

Vol. 17, No. 1 November 2010

ISSN 0854-4263

INDONESIAN JOURNAL OF
**Clinical Pathology and
Medical Laboratory**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

IJCP & ML (Maj. Pat. Klin. Indonesia & Lab. Med.)	Vol. 17	No. 1	Hal. 1-60	Surabaya November 2010	ISSN 0854-4263
---	---------	-------	-----------	---------------------------	-------------------

Diterbitkan oleh Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia

Published by Indonesian Association of Clinical Pathologists

Terakreditasi No: 43/DIKTI/Kep/2008, Tanggal 8 Juli 2008

INDONESIAN JOURNAL OF
**CLINICAL PATHOLOGY AND
MEDICAL LABORATORY**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

**SUSUNAN PENGELOLA MAJALAH INDONESIAN JOURNAL OF
CLINICAL PATHOLOGY AND MEDICAL LABORATORY**

Pelindung (Patron)

Ketua Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia

Penasehat (Advisor)

Prof. Hardjoeno, dr., Sp.PK(K)
Prof. Siti Budina Kresna, dr, Sp.PK(K)
Dr. R. Darmawan Setijanto, drg, M.Kes

Penelaah Ahli/Mitra Bestari (Editorial Board)

Prof. Dr. Indro Handojo, dr, Sp.PK(K)
Prof. Dr. J B Soeparyatmo, dr, Sp.PK(K)
Prof. Riadi Wirawan, dr, Sp.PK(K)
Prof. Dr. A A G Sudewa, dr, Sp.PK(K)
Prof. Tiki Pang, PhD
Prof. Marzuki Suryaatmadja, dr, Sp.PK(K)
Prof. Dr. Rustadi Sosrosuhardjo, dr, DMM, MS, Sp.PK(K)
Prof. Rahayuningsih Dharma, dr., Sp.PK(K), DSc

Penyunting Pelaksana (Managing Editors)

Prof. Dr. Prihatini, dr, Sp.PK(K), Prof. Adi Koesoema Aman, dr, Sp.PK(K), Yuli Kumalawati, dr, DMM, Sp.PK(K),
Lia Gardenia Partakusuma, dr, Sp.PK(K), MM; Dr. Ida Parwati, dr, Sp.PK(K), PhD; Dr. FM Yudayana, dr, Sp.PK(K),
Prof. Dr. Krisnowati, drg, Sp.Pros, Tahono, dr, Sp.PK(K), Nurhayana Sennang Andi Nanggung, dr, M.Kes, DMM, Sp.PK,
Osman Sianipar, dr, DMM, MS, Sp.PK(K), Dr. Sidarti Soehita, FHS, dr, MS, Sp.PK(K), Purwanto AP, dr, SpPK,
Dr. Jusak Nugraha, dr, MS, Sp.PK(K); Endang Retnowati, dr, MS, Sp.PK(K), Dr. Aryati, dr, MS, Sp.PK(K),
Puspa Wardhani, dr, Sp.PK, Bastiana, dr, Maimun Zulhaidah Arthamin, dr, M.Kes, Sp.PK,
Sulistyo M. Agustini, dr., Sp.PK(K), Dr. Noormartany, dr., Sp.PK(K), MSi

Pelaksana Tata Usaha

Ratna Ariantini, dr, Sp.PK, Leonita Aniwati, dr, Sp.PK(K), Yetti Hernaningsih, dr, Sp.PK:
Tab. Siklus Bank Jatim Cabang RSUD Dr. Soetomo Surabaya; No AC: 0323551651,
Tabungan Mandiri KCP SBY PDAM; No. AC: 142-00-0743897-0
Email:majalah.ijcp@yahoo.com (PDSPATKLIN Cabang Surabaya),
Bendahara PDSPATKLIN Pusat, RS PERSAHABATAN, Jl. Persahabatan Raya no 1, Jakarta Timur 13230,
Tlp. 62-021-4891708, Fax. 62-021-47869943
Email: pds_patklin@yahoo.com

