

Continuing Medical Education On Neurology

Clinical Practice Update Based On Research

Abstract Book of Poster Competition



 rshs

Correlation Glial fibrillary Acidic Protein and Brain-derived neurotrophic factor on Head Injuries and outcome relation

Restu Susanti¹, Dian Ayu Hamama Pitra² Yuliarni Syafrita¹

¹Lecture at Neurology Science of Andalas University Medical Faculty / M Djamil Central General Hospital Padang

²Lecture at Neurology Science of Baiturrahmah University Medical Faculty Padang

Introduction—Head injury is one of main contributor to mortality and disability. In a head injury occurs the primary and secondary brain damage. Glial fibrillary Acidic Protein (GFAP) and Brain-derived Neurotrophic Factor (BDNF) is a biomarker that play a role in head injury. GFAP is a specific brain marker that associated with processing astrogliosis while BDNF is a neurotrophic protein that plays a role in cell repair. This study aimed to determine the correlation of serum levels of GFAP and BDNF in head injury and its relation to outcome.

Methods—A cross sectional study to patients with head injury in Dr. M. Djamil Central Hospital from January 2015 until June 2015 perform with consecutive sampling method. GFAP and BDNF serum levels are measure by ELISA and assessment of outcomes perform when patients control and using the Glasgow outcome scale. Correlation of serum levels of GFAP and BDNF as well as the relationship of each with the outcome were analyzed by Spearman.

Results—There were 25 subjects with median levels of serum GFAP 2:58 ng/ml (min-max: 0.50 to 30.97) and the mean levels of BDNF 697.43 ± 353.43 pg / ml. There is no correlation between serum levels of GFAP with BDNF in patients with head injury ($p = 0.123$). There is no correlation of serum levels of BDNF with a head injury outcome ($p = 0.233$). There is a negative correlation with serum levels of GFAP outcome head injury ($r = -0.676$; $p = <0.001$).

Conclusion—There is no correlation between serum levels of GFAP with BDNF in patients with head injury. BDNF serum levels did not correlate with a head injury. Patients with high levels of GFAP have a bad outcome.

Key word: Glial fibrillary acidic protein • Brain-derived Neurotrophic Factor • Head injury • outcome



rshs

CONTINUING MEDICAL EDUCATION ON NEUROLOGY

(COME ON) VII

Certificate

Awarded to

Restu Susanti, dr., Sp.S, M. Biomed

As a Poster Presentation Participant

"Correlation Glial fibrillary Acidic Protein and Brain-derived neurotropic factor on Head Injuries and outcome relation"
Grand Royal Panghegar Hotel Bandung, April 1st-3rd 2016

Siti Aminah, MD

Head of Department of Neurology

COME ON
Universitas Padjadjaran

Yustus Wibisono, MD

Chairman

**Korelasi *Glial Fibrillary Acidic Protein* dan *Brain-derived Neurotrophic Factor*
pada Cedera Kepala dan kaitannya dengan *outcome***

**Correlation *Glial fibrillary Acidic Protein* and *Brain-derived Neurotrophic Factor*
on Head Injuries and *outcome* relation**

Restu Susanti, Dian Ayu Hamama Pitra, Yuliarni Syafrita

Affiliasi penulis : Bagian Saraf FK Universitas/RS Dr. M. Djamil Padang
Jalan Perintis Kemerdekaan Telp. (0751) 36248 ; Fax: (0751) 36248

Korespondensi : Restu Susanti, Email : restususanti@yahoo.com; Hp:
085274490010, 08116605010

**Ditampilkan Dalam Sesi Poster Come On VII Bandung
2016**

Correlation *Glial fibrillary Acidic Protein* and *Brain-derived Neurotrophic Factor* on Head Injuries and *outcome* relation

Restu Susanti*, Dian Ayu Hamama Pitra, Yuliarni Syafrita***

*Lecture at Neurology Science of Andalas University Medical Faculty / M Djamil Central General Hospital Padang

** Lecture at Neurology Science of Baiturrahmah University Medical Faculty Padang

Abstract

Introduction: Head injury is one of main contributor to mortality and disability. In a head injury occurs the primary and secondary brain damage. *Glial fibrillary Acidic Protein* (GFAP) and *Brain-derived Neurotrophic Factor* (BDNF) is a biomarker that play a role in head injury. GFAP is a specific brain marker that associated with processing astrogliosis while BDNF is a neurotrophic protein that plays a role in cell repair. This study aimed to determine the correlation of serum levels of GFAP and BDNF in head injury and its relation to outcome.

