kepala traumatik terbuka dan cedera medula spinalis, 3) mendapatkan obat sedatif. Pengambilan sampel dilakukan secara *consecutive sampling*. Penilaian kadar GFAP dilakukan menggunakan metode ELISA. Severitas cedera kepala dinilai melalui pemeriksaan GCS dan dikategorikan menjadi 1) cedera kepala ringan (GCS 14-15), 2) cedera kepala sedang (GCS 9-13), dan 3) cedera kepala berat (GCS 3-8). Luaran dinilai 6 bulan pascacedera kepala menggunakan Glasgow Outcome Scale (GOS), dan dikategorikan dengan luaran baik bila skor GOS 4 dan 5 serta luaran buruk bila skor GOS, 1, 2 dan 3. Hubungan kadar GFAP dan severitas dianalisa dengan uji *one way anova* jika distribusi data normal atau uji *kruskal walis* apabila didapati distribusi data tidak normal. Hubungan GFAP dengan

luaran di uji dengan t test bila data terdistribusi normal atau uji mann-whitney bila data tidak terdistribusi normal. Pengolahan data menggunakan aplikasi SPSS versi 22, dikatakan bermakna jika nilai $p < 0,05$. Penelitian ini sudah menjalani *ethical review* oleh Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Andalas dengan sertifikat nomor 532/UN.16.2/KEP-FK/2021.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Selama periode penelitian, Oktober 2020 sampai Maret 2021 didapatkan 66 orang pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan ekklusi, yang terdiri dari masing-masing 21 pasien cedera kepala ringan (CKR), 24 pasien cedera kepala sedang (CKS), dan 21 pasien cedera kepala berat (CKB). Kriteria dasar subjek penelitian dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Dasar Pasien Cedera Kepala Traumatik

Variabel	n (%)	Median (min - mak)
Jenis Kelamin		
- Laki laki	48 (72,7%)	
- Perempuan	18 (27,3%)	
Umur (tahun)	36,03 (18-60)	
Severitas		
- Ringan (GCS 14 – 15)	21 (31,8%)	
- Sedang (GCS 13 – 9)	24 (36,4%)	
- Berat (GCS 3 – 8)	21 (31,8%)	
Luaran		
- Baik	40 (60,6%)	
- Buruk	26 (39,4%)	
Kadar GFAP serum (ng/ml)		1,323 (0,622 – 9,976)

Sebagian besar sampel penelitian adalah laki-laki (72,7%) dengan umur rata-rata 36 tahun. Outcome buruk berjumlah sebanyak 26 orang (39,4%), dengan rincian sebanyak 12 orang meninggal dan 14 orang mengalami disabilitas berat. Nilai rerata GFAP serum adalah 1,323 (0,622 – 9,976) ng/ml

Hubungan Kadar GFAP Serum dengan Severitas Pasien Cedera Kepala Traumatik

Pada penelitian ini didapatkan rerata kadar GFAP serum pada pasien CKB jauh lebih tinggi bila dibandingkan dengan CKR dan CKS, seperti pada tabel berikut.

Tabel 2. Hubungan kadar UCH-L1 serum dengan Severitas Cedera Kepala Traumatik

Variabel	Severitas			p
	Cedera Kepala Ringan (n=21)	Cedera Kepala Sedang(n=24)	Cedera Kepala Berat(n=21)	
Kadar GFAP serum, ng/ml	1,28(0,62- 1,62)	1,17(0,82-4,46)	2,47(0,68-9,98)	0.017*
Median (Min-Maks)				

*: Uji *Kruskal Wallis*

Untuk menentukan kelompok mana yang berbeda bermakna pada masing-masing variabel, maka dilakukan *test post*

hoc dengan hasil CKR vs CKS $p=0,69$, CKR vs CKB $p=0,011$ dan CKS vs CKB $p=0,018$

Hubungan Kadar GFAP Serum dengan Luaran Pasien Cedera Kepala Traumatik

Pada penelitian ini luaran dinilai 6 minggu pascatrauma kepala dengan

menggunakan *tool* IGOS, luaran baik bila nilai GOS 4 dan 5, outcome buruk bila nilai GOS 1,2 dan 3.