Alamat Redaksi (Editorial Address)

Departemen/Laboratorium Patologi Klinik RSUD Dr. Soetomo Gedung Diagnostik Terpadu Lantai 4 RSUD Dr. Soetomo
Jl. Prof. Dr. Moestopo 6-8 Surabaya Tlp/Fax. (031) 5042113, Fax (031) 5042113, Email: majalah.ijcp@yahoo.com

INDONESIAN JOURNAL OF
**CLINICAL PATHOLOGY AND
 MEDICAL LABORATORY**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

DAFTAR ISI

PENELITIAN

- Air Kemih (Urin) Bereosinofil dengan Dugaan Radang Sela Ginjal Mendadak/Nefritis Interstitial Akut (NIA)
(Urine Eosinophyl in Acute Interstitial Nephritis (AIN))
Felly G Sahureka, Fitriani Mangarengi, Uleng Bahrun **1-4**
- Resistensi terhadap Methicillin (*Methicillin Resistant*) *Staphylococcus aureus* di Instalasi Rawat Inap
(Methicillin Resistant on Staphylococcus aureus at Hospital Ward)
Wildana, Nurhayana Sennang, Benny Rusli **5-8**
- Uji Kesahihan (Validitas) Pemeriksaan *D-Dimer* Cara Menyaring Kekebalan (Metode Imunofiltrasi) dan Cara Mengukur Imunoturbidimetri
(The Validity Examination D-Dimer Assay Between Immunofiltration Method and Immunoturbidimetric Method)
David Rustandi, Delita Prihatni, Tiene Rostini, Nina Tristina **9-11**
- Aktivitas Fosfolipase-A₂ Sekretoris Plasma Trombositopenia Demam Berdarah Dengue
(Plasma Secretary Phospholipase-A₂ Activity in Thrombocytopenic Dengue Haemorrhagic Fever)
Endang Retnowati K.,* Wiyanda Hidayati S, Liana **12-20**
- Profil Virus Dengue di Surabaya Tahun 2008-2009
(Dengue Virus Profile in Surabaya From 2008-2009)
Aryati, Puspa Wardhani **21-24**
- Korelasi antara *Neuron-Specific Enolase* Serum dan *Glasgow Coma Scale* di Pasien Cedera Kepala
(Correlation Between Serum Neuron-Specific Enolase and Glasgow Coma Scale in Traumatic Head Injury)
Usi Sukorini, Isti Setijorini Wulandari, Budi Mulyono, Handoyo Pramusinto **25-31**
- Nilai Batas Antigen NS1 Dengue Kuantitatif sebagai Prediktor Keparahan Jangkitan/Tularan (Infeksi) Virus Dengue Anak
(Cut off Value Dengue Quantitative NS1 Antigen as Predictor Severity of Dengue Viral Infection in Children)
Betty A Tambunan, Aryati, D Husada **32-37**
- Peran Polimorfisme Gen Interferon- γ (IFNG) pada Fenotip Histologi Nefritis Lupus
(The Role of γ -Interferon Gene (IFNG) Polymorphism in Phenotype Histology Lupus Nephritis)
Kusworini Handono **38-43**

TELAAH PUSTAKA

- Pengangkaan (Kuantifikasi) Pemeriksaan Pulasan Gram Di Berbagai Jenis Bahan Pemeriksaan
(Quantification of Gram Staining on Various Specimens)
Adhi Kristianto Sugianli, Ida Parwati **44-50**

LAPORAN KASUS

- Flaming Cells* Di *Multiple Myeloma*
(Flaming Cells in Multiple Myeloma)
Nursin Abd. Kadir, Hj. Darmawaty E.R, Mansyur Arif **51-57**

INFO LABORATORIUM MEDIK TERBARU

KORELASI ANTARA NEURON-SPECIFIC ENOLASE SERUM DAN GLASGOW COMA SCALE DI PASIEN CEDERA KEPALA

(Correlation Between Serum Neuron-Specific Enolase and Glasgow Coma Scale in Traumatic Head Injury)