Methods: A *cross sectional* study to patients with head injury in Dr. M. Djamil Central Hospital from January 2015 until June 2015 perform with consecutive sampling method. GFAP and BDNF serum levels are measure by ELISA and assessment of outcomes perform when patients control and using the *Glasgow outcome scale*. Correlation of serum levels of GFAP and BDNF as well as the relationship of each with the outcome were analyzed by *Spearman*.

Results: There were 25 subjects with median levels of serum GFAP 2:58 ng/ml (min-max: 0.50 to 30.97) and the mean levels of BDNF 697.43 ± 353.43 pg / ml. There is no correlation between serum levels of GFAP with BDNF in patients with head injury ($p = 0.123$). There is no correlation of serum levels of BDNF with a head injury outcome ($p = 0.233$). There is a negative correlation with serum levels of GFAP outcome head injury ($r = -0.676$; $p = <0.001$).

Conclusion: There is no correlation between serum levels of GFAP with BDNF in patients with head injury. BDNF serum levels did not correlate with a head injury. Patients with high levels of GFAP have a bad outcome.

Key word: Glial fibrillary acidic protein, Brain-derived Neurotrophic Factor, Head injury, *outcome*

ABSTRAK

Pendahuluan: Cedera kepala merupakan salah satu penyumbang angka kematian dan kecacatan cukup tinggi. Pada cedera kepala terjadi kerusakan otak primer dan sekunder. *Glial fibrillary acidic protein* (GFAP) dan *Brain-derived Neurotrophic Factor* (BDNF) merupakan biomarker yang berperan pada cedera kepala. GFAP merupakan marker *brain spesific* yang berkaitan dengan proses astrogliosis sedangkan BDNF adalah suatu protein *neurotrophic* yang berperan pada perbaikan sel. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi kadar serum GFAP dan BDNF pada cedera kepala dan kaitannya dengan *outcome*.

Metode: Suatu penelitian *cross sectional* pada pasien cedera kepala di RSUP Dr. M. Djamil dari Januari 2015 sampai Juni 2015 dengan metode *consecutive sampling*. Dilakukan pemeriksaan kadar serum GFAP dan BDNF saat masuk dengan metode ELISA dan penilaian *outcome* saat pasien pulang dengan menggunakan *Glasgow outcome scale*. Korelasi kadar serum GFAP dan BDNF serta hubungan masing-masing dengan *outcome* dianalisis dengan uji *Spearman*.

Hasil: Didapatkan 25 subjek dengan median kadar serum GFAP 2.58 ng/ml (min-max: 0,50-30,97) dan rerata kadar BDNF $697,43 \pm 353,43$ pg/ml. Tidak terdapat korelasi antara kadar serum GFAP dengan BDNF pada pasien cedera kepala ($p=0,123$). Tidak terdapat korelasi kadar serum BDNF dengan *outcome* cedera kepala ($p=0,233$). Terdapat korelasi negatif kadar serum GFAP dengan *outcome* cedera kepala ($r= -0,676$; $p= <0,001$).

Kesimpulan: Tidak terdapat korelasi antara kadar serum GFAP dengan BDNF pada pasien cedera kepala. Kadar serum BDNF tidak berkorelasi dengan cedera kepala. Pasien dengan kadar GFAP tinggi memiliki *outcome* buruk.

Kata kunci: *Glial fibrillary acidic protein*, *Brain-derived Neurotrophic Factor*, cedera kepala, *outcome*

PENDAHULUAN

Cedera kepala merupakan salah satu penyumbang angka kematian dan kecacatan yang cukup tinggi di negara maju dan negara berkembang seperti Indonesia serta menjadi masalah kesehatan umum karena banyak penderitanya adalah orang muda, sehat dan produktif.¹ Cedera kepala sering dianggap *silent epidemic* karena pasien yang terpapar risiko tidak jelas (insidental) serta kurangnya kesadaran masyarakat akan bahaya cedera kepala ini.^{2,3,4,5}

Penyebab paling umum dari cedera kepala pada populasi sipil adalah akibat kecelakaan lalu lintas, kekerasan dan jatuh (terutama pada populasi lanjut usia).⁶ Cedera kepala dapat diklasifikasikan menurut severitas klinis berdasarkan *Glasgow Coma Scale* (GCS) sebagai cedera kepala ringan (GCS 14-15), sedang (GCS 9-13), dan berat (GCS di bawah 9) dan masing-masing cedera kepala tersebut memiliki tantangan medis yang unik.⁷

Data epidemiologi kejadian cedera kepala di Indonesia belum ada, namun data dari RS Ciptomangunkusumo Jakarta melaporkan dari seluruh penderita rawat inap akibat cedera kepala, terdapat 60-70% dengan cedera kepala ringan (CKR), 15-20% dengan cedera kepala sedang (CKS), dan 10% dengan cedera kepala berat (CKB). Angka kematian tertinggi sekitar 35-50% akibat CKB, 5-10% akibat CKS, sedangkan pada CKR tidak ada yang meninggal.¹