Tabel 3. Hubungan kadar GFAP serum dengan Outcome Pasien Cedera Kepala Traumatik

Variabel	Luaran		p
	Baik(n=40)	Buruk(n=26)	
Kadar GFAP serum, ng/ml Median (Min-Maks)	1,30(0,62-9,98)	6,22(0,68-9,98)	0,158*

**mann-whitney test*

Dari data diatas terlihat bahwa kadar GFAP pada luaran buruk lebih tinggi dari kadar GFAP pada luaran baik, namun tidak ada perbedaan yang bermakna kadar GFAP serum pada fase akut dengan luaran baik atau buruk pada 6 minggu pascacedera kepala ($p > 0,05$).

Selama periode Maret - Agustus 2021 didapatkan 66 pasien Cedera Kepala Traumatik (CKT) yang memenuhi kriteria penelitian, yang terdiri dari 21 orang cedera kepala ringan (CKR) dengan nilai Glasgow coma scale (GCS) 14 - 15, 24 orang cedera kepala sedang (CKS) dengan nilai GCS 9 - 13 dan 21 orang cedera kepala berat (CKB) dengan nilai GCS 3 - \leq 8. Laki laki lebih banyak dari perempuan dengan perbandingan 2,7 : 1. Hampir semua penelitian mengenai cedera kepala traumatik melaporkan bahwa penderita laki laki lebih banyak dibanding perempuan, hal ini disebabkan oleh karena cedera kepala traumatik sebagian besar disebabkan oleh kecelakaan kendaraan bermotor, dimana pelaku pengendara sepeda motor maupun mobil, sebagian besar adalah laki-laki. Salah satunya adalah penelitian metaanalisis yang dilaporkan oleh Munivenkatappa A 2016, dilaporkan laki-laki signifikan lebih banyak dari perempuan pada segala kelompok umur^{10,11}.

Umur rata-rata penderita CKT pada penelitian ini adalah 36 tahun dengan

rentang 18 - 60 tahun, angka bila dibandingkan dengan angka laporan luar negeri, umur penderita cedera kepala traumatik kita lebih rendah dibandingkan laporan dari luar negeri, seperti yang dilaporkan oleh Stochetti 2021, dari studi multisenter yang dilakukannya, rerata umurnya adalah 45 tahun dengan rentang 19 - 94 tahun. Perbedaan ini bisa karena kriteria umur yang dimasukkan dalam penelitian ini berbeda. Stochetty memasukkan rentang usia yang lebih lebar, karena salah satu tujuannya adalah untuk melihat seberapa buruk luaran cedera kepala trauma pada usia tua (>65 tahun). Namun bila kita lihat data per kelompok umur, kelompok umur 19 - 26 tahun merupakan kelompok umur terbanyak dalam laporannya¹².

GFAP merupakan protein spesifik sistem saraf pusat dan tidak ditemukan ditempat lain. Kerusakan membran sel menyebabkan GFAP dilepas ke cairan intersisial kemudian menuju aliran darah melewati *blood brain barrier* (BBB). GFAP dapat terdeteksi pada darah dalam 1 jam paska cedera. Kadar GFAP terus meningkat dan mencapai puncaknya dalam 20-24 jam dan menurun dalam 72 jam, dengan waktu paruh 24-48 jam.¹³ Kadar GFAP dalam darah akan berbanding lurus dengan kerusakan sel saraf yang juga berbanding lurus dengan severitas cedera kepala traumatik¹³.

Pada penelitian ini didapatkan hubungan yang bermakna antara kadar GFAP serum dengan tingkat cedera kepala, dimana kadar GFAP ditemukan meningkat sehubungan dengan beratnya cedera kepala ($p=0,017$) dan pada analisa posthoc diketahui bahwa perbedaan bermakna itu ditemukan antara kelompok CKR dengan CKB dan antara CKS dan CKB. Tidak ditemukan perbedaan yang bermakna antara CKR dan CKS. Cedera pada jaringan otak akibat trauma kepala, akan menimbulkan kerusakan jaringan dan sel otak yang menyebabkan GFAP dilepas ke cairan intersisial kemudian menuju aliran darah melewati *blood brain barrier* (BBB)^{14,15}. Perbedaan kadar GFAP antara CKB dengan CKR dan CKS menunjukkan adanya perbedaan kerusakan jaringan otak yang bermakna, sehingga ditemukan perbedaan kadar GFAP pada kelompok CKB dengan CKR dan CKS. Tidak adanya perbedaan kadar rata-rata GFAP antara kelompok CKR dan CKS menunjukkan bahwa kemungkinan beratnya derajat kerusakan jaringan otak akibat trauma pada CKR dan CKS relatif sama atau tidak berbeda bermakna, sehingga tidak menimbulkan perbedaan kadar GFAP pada serum penderita.