Usi Sukorini*, Isti Setijorini Wulandari***, Budi Mulyono*, Handoyo Pramusinto**

ABSTRACT

The outcome after head injury is mostly determined by Glasgow Coma Scale (GCS) and the degree of brain damage which reveals. CT scan is also important to assess its severity. However relatively it is not in a less costly manner and sometimes patients mobilisation are needed. Brain damage due to traumatic head injury refers to homeostasis unbalance, and it is the important causes of releasing biochemical analyte from neuron via injured blood brain barrier to circulation. Neuron-specific enolase as a glycolytic enzyme in neuron cytoplasm might increase. Hopefully, measurement of NSE levels can provide information about the extent of the disease. The objective of the study is to test the correlation between the Neuron Specific Enolase (NSE) serum as a one of biochemical marker of brain injury and the GCS. For this purpose, a cross sectional, analytical observational study was carried out at the Emergency Departement and Departement of Clinical Laboratory, Sardjito General Hospital, Yogyakarta, Indonesia. Fifty-one patients selected by an eligible criteria were included in the study, which consist of severe, moderate and mild head injury. Blood samples were collected and serum NSE was measured by immunoanalyzer using Electro Cheluminescence ImmunoAssay (ECLIA). Chi square test was used to test the difference proportion of the group: $NSE \geq 21.7$ ng/mL and $NSE < 21.7$ ng/mL according to measured variables, and Spearman correlation test was used to correlate serum NSE and GCS, and other variables. In the study fifty-one patients with head injury were included, 74.5% of patients were males and 68.6% is in the age of 15–45 years old. The patients were further divided into two groups on the basis of serum $NSE \geq 21.7$ ng/mL and < 21.7 ng/mL; the former group was dominated by severe head injury patients (54.1%). In addition, a proportion of non survivors (66.6%) in group $NSE \geq 21.7$ ng/mL was higher compared to those in $NSE < 21.7$ ng/mL group. Moreover, a large number of mild head injury (95.45%) and survivors (83.33%) had lower serum NSE (< 21.7 ng/mL). In the study, was found a negative correlation between serum NSE and GCS ($r = -0.552$; $p = 0.00$). Also, serum NSE were inversely correlated with blood kalium and hemoglobin ($r = -0.162$; $p = 0.027$ dan $r = -0.376$; $p = 0.009$), in contrast with leucocytes count ($r = 0.485$; $p = 0.001$). The conclusion so far there was a negative correlation between serum NSE and GCS. It is suggested that neuron-specific enolase can be very useful as a biochemical marker in assessing the severity of head injury. Therefore, it is nessessary to carry out the prognostic study to know to what extent it can predicting the outcomes.

Key words: Head injury – Brain injury - Neuron-Specific Enolase – Serum - Glasgow Coma Scale – Biochemical marker - Blood Brain Barrier