Cedera kepala menempati peringkat tertinggi pasien yang dirawat di Bagian Bedah RS Dr. M. Djamil Padang. Data yang didapat dari instalasi rekam medik, pasien yang berobat di IGD tahun 2011 sebesar 2106 pasien dan tahun 2012 sebesar 2161 pasien, dimana operasi pembedahan darurat sebanyak 46 pasien pada tahun 2011 dan 52 pasien tahun 2012.⁸ Deteksi dini dan penanganan cedera kepala berat dapat memperbaiki *outcome* pasien cedera kepala dan membantu menurunkan defisit kognitif jangka panjang.⁹

Faktor yang mempengaruhi prognosis pasien cedera kepala adalah severitas cedera otak primer dan sekunder. Secara teoritis, cedera otak primer tidak bisa dihindari sehingga pencegahan hanya dapat dilakukan pada cedera otak sekunder. Dengan demikian, penelitian pada cedera kepala lebih ditekankan kepada bagaimana penegakan diagnosis yang lebih awal, penentuan tipe cedera otak sehingga dapat mengoptimalkan tindakan terapeutik.⁵

Dalam cedera otak terjadi proses biomolekuler dan biokimawi patologik yang dapat menyebabkan kerusakan sel, yakni berupa nekrosis maupun apoptosis. Kerusakan molekuler inilah yang mengakibatkan ada gejala disability berkepanjangan, seperti gangguan kognisi berupa penurunan fungsi atensi, konsentrasi, dan memori. Semakin berat cedera yang dialami seseorang, semakin besar kerusakan baik sel neuron maupun sel glia sebagai jaringan penyangga. Akibatnya sekuele yang ditimbulkan pun semakin berkepanjangan. Bahkan mudah terjadi kematian.

Saat ini penelitian tentang cedera kepala semakin banyak dilakukan dalam bentuk biomolekuler. *Glial fibrillary acidic protein* (GFAP) adalah biomarker spesifik, suatu filamen intermediat yang dilepaskan ke darah setelah terjadi cedera kepala dan hanya ditemukan pada sel glia di SSP. Filamen intermediat berperan sebagai penyokong sel. GFAP merupakan molekul monomer dengan berat molekul 40—53 kDA yang menggambarkan sebagian besar sitoskeleton astrosit. Jika terjadi cedera otak, astrosit mengalami astrogliosis yang ditandai dengan peningkatan jumlah sel glia secara nyata, hipertrofi astrosit dan akumulasi filamen intermediat GFAP.¹⁰

Brain-derived Neurotrophic Factor (BDNF) termasuk kelompok neurotropik faktor. Ditemukan tahun 1982, awalnya digambarkan sebagai protein dimerik kecil. Terdapat dua jenis BDNF pada manusia yaitu pro BDNF dan BDNF matur. Kedua bentuk BDNF ini bekerja dengan dua cara yang berbeda. BDNF matang akan melindungi otak dari injuri iskemik.¹¹ Pro BDNF secara selektif mengaktifkan p75 reseptor, yang akan menginduksi sinyal jalur pro apoptosis. BDNF matur berikatan dengan reseptor kinase tipe B (TrkB), menunjukkan efek dalam dua cara yaitu merangsang regenerasi neuron dan rehabilitasi kognitif dan memori, sementara di pihak lain terlibat dalam proses patologi yaitu, inflamasi, neurotoksisitas, periventricular leukomalasia dan apoptosis.¹¹

BDNF adalah faktor pertumbuhan yang diekspresikan secara luas pada otak manusia. BDNF berperan penting dalam pertumbuhan dan ketahanan neuron. Pathogenesis BDNF penting dalam pertumbuhan dan degenerasi neuron.¹² BDNF mempunyai peran tidak hanya pada synaptic plasticity, tetapi juga pada learning proses. Bahkan reseptor dari BDNF, yaitu Tropomiosin related kinase B (TrkB)

juga berperan dalam plastisitas dan regenerasi sel saraf. BDNF di otak dapat disekresi oleh sel neuron dan glia, terdistribusi hampir di seluruh jaringan otak dengan konsentrasi berbeda. Konsentrasi tertinggi terdapat di hipokampus.¹³

Respon terhadap terjadinya cedera kepala, mungkin bermanfaat dalam mekanisme dan stimulasi neuroregenerasi. Proses pemulihan cedera kepala mungkin difasilitasi oleh peptide neurotropik seperti BDNF. Faktor neurotropik ini akan meningkatkan kemampuan neuron, menstimulasi plastisitas neuron, menginduksi perbaikan neuron, dan menciptakan kembali hubungan fungsional otak. Diketahui bahwa ekspresi mRNA hipokampus terhadap BDNF meningkat 3 jam paska cedera, sehingga mengetahui kadar BDNF saat ini sangat penting.¹⁴