Pengelompokan tingkat cedera kepala pada CKR, CKS dan CKB dilakukan berdasarkan skala Glasgow Coma Scale (GCS) yaitu berdasarkan respon membuka mata, respon motorik dan respon verbal pasien terhadap rangsangan yang diberikan, maka bisa saja ditemukan ketidaksesuaian nilainya dengan kadar penanda kerusakan jaringan (GFAP) yang kita temukan. Sebetulnya penanda kerusakan jaringan otak lebih objektif nilainya untuk menggambarkan kerusakan jaringan otak dibandingkan nilai GCS, namun GCS mempunyai beberapa keunggulan, diantaranya bisa langsung

dinilai beberapa menit setelah pasien sampai di rumah sakit, sementara untuk menilai kadar penanda kerusakan jaringan dibutuhkan waktu beberapa jam¹⁶.

Glasgow outcome scala (GOS) adalah skala umum yang terdiri dari 5 point yang digunakan dalam mengevaluasi luaran pasien cedera kepala di sepanjang waktu pemulihannya. Bisa dilakukan 3, 4, 6 bulan dan beberapa waktu lainnya pascacedera kepala. Dalam pelaporannya selalu disebutkan penilaiannya dilakukan setelah sekian bulan pascacedera kepala. GOS bukanlah ukuran yang memadai setelah cedera kepala ringan seperti komosio serebri, karena tidak mencakup penilaian kemampuan kognitif, begitu juga untuk cedera kepala lainnya, makanya penilaian GOS ini sudah dikembangkan dengan Extended Glasgow Outcome Scale (E-GOS) dan Disability Rating Scale (DRS)¹⁷.

Pada penelitian ini, dilakukan penilaian GOS 6 bulan pascacedera, dimana 26 pasien dikategorikan buruk (GOS 1,2 dan 3) dan 40 pasien dikategorikan baik (GOS 4 dan 5). Tidak ditemukan perbedaan kadar GFAP fase akut pada kedua kelompok luaran baik dan buruk. Hal ini bisa disebabkan beberapa hal, diantaranya pada penelitian ini tidak dikaji pengaruh beberapa hal yang mungkin terjadi saat pasien di rawat, seperti kejadian gangguan elektrolit, infeksi saluran nafas, infeksi saluran kencing dan kondisi lainnya atau harusnya kita memakai extended GOS yang lebih relevan dengan berbagai kondisi cedera kepala karena juga mengevaluasi gangguan kognitif, yang sering terjadi pada pascacedera kepala.

Pada penelitian ini terdapat beberapa kekurangan seperti pengambilan kadar GFAP hanya dilakukan 1 kali saja di awal pasien masuk rumah sakit dengan onset maksimal 48 jam, sementara kemungkinan

peningkatan kadar GFAP seiring dengan masih berlangsungnya lesi sekunder masih ada, kemudian dalam penilaian luaran peneliti tidak menganalisis berbagai faktor yang mungkin berpengaruh terhadap luaran seperti umur pasien dan faktor-faktor yang memperberat kondisi seperti gangguan elektrolit, infeksi saluran nafas serta lainnya.

SIMPULAN

Pada penelitian ini ditemukan hubungan antara kadar GFAP dengan tingkat severitas cedera kepala traumatik, semakin berat cedera kepala maka kadar GFAP juga semakin tinggi. Untuk luaran, tidak ada hubungan kadar GFAP fase akut dengan skor Glasgow Outcome Scale (GOS).