ABSTRAK

Trauma kepala atau cedera kepala merupakan penyebab kematian terbanyak pada usia kurang dari 45 tahun. Di cedera kepala terutama yang terkait kasus berat sering menimbulkan dampak kecacatan bahkan kematian. Berat atau ringannya cedera kepala ditentukan berdasarkan skala koma Glasgow/Glasgow Coma Scale (GCS) dan diperlukan pemayaran tomografi terkomputer (CT scan) yang nisbi (relatif) mahal dan perlu pelaksanaan (mobilisasi) pasien. Kerusakan otak karena cedera kepala menyebabkan homeostasis terganggu, dan akan berdampak terhadap keseimbangan analisis analit biokimiawi di otak maupun di peredaran (sirkulasi). Penanda kehayatan kimiawi (biokimiawi) kerusakan otak sangat diperlukan untuk membantu penatalaksanaan pasien cedera kepala yang lebih cepat, sederhana (praktis) serta harga relatif lebih terjangkau. Saat ini, penelitian biokimiawi kerusakan otak belum banyak dilakukan. Apakah kerusakan sel neuron yang banyak akibat cedera kepala memberikan dampak terhadap peningkatan rembihan (sekresi) penanda biokimiawi ke peredaran (sirkulasi). Penelitian dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui apakah kesatuan saraf enolase khas/Neuron Specific Enolase (NSE) sebagai salah satu penanda biokimiawi kerusakan otak mempunyai penerasan (korelasi) dengan GCS. Studi dengan rancangan potong lintang amatan (observasional) analitik dilakukan terhadap lima puluh satu pasien cedera kepala yang datang ke Instalasi Rawat Darurat RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta yang memenuhi patokan keikutsertaan (kriteria inklusi) dan ketidakikutsertaan (eksklusi), diambil darahnya; kemudian diperiksa serum NSE-nya menggunakan cara analisis kekebalan (metode immunoanalyzer) Electro Cheluminescence ImmunoAssay (ECLIA) di Instalasi Laboratorium Klinik RSUP Dr. Sardjito. Uji kenasaban Spearman dilakukan terhadap kadar serum NSE dan GCS, dan peubah (variabel) lain yang diukur (data demografik, awal cedera kepala, tolok ukur kimia klinik dan hematologi). Perbedaan perbandingan (proporsi) antara pesasar (subjek) dengan kadar NSE serum $\geq 21,7$ ng/mL dan $NSE < 21,7$ ng/mL dianalisis dengan uji Chi-square berdasarkan variabel yang diukur. Didapatkan 51 pasien cedera kepala, 68,6% berusia 15–45 tahun dan 31,4, ditonjoli (-dominasi) oleh laki-laki 74,5% dan mengalami

* Departement of Clinical Pathology, Faculty of Medicine UGM/Departement of Clinical Laboratory, Sardjito General Hospital, Yogyakarta, Indonesia

** Departement of Neurosurgery, Sardjito General Hospital, Yogyakarta, Indonesia

*** Post graduate student, Departement of Clinical Pathology, Faculty of Medicine UGM

cedera kepala berat (47,15%). Perbandingan pasien CKB (54,1%) dan yang meninggal (66,6%) mempunyai kadar NSE $\geq 21,7$ ng/mL berbeda bermakna dibandingkan dengan kelompok NSE $< 21,7$ ng/mL. Sebagian besar (95,45%) pasien CKR dan tidak meninggal (83,33%) mempunyai kadar NSE $< 21,7$ ng/mL. Pada penelitian ini didapatkan korelasi negatif yang kuat antara kadar serum NSE dan GCS ($r = -0,552$; $p = 0,00$). Kadar NSE juga bernasab negatif dengan kalium darah dan hemoglobin ($r = -0,162$; $p = 0,027$ dan $r = -0,376$; $p = 0,009$) serta mempunyai korelasi positif dengan jumlah leukosit ($r = 0,485$; $p = 0,001$). Kadar serum NSE memiliki korelasi negatif yang kuat dengan nilai GCS. Makin rendah nilai GCS makin tinggi kadar serum NSE. Serum kesatuan saraf khas enolase (*Neuron-specific Enolase serum*) dapat dipertimbangkan sebagai penanda tingkat keparahan cedera kepala, oleh karena itu perlu diteliti lebih lanjut terkait dengan uji peramalan (prognosis), sehingga dapat diketahui seberapa jauh NSE dapat memperkirakan keluaran klinis yang terjadi di cedera kepala.

Kata kunci: Cedera Kepala – kesatuan saraf enolase khas (*Neuron-Specific Enolase*) – Serum – skala koma Glasgow (*Glasgow Coma Scale*) – Penanda kehayatan kimiawi (*biokimiawi*) – penyekat darah otak (*Blood Brain Barrier*)