Cedera kepala merupakan suatu kondisi heterogen dengan *outcome* yang dapat sangat variatif terutama pada pasien dengan severitas berat. Beberapa faktor yang dapat mempengaruhi *outcome* pasien cedera kepala adalah usia, severitas cedera kepala, abnormalitas CT scan, kondisi hipoksia dan hipotensi, reflek pupil, dan parameter laboratorium. *Outcome* dinyatakan dalam *Glasgow Outcome Scale* (GOS). *Outcome* pada pasien cedera kepala ditentukan oleh dua mekanisme yang mendasari terjadinya cedera kepala.¹⁵

Sel terbanyak di sistem saraf pada kenyataannya bukan neuron tetapi sel glia (disebut juga glia atau neuroglia). Pada tahun 1859, neuroglia diperkenalkan sebagai "inactive connective tissue" oleh Rudolf Virchow.¹⁶ Astrogliosis sebagai respon terhadap cedera SSP menimbulkan efek dualisme yang paradok. Di satu sisi menguntungkan untuk proses regenerasi dan di sisi lain merugikan.¹⁷ Astrogliosis diasumsikan terlibat dalam penyembuhan cedera pada SSP namun juga dapat menyebabkan hambatan pada regenerasi aksonal karena dapat menyebabkan edema, inflamasi, melepaskan sitotoksin, dan membentuk *scar*. Fungsi protektifnya adalah dimana dapat berperan dalam *uptake* glutamat dan pelepasan neurotropin.¹⁸

Cedera kepala akut ditandai dengan dua fase yaitu cedera primer dan sekunder. Cedera primer adalah cedera langsung pada sel neuron otak saat terjadinya impaksi atau cedera difus, sedangkan cedera sekunder terjadi akibat proses iskemia, inflamasi, sitotoksik dan apoptosis. Evidense mengatakan peningkatan BDNF mempunyai peranan penting pada sel setelah trauma. BDNF merupakan suatu neuroprotektan yang berfungsi dalam memperbaiki fungsi dan mengembalikan hubungan daerah otak yang terputus akibat trauma.²²

Beberapa studi telah menunjukkan penggunaan GFAP sebagai tes diagnostik dan prognostik. Fungsi diagnostik adalah berdasarkan kemampuan GFAP dalam membedakan pasien dengan cedera otak dengan yang tidak mengalami cedera otak. Yang menarik adalah kadar GFAP ditemukan normal pada pasien dengan poli trauma yang tidak melibatkan cedera kepala, yang semakin menyokong GFAP sebagai biomarker *brain-specific*.¹⁰ Saat ini, peranan faktor neurotropik khususnya BDNF telah banyak dipelajari terutama fungsi BDNF pada sistem saraf pusat yang berperan pada plastisitas neuron, neurogenesis dan respon otak akibat cedera.¹⁹

Beberapa studi telah menunjukkan asosiasi antara peningkatan kadar GFAP dengan severitas dan *outcome* cedera kepala sehingga GFAP dapat memberikan informasi prognostik dalam manajemen pasien cedera kepala. Severitas dan *outcome* ditentukan berdasarkan *Glasgow Outcome Score (GOS)*. Lumpkin *et al.* (2008) melakukan studi pada pasien cedera kepala dan menunjukkan bahwa GFAP merupakan prediktor kuat mortalitas pada cedera kepala.¹⁰

Beberapa peneliti lain telah membandingkan GFAP dengan biomarker lainnya seperti S-100B dan *Neuron Specific Enolase (NSE)*. Ketiga biomarker ini menunjukkan peningkatan pada pasien dengan cedera kepala berat Analisis multivariat menunjukkan bahwa GFAP merupakan prediktor paling independen bagi *outcome* buruk pada cedera kepala.¹⁰ Wiesmann *et al.*, (2010) melakukan studi observasional kohort meneliti perbandingan kadar GFAP dan S100B didapatkan korelasi kadar GFAP saat masuk dengan *outcome* setelah 6 bulan tidak bermakna ($r=0,40$; $p>0,05$).

Penelitian BDNF pada cedera kepala belum banyak dilakukan. Indarty tahun 2012 menemukan hubungan kadar serum BDNF yang rendah berhubungan dengan keparahan cedera kepala.²¹ Penelitian yang menghubungkan antara GFAP dan BDNF dengan cedera kepala masih jarang. Korley tahun 2016 melakukan penelitian untuk mengetahui hubungan BDNF dengan GFAP sebagai nilai prognostik cedera kapala dimana tidak didapatkan hubungan yang bermakna. Penelitian lainnya belum ada.