DUKUNGAN FINANSIAL

-

UCAPAN TERIMAKASIH

-

KONFLIK KEPENTINGAN

-

DAFTAR PUSTAKA

1. Dewan MC, Rattani A, Gupta S, Buticulon RE, Hung YC, Punchak M, et al. Estimating the global incidence of traumatic brain injury. *J Neurosurg*. 2018; 1-18.
2. Hyder AA, Wunderlich CA, Puvanachandra P, Gururaj G, Kobusingye OC. The impact of traumatic brain injuries: a global perspective. *NeuroRehabilitation*. 2007;22(5):341-53
3. Maas, A. I. R., Menon, D. K., Adelson, P. D., Andelic, N., Bell, M. J., Belli, A., Bragge P, et al. Traumatic brain injury: integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research. *The Lancet Neurology*. 2017;16(12), 987–1048.
4. Buonora JE, Yarnell AM, Lazarus RC, et al. Multivariate analysis of traumatic brain injury: development of an assessment score. *Front Neurol*. 2015;6(Suppl 1):68.
5. Arif, Mansjoer, dkk., 2000 , Kapita Selektta Kedokteran, Edisi 3, Medica Aesculapulus, FKUI, Jakarta.
6. Zhang J, Puvenna V, Janigro D. In: *Biomarkers of Traumatic Brain Injury and Their Relationship to Pathology*. Laskowitz D, Grant G, editors. CRC Press; Boca Raton, FL USA: 2016.
7. Kulbe JR, Geddes JW. Current status of fluid biomarkers in mild traumatic brain injury. *Exp Neurol*. 2016;275(Pt 3):334–352.
8. Welch RD, Ayaz SI, Lewis LM, et al. Ability of serum glial fibrillary acidic protein, ubiquitin C-terminal hydrolase-L1, and S100B to differentiate normal and abnormal head computed tomography findings in patients with suspected mild or moderate traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2016;33(2):203–214.
9. Yang Z, Kevin K.W, Wang. Glial fibrillary acidic protein: from intermediate filament assembly and gliosis to neurobiomarker. *Trends in Neurosciences*, vol 38, 2015;364-74..
10. Munivenkatappa A, Amit A, , Deepika K, Bhagavatula I.D. Traumatic brain injury: Does gender influence outcomes?. *International Journal of Critical Illness & Injury Science*, 2016 Apr-Jun; 6(2): 70–73.

11. Leitgeb J, Mauritz W., Brazinova A.L., Janciak I., Majdan M., Wilbacher I., Rusnak M. et al. Effects of gender on outcomes after traumatic brain injury. *J Trauma*. 2011;71(6):1620–6.
12. Stocchetti N, Rosalia P, Giuseppe C, Luigi B, and Angelo C. 2012. Traumatic Brain Injury in an Aging Population. *JOURNAL OF NEUROTRAUMA* 29:1119–1125 (April 10, 2012). DOI: 10.1089/neu.2011.1995.
13. Czeiter E, Amrein K, Gravesteijn BY, Lecky F, Menon DK, Mondello S, et al. Blood biomarkers on admission in acute traumatic brain injury: Relations to severity, CT bindings and care path in the CENTER-TBI study. *The lancet*. 2020; 56: 102785.
14. Lei, J., Gao, G., Feng, J., Jin, Y., Wang, C., Mao, Q., & Jiang, J. Glial fibrillary acidic protein as a biomarker in severe traumatic brain injury patients: a prospective cohort study. *Critical Care*,. 2015; 19(1).1 - 12
15. Vos PE, Lamers KJ, Hendriks JC, van Haaren M, Beems T, Zimmerman C, et al. Glial and neuronal proteins in serum predict outcome after severe traumatic brain injury. *Neurology*. 2004;62:1303–10
16. Hudak AM, Ruth C, Alan BF, Kim K, Caryn RH, Nancy RT, Temkin SS, et al. Functional outcome scales in traumatic brain injury: a comparison of the Glasgow Outcome Scale (Extended) and the Functional Status Examination. *J Neurotrauma*. 2005 Nov;22(11):1319-26..
17. Shukla, D., Devi, B. I., & Agrawal, A. (2011). Outcome measures for traumatic brain injury. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 113(6), 435–441.