PENDAHULUAN

Cedera kepala sangat berkaitan dengan cedera otak rudapaksa/*traumatic brain injury* (TBI); terutama di kasus berat yang merupakan penyebab angka kematian (mortalitas) dan angka kesakitan (morbiditas). Cedera kepala dapat menyebabkan kerusakan yang rumit (kompleks) dan tanggapan sel pelindung saraf/*neuroprotective cellular response*.¹ Cedera kepala yang disebabkan oleh trauma mekanik akan diikuti oleh kerusakan otak sekunder. Tahapan pratama (fase primer) ditandai dengan adanya kekacauan jaringan yang akan mengawali terjadinya jejas tambahan (sekunder) yang merupakan penyebab perubahan patofisiologi dari otak.¹ Terjadinya rudapaksa (trauma) terhadap otak baik yang primer maupun sekunder akan memunculkan deretan sel (kaskade selular) dan molekul (molekular) akibat dari awafungsi (disfungsi) sel yang menetap dan kematian sel sehingga pada jejas otak menimbulkan perubahan bentuk bangun (morfologi) dan fungsional.²

Penanda hayati (*biomarker*) pada cedera kepala memiliki kegunaan yang berbeda dari jenis penyakit lain, bila pada penyakit lain *biomarker* digunakan untuk membantu menegakkan diagnosis atau menentukan jenis pengobatan (terapi) tetapi untuk cedera kepala *biomarker* digunakan untuk membantu mengetahui tingkat keparahan jejas, kelainan anatomi dan sel akibat jejas tersebut.³

Analisis serum *biomarker* sangat diperlukan untuk memantau kerusakan jaringan sistem saraf pusat di tingkat subklinik sangat dibutuhkan. Pemantauan tersebut antara lain terhadap adanya protein khas (spesifik) yang berasal dari neuron maupun sel astroglia dalam darah tepi. Hal ini juga dapat dijadikan patokan tingkatan dari cedera kepala, kematian jaringan otak (infark serebri), perdarahan dalam tengkorak (hemoragik intrakranial), tumor otak yang berkembang (progresif), kerusakan otak setelah dilakukan jalan lintas jantung paru (*cardiopulmonary bypass*) dan trauma tulang belakang.⁴

Di kasus cedera kepala *biomarker* yang digunakan harus dapat memudahkan keperluan memberikan keputusan dengan cepat guna pengelolaan

(manajemen) pasien dan mempercepat waktu penanganan sehingga tidak membuang waktu dan juga memperkecil biaya untuk melakukan pengujian yang mahal seperti tomografi terkomputer/*computer tomography* (CT) dan pemayaran citraan talunan magnet/*magnetic resonance imaging* (MRI) scan. *Biomarker* juga lebih mudah diperiksa karena contoh (sampel) yang mudah diambil (darah, serum) dibandingkan dengan MRI atau payaran CT/CT-scan.³

Enolase khas satuan/*neuron-specific Enolase* (NSE) merupakan suatu enzim glikolitik dengan berat molekul 78 kDa. *Neuron-specific Enolase* banyak ditemukan di dalam sitoplasma sel neuron, sel neuroendokrin dan tumor yang jarang terjadi yang berkaitan dengan pengambilan (*uptake*) prekursor amin seperti karsinoma paru kecil (*small lung carcinoma*), melanoma dan neuroblastoma. Enolase khas satuan saraf/*neuron-specific enolase* juga ditemukan di trombosit dan eritrosit. *Neuron-specific Enolase* dikeluarkan secara pasif setelah adanya kerusakan sel dan tidak secara aktif dirembikkan (-sekresi) ke dalam serum. Kadar NSE dikatakan patologis bila didapatkan kadar NSE di atas $10 \mu\text{g/L}$.⁵ Bila dibandingkan dengan petanda kerusakan otak yang lain, NSE memiliki kepekaan (sensitivitas) yang tinggi, menetap (tidak dipengaruhi oleh umur dan jenis kelamin) dan NSE cepat meningkat setelah terjadinya trauma.³

Berdasarkan sifat dan pengaktifan (aktivasi) NSE tersebut, kerusakan otak NSE yang ada akan meningkat di dalam serum. Pada penelitian ini akan dibuktikan adanya korelasi antara kadar serum NSE dan nilai GCS yang menggambarkan derajat keparahan cedera kepala.