Oleh karena itu penelitian ini bertujuan untuk melihat hubungan GFAP dengan BDNF dan kaitannya dengan *outcome*. Dimana diasumsikan pada cedera

sekunder yang lama akan terjadi proses astrogliosis yang hebat dan dilain pihak perbaikan sel akan terhambat yang akan menimbulkan outcome yang jelek pada cedera kepala.

METODE

Penelitian ini menggunakan dengan *cross sectional study* pada pasien yang datang dengan cedera kepala di instalasi gawat darurat RSUP Dr. M. Djamil dari Januari 2015 sampai Juni 2015, pengambilan sampel dengan metode *consecutive sampling*. Kriteria inklusi pasien adalah pasien yang datang kecil dari 3 hari onset cedera dan bersedia untuk ikut dalam penelitian. Pada pasien diambil darah vena sebanyak 3 cc kemudian dilakukan pemeriksaan kadar serum GFAP dan BDNF di Laboratorium Biomedik FK Universitas Andalas. Pemeriksaan kadar serum GFAP dan BDNF ini dilakukan dengan metode ELISA. Penilaian *outcome* dilakukan saat pasien keluar dari rumah sakit (perbaikan atau meninggal dunia) dengan menggunakan *Glasgow outcome scale* (GOS). Hasil penelitian berupa karakteristik dasar sampel, kadar serum GFAP, kadar serum BDNF dan nilai GOS. Data ini kemudian dianalisis untuk mencari korelasi antara kadar serum GFAP dan BDNF pada cedera kepala dan hubungan masing-masingnya terkait dengan outcome cedera kepala dengan menggunakan uji analisis korelasi bivariat.

HASIL

Telah dilakukan penelitian observasional dengan disain *cross sectional* untuk melihat kadar serum GFAP dan BDNF pada cedera kepala, menilai korelasi diantara keduanya serta untuk mengetahui korelasi masing-masingnya dengan *outcome* cedera kepala. Jumlah subjek penelitian didapat 25 orang. Pemeriksaan kadar serum GFAP dan BDNF dilakukan dengan metoda ELISA di laboratorium Biomedik FK Universitas Andalas.

Berdasarkan analisis sebaran data dengan menggunakan uji Kolmogorov-smirnov dan Shapiro-Wilk didapatkan variable umur, onset cedera, kadar GFAP dan nilai GOS mempunyai distribusi tidak normal sedangkan kadar BDNF dan nilai GCS mempunyai distribusi normal. Sehingga analisis statistik selanjutnya dilakukan uji non parametrik.

Karakteristik dasar subjek penelitian dapat dilihat dari tabel 1. Proporsi laki-laki lebih banyak dari perempuan. Mekanisme trauma terbanyak adalah kecelakaan lalu lintas, dimana terapi konservatif merupakan pilihan terbanyak. Nilai median terendah pasien cedera kepala 18 tahun dan tertinggi 60 tahun, dengan waktu datang tercepat ke rumah sakit 1 jam onset dan paling lama 24 jam onset dengan nilai rerata GCS yaitu $11,52 \pm 2,38$.

Pada tabel 2 dapat dilihat nilai variable penelitian yaitu kadar serum GFAP terendah 0.50 ng/ml dan tertinggi 30.97 ng/ml. Rerata kadar serum BDNF yaitu 697.54 ± 353.43 pg/ml, dengan nilai GOS terendah 3 dan tertinggi 5.

Tabel 1. Karakteristik Dasar Subjek Penelitian

Variabel	N	(%)
Jenis Kelamin		
Laki-laki	13	50
Perempuan	12	50
Mekanisme Trauma		
KLL	22	88
Terjatuh	3	12
Terapi		
Konservatif	23	92
Operatif	2	8
Umur (tahun)	Median : 33, Min: 18, Maks : 60	
Onset Kejadian (jam)	Median : 6, Min: 1, Maks: 24	
Nilai GCS	Mean : $11,52 \pm 2,38$	

Tabel 2. Nilai GFAP, BDNF dan *outcome* cedera kepala

Variabel	
GFAP (ng/ml)	Median : 2.58, Min: 0.50, Maks : 30.97
BDNF (pg/ml)	Mean : 697.54 ± 353.43
Nilai GOS	Median : 4, Min: 3, Maks: 5

Tabel 3. Analisis bivariat korelasi *Spearman* kadar serum GFAP dan BDNF pada cedera kepala

	BDNF	
	r	p
GFAP	0.317	0.122

- Tidak terdapat korelasi antara kadar serum GFAP dengan kadar serum BDNF pada cedera kepala ($r : 0.317$ dan $p : 0.122$).