Neuron-specific Enolase merupakan pilihan pengganti (alternatif) yang lebih sederhana (praktis), lebih murah serta tidak memerlukan penggerakan (mobilisasi) pasien terutama diperlukan bagi pasien cedera kepala berat yang memerlukan *bed rest total*, untuk mendampingi pemeriksaan klinis dan CT scan.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian amatan analisis (analitik observasional) dengan rancangan (desain) potong lintang, dengan menasabkan kadar serum NSE dengan nilai GCS pasien cedera kepala. Sampel diambil pada bulan Mei–November 2010 di Instalasi Rawat Darurat (IRD) RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Pesasar (subjek) penelitian yang terlibat (kriteria inklusi) dalam penelitian ini adalah pasien cedera kepala yang baru datang (< 24 jam) di IRD RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta, dan berusia 15–65 th. Sedangkan patokan tidak terlibat (kriteria eksklusi) meliputi (a) riwayat strok/kelayuhan (*stroke*), (b) penggunaan alkohol dan obat-obat terlarang sesaat sebelum kejadian, (c) pasien dengan tumor neuroendokrin, dan (d) data hasil memeriksa (periksaan) tidak lengkap. Sebelum dimulai penelitian, pasien menandatangani surat persetujuan tindakan (*inform consent*), mendapat izin dari Bagian Pendidikan dan Penelitian RSUP Dr. Sardjito dan telah diterbitkan surat izin ketatasusilaan (*ethical clearance*) dari komisi etik Fakultas Kedokteran UGM Yogyakarta.

Diagnosis cedera kepala ditegakkan dengan anamnesis ada trauma fisik yang terjadi pada kepala, dan pemeriksaan badan (fisik), klasifikasi berat-ringannya cedera kepala ditentukan sesuai dengan GCS. Skala koma Glasgow (*Glasgow Coma Scale*) diukur dengan menilai tiga keadaan yaitu pembukaan mata/*eye opening* (E) dengan skala 1–6, verbal (V) dengan skala 1–5 dan daya motorik (M) dengan skala 1–4, yang kemudian ketiganya dijumlahkan dan hasilnya disesuaikan dengan angka nilai (skor) cedera kepala ringan (CKR) yaitu 13–15, cedera kepala sedang (CKS) 9–12 dan cedera

kepala berat (CKB) 3–8. Peubah (variabel) lain yang diukur meliputi umur, awal (onset) cedera kepala dan beberapa pemeriksaan kimia klinik (albumin, kadar glukosa darah sewaktu (GDS) dan elektrolit) dan pemeriksaan hematologis rutin (hemoglobin, jumlah eritrosit, hematokrit, jumlah lekosit dan jumlah trombosit). Pasien diambil darahnya kemudian serum NSE diperiksa menggunakan cara analisa kekebalan (metode *immunoanalyzer*) *Electro Cheluminescence Immuno Assay* (ECLIA) dengan alat *Cobas e411* (Roche) di Instalasi Laboratorium Klinik RSUP Dr. Sardjito.

Ciri pesasar (karakteristik subjek) penelitian disajikan secara pemerian (deskriptif). Perbedaan perbandingan (proporsi) antara subjek dengan kadar serum NSE $\geq 21,7$ ng/mL dan NSE $< 21,7$ ng/mL dianalisis menggunakan uji *Chi-square* berdasarkan variabel yang diukur. Uji korelasi Spearman dilakukan terhadap kadar GCS dan serum NSE saat pasien pertama kali datang ke IRD, dan variabel lain yang diukur (data demografik, onset cedera kepala, parameter kimia klinik dan hematologis).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Jumlah pasien cedera kepala yang datang ke IRD RSUP Dr. Sardjito yang terlibat dalam penelitian sebanyak 51 subjek yang terdiri dari berbagai macam penggolongan (klasifikasi) cedera kepala menurut patokan (kriteria) GCS. Ciri (karakteristik) dasar dan demografik subjek penelitian menunjukkan tujuh (7) macam yaitu umur pasien yang dibagi menjadi antara 15 sampai 45 tahun dan 46–65 tahun, jenis kelamin pasien, sebab terjadinya cedera kepala yang dibagi menjadi kecelakaan lalu lintas (KLL), jatuh