Tabel 4. Analisis bivariat korelasi *Spearman* kadar serum GFAP dan BDNF dengan outcome cedera kepala

	Nilai GOS	
	r	p
GFAP	-0.676	<0,001
BDNF	-0.247	0.233

- Terdapat korelasi negatif kuat antara kadar serum GFAP dengan *outcome* cedera kepala (r : -0.676 dan p < 0,001).
- Tidak terdapat korelasi antara kadar serum BDNF dengan *outcome* cedera kepala (r : -0.247 dan p: 0,233).

Analisis statistik diperlihatkan pada tabel 3 dan 4. Dari analisis korelasi *Spearman* tidak didapatkan korelasi antara kadar serum GFAP dan BDNF pada pasien cedera kepala. Tidak didapatkan korelasi antara kadar serum BDNF dengan *outcome* cedera. Tetapi didapatkan korelasi negatif kuat antara kadar serum GFAP dengan *outcome* cedera kepala. Dimana *outcome* buruk terjadi pada pasien dengan kadar GFAP yang tinggi.

PEMBAHASAN

Didapatkan dari penelitian ini, jenis kelamin terbanyak adalah laki-laki sebanyak 13 orang (52%). Temuan ini serupa dengan penelitian lain. Pelinka *et al.* (2004), Lumpkins *et al.* (2008), Wiesmann *et al.* (2010) dan Honda *et al.* (2010) juga mendapatkan jenis kelamin laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan.^{19,23,24,25} Cedera kepala banyak terjadi pada pria kelompok usia dewasa muda dan lebih banyak terjadi pada laki-laki dibanding perempuan meskipun dapat terjadi pada seluruh kelompok umur. Laki-laki cenderung mengalami cedera kepala dibandingkan wanita, hal ini dikarenakan mobilitas yang tinggi pada laki-laki. Di samping itu studi oleh Kurniawan (2009) mendapatkan pengendara sepeda motor di Indonesia terbanyak berjenis kelamin laki-laki (63%).^{15,26}

Pada penelitian ini didapatkan median kadar GFAP 2.58 ng/ml dengan nilai minimal 0.50 ng/ml dan maksimum 30.97 ng/ml. Rerata kadar BDNF 697,54 ± 353.43 pg/ml. Kadar GFAP ini hampir sama dengan penelitian yang dilakukan Vos *et al* 2,92 ng/ml.²⁷ Hasil BDNF pada penelitian ini lebih rendah dari nilai normal pada penelitian pendahuluan yang dilakukan oleh Indarty tahun 2012 terhadap subjek normal yang disamakan karakteristiknya dengan subjek penelitian tersebut (usia produktif) didapatkan rerata kadar BDNF 1783,23 ± 566,03 pg/ml dengan kadar tertinggi 3250,76 pg/ml dan terendah 1096,87 pg/ml.²¹

Dari hasil penelitian ini didapatkan kadar BDNF yang didapatkan saat masuk lebih rendah dari normal. Hasil ini lebih rendah dari hasil penelitian yang dilakukan Indarty, yaitu didapatkan rerata kadar BDNF saat onset cedera kepala pada pasien GCS 9-13 yaitu $966,04 \pm 427,66$ pg/ml.²¹ Pembentukan BDNF ini dipengaruhi oleh lamanya proses cedera sekunder. Dimana bila kerusakan sekunder berat maka kadar BDNF ini akan tetap rendah, hingga cedera sekunder membaik. Begitu juga halnya pada saat terjadinya penekanan sitokin proinflamasi akan terjadi penurunan sinyal pengaktifan BDNF di otak, sehingga kadar BDNF akan turun. Setelah itu akan kembali peningkatan kadar BDNF sebagai usaha perbaikan jaringan otak.^{11,13}

Tidak didapatkan korelasi antara kadar serum GFAP dengan BDNF pada pasien cedera kepala. Sama halnya dengan penelitian yang dilakukan oleh Korley dkk tahun 2016. Tidak didapatkan korelasi antara BDNF dengan *outcome* cedera kepala. Hal ini berbeda dengan penelitian Indarty, 2012 yang melaporkan penurunan kadar BDNF terjadi seiring dengan bertambahnya keparahan cedera kepala. Terdapat korelasi negatif antara umur dengan kadar BDNF.¹² Didapatkan korelasi negatif kuat antara kadar GFAP serum dengan *outcome* cedera kepala dengan nilai $r = -0,676$; $p < 0,001$). Sehingga dapat diprediksi bahwa seseorang dengan kadar GFAP tinggi mempunyai *outcome* yang buruk.

Glial fibrillary acidic protein adalah protein yang merupakan komponen integral sitoskeleton astrosit dan hanya diproduksi secara eksklusif oleh astrosit sehingga sangat spesifik untuk penanda kerusakan otak. Namun, seperti protein lainnya meskipun terdapat ekspresi dominan di astrosit, terdapat bukti keberadaan GFAP secara imunositokimiawi (kualitatif) pada lensa, sel Schwan, sel Leydig testis, sel stelata hepar dan pankreas, *enteric glia*, *podocyte*, sel mesangial, dan kondrosit. Meskipun demikian, keberadaan GFAP di luar SSP ini tidak terbukti bermakna untuk studi biomarker pada SSP (Petzold *et al.*, 2010, 2014). Studi terbaru membuktikan GFAP terdeteksi di dalam serum pasien dengan cedera otak traumatik dan tidak terdeteksi pada pasien dengan trauma multipel seperti terdapatnya fraktur yang tidak melibatkan cedera otak traumatik.¹¹

Hasil penelitian ini sesuai dengan beberapa penelitian lain yang meneliti kadar GFAP yang tinggi sehubungan dengan *outcome* buruk pada cedera kepala. Pelinka *et al.*, (2004), studi prospektif (1999-2002) yang melibatkan 92 subjek cedera kepala severitas berat (GCS <6) dengan onset <12 jam. Kadar GFAP serum diperiksa saat masuk dan 10 hari berikutnya di ruangan ICU. Kadar GFAP dibandingkan antara *survivor* dan *nonsurvivor* dan hubungannya dengan *glasgow outcome scale* (GOS) setelah 3 bulan. Selain itu juga diteliti hubungan kadar GFAP dengan skor Marshall, *cerebral perfusion pressure* (CPP), *mean arterial pressure* (MAP). Kadar GFAP serum ditemukan lebih tinggi pada pasien dengan GOS 2-3 dibandingkan GOS 4-5 ($p < 0,05$).

Penelitian Vos *et al.*, (2010), studi observasional kohort yang melibatkan 79 pasien cedera kepala dengan skor GCS <12 dan onset <24 jam, usia >18 tahun meneliti GFAP dan S100B sebagai biomarker pada cedera kepala. Studi ini memvalidasi GFAP dan S100B sebagai prediktor *outcome* buruk dengan *cut off point* $\geq 1,5$ ng/ml. Kadar GFAP meningkat 33,4 kali lipat pada pasien dengan *outcome* buruk dengan nilai RR 30,96. Namun pada penelitian ini, parameter *outcome* yang digunakan berbeda dengan penelitian kami yaitu *glasgow outcome scale extended* (GOSE) diperiksa setelah 6 bulan onset cedera kepala.²⁷

Penelitian kontradiktif adalah yang dilakukan Wiesmann *et al.*, (2010), studi observasional kohort meneliti perbandingan kadar GFAP, kadar S100B, status neurologis, dan temuan CT scan sebagai prediktor *outcome* pada cedera kepala. Studi ini mengikutsertakan 60 subjek pasien dengan onset 24 jam setelah cedera. Penilaian *outcome* berdasarkan *Glasgow Outcome Scale* dilakukan setelah 6 bulan. Korelasi kadar GFAP saat masuk dengan *outcome* setelah 6 bulan tidak bermakna ($r=0,40$; $p > 0,05$).²⁰

KESIMPULAN

Tidak terdapat korelasi antara kadar serum GFAP dengan BDNF pada pasien cedera kepala. Kadar serum BDNF tidak berkorelasi dengan cedera kepala. Pasien dengan kadar GFAP tinggi memiliki *outcome* buruk.

KEPUSTAKAAN

1. Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia (PERDOSSI). 2006. Konsensus Nasional Penanganan Trauma Kapitis dan Trauma Spinal. PERDOSSI
2. Schouten JW, Maas AIR, 2011. Epidemiology of traumatic brain injury. In Winn HR, Yaumans neurological Surgery. Saunders, an imprint of Elsevier Inc. Chapter 323: 3270-3276.

3. Farooqui. 2011. Neurochemical Aspects of Neurotraumatic and Neurodegenerative disease. Springer Science. Pp 183-210
4. Begaz T. 2013. Head Injury (adult). In Adamn JG., Emergency Medicine, Second Edition. Chapter 73. Saunders, an imprint of Elsevier Inc.625-632.
5. Yokobori S, Hosein K, Burks S, Sharma I, Gajavelli S, Bullock R. 2013. Biomarkers for the Clinical differential Diagnosis in Traumatic Brain Injury-A systematic review. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 19:556-565
6. Walker KR, Giuseppina Tesco. 2013. Molecular mekanisme of cognitive dysfunction following traumatic brain injury. *Frontiers in aging neuroscience*, volume 5, article 29
7. Powell JM, Ferraro JV, Dikmen SS, Temkin NR, Bell KR. 2008. Accuracy of mild traumatic brain injury diagnosis. *Arch.Phys.Med. Rehabil* 89:1550-5
8. Andersson MA, Ao Y, Sofroniew MV. 2014. Heterogeneity of reactive astrocytes. *Neuroscience Letter* 565: 23-29
9. Korley FK, Ramon DA, Alan HB, John KY, Geoffrey TM, Haris IS et al, 2016. *Journal of neurotrauma* 33:215-225
10. Schiff L, Hadker N, Weiser S, Rausch C. 2012. A Literature review of the feasibility of glial fibrillary acidic protein as a biomarker for stroke and traumatic brain injury. *Mol Diagn Ther* (2):79-92
11. Chen Ai, Li Jing Xiong, Yu Zong, Mery Mao. 2012. The Neuroprotective Roles of BDNF in Hypoxic Ischemic Brain Injury. *Biomedical Report* 1: 167-176.
12. Lee Jung Goo, Bae Sub Shin, Young Sun You, Ji Eun Kim, Sung Wook Yoon, Dong Wook Jeon. 2009. Decreased Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels in Elderly Korean with Dementia. *Psychiatry Invest* ;6:299-305
13. Yudianto Fenny L. 2008. Perubahan kadar Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) dan Heat Shock Protein 70 (HSP70) dalam cairan cerebrospinalis ventrikel penderita cedera otak berat terhadap fungsi kognisi. <http://adln.lib.unair.ac.id/>
14. Ray SK, CE Dixon, and NL Banik. 2002. Molecular mechanism in the pathogenesis of traumatic brain injury. *Histol Histopathol* 17: 1137-1152
15. Lingsma HF, Roozenbeck B, Steyerberg EW, Murray GD, Maas AIR. 2010. Early prognosis intraumatic brain injury, from prophecies to predictions. *Lancet Neurolo* 9:543-44
16. Hof PR, Vellis JD, Nimchinsky EA, Kidd G, Claudio L, Trapp BD. 2008. In: Squire L, Berg D, Bloom F, Lac SD, Ghosh A, Spitzer N, eds. *Fundamental Neuroscience*.
17. Sofroniew MV. 2009. Molecular Dissection of Reactive Astroglial Scar Formation. *Trends Neurosci* 32 (12);638-647
18. Myer DJ, Gurkoff GG, Lee SM, Hovda DA, Sofroniew MV. 2006. Essential protective roles of reactive astrocytes in traumatic brain injury. *Brain* 129:2761-72
19. Hauck Simone, Fabiano Gomes, Érico de Moura Silveira Júnior, Ellen Almeida,, Marianne Possa, Lúcia Helena Freitas Ceitlin. 2009. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in acute and posttraumatic stress disorder: a case report study. *Rev Bras Psiquiatri*;31(1):48-51
20. Wiesmann M, Steinmeier E, Magerkurth O, et al., 2010. Outcome prediction in traumatic brain injury: comparison of neurological status, CT findings, and blood levels of S100B and GFAP. *Acta Neurol Scand* 121:178-85

21. Indarty S. 2012. Peran Acth4-10pro8-Gly9-Pro10 dan Inhibitor HMG Coa Reduktase Dalam Peningkatan Bcl-2 dan BDNF terhadap hasil akhir Klinis Penderita Kontusio Serebri. Medan. FK USU
22. Kaplan Gary B, Jennifer J Vasterling and Priyanka C Vedak. 2010. Brain-derived neurotrophic factor in traumatic brain injury, post traumatic stress disorder, and their comorbid condition: role in pathogenesis. *Behavior pharmacology* 21: 427-437
23. Pelinka LE. 2004. Serum markers of severe traumatic brain injury: are they useful?. *Indian journal of critical care medicine*. 8.3: 190-193.
24. Honda M, Tsuruta R, Kaneko T, Kasaoka S, Yagi T, Todani M, et al. 2010. Serum Glial Fibrillary Acidic Protein is a Highly Specific Biomarker for Traumatic Brain Injury in Humans Compared with S-100B and Neuron-Specific Enolase. *The Journal of Trauma, Injury, Infection, and Critical Care*, Volume 69, Number 1
25. Lumpkins KM, Bochicchio GV, Keledjian K, et al. 2008. Glial fibrillary acidic protein is highly correlated with brain injury. *J Trauma* 65 (4):778-82
26. Kurniawan. 2009. Analisis Persepsi Konsumen Sepeda Motor terhadap Pemilihan Skuter Matik di Wiayah Bali. Tesis
27. Vos PE, Jacobs B, Andriesen TMJC, Lamers KJB, Beems T, Edward M, et al., 2010. GFAP and S100B are biomarkers of traumatic brain injury. *Neurology*. 75:1786-1793