Tabel 1. Ciri (karakteristik) Dasar Pesasar (subjek) Penelitian

Peubah (variabel)	n (%)	Kadar NSE serum, ng/mL (median)	p
Umur ^a : 15–45 th	35 (68,6)	14,4	0,57
46–65 th	16 (31,4)	16,5	
Jenis kelamin ^a : Laki-laki	38 (74,5)	16,55	0,017*
Perempuan	13 (25,5)	9,38	
Sebab cedera kepala ^b : KLL	43 (84,3)	14,40	0,182
Jatuh	7 (13,7)	21,97	
Pukul	1 (2)	22,06	
Klasifikasi cedera kepala ^b : CKB	24 (47,1)	22,01	0,001*
CKS	5 (9,8)	12,41	
CKR	22 (43,1)	9,88	
Kadar NSE serum ^a : $\geq 21,7$ ng/mL	16 (31,4)	29,37	0,00*
$< 21,7$ ng/mL	35 (68,6)	12,06	
Serangan (Onset) cedera kepala ^a : < 12 jam	44 (86,3)	15,72	0,325
12-24 jam	7 (13,7)	14,40	
Keluaran klinis ^a : Mati	15 (29,4)	24,23	0,003*
Tidak mati	36 (70,6)	13,22	

* Bermakna (signifikan) bila $p < 0,05$, aUji Mann-Whitney, b Uji Kruskal-Wallis; KLL = kecelakaan lalu lintas, CKB = cedera kepala berat, CKS = cedera kepala sedang, CKR = cedera kepala ringan

dan dipukul, klasifikasi cedera kepala saat datang yang dinilai dengan GCS dan dibagi menjadi cedera kepala ringan (CKR), cedera kepala sedang (CKS) atau cedera kepala berat (CKB), kadar NSE dinilai batas atas (*cut off*) kematian yaitu 21,7 ng/mL, onset kejadian cedera kepala yang dibagi menjadi onset terjadinya trauma < 12 jam dan yang 12–24 jam dan keluaran klinis kematian (Tabel 1).

Variabel jenis kelamin, klasifikasi cedera kepala, kadar serum NSE, dan keluaran klinis kematian mempunyai median kadar NSE berbeda yang bermakna di antara masing-masing kelompoknya ($p = 0,017; 0,001; 0,00$ dan $0,003$).

Pada penelitian ini kejadian cedera kepala banyak disebabkan oleh kecelakaan lalu lintas (84,3%), sebagian besar kecelakaan lalu lintas lebih sering disebabkan oleh pengendara sepeda motor yang dikendarai oleh laki-laki. Hal ini juga ditemukan pada penelitian Vos *et al.* tahun 2004 yang mendapatkan 85 pasien cedera kepala, 72% adalah laki-laki dan 80% disebabkan oleh kecelakaan.⁶ Pada penelitian ini subjek penelitian lebih banyak dikuasai (-dominasi) oleh laki-laki (75,4%); berdasarkan golongan (klasifikasi) cedera kepala, didapatkan cedera kepala berat sebanyak 24 kejadian (47,1%), cedera kepala ringan 22 kejadian (43,1%) dan cedera kepala sedang sebanyak 5 kejadian (9,8%).

Nilai batas (*cut off*) pada penelitian ini menggunakan kadar NSE serum 21,7 ng/mL yang membagi subjek penelitian menjadi 2 kelompok yaitu kelompok kadar NSE serum $\geq 21,7$ ng/mL dan

kelompok kadar serum NSE < 21,7 ng/mL. Kelompok kadar serum NSE didapatkan $\geq 21,7$ ng/mL sebanyak 16 subjek (31,4%) dan kelompok NSE < 21,7 ng/mL sebanyak 35 (68,6%), dengan kadar yang bermakna berbeda antara 2 kelompok tersebut ($p = 0,00$).

Onset cedera kepala juga merupakan salah satu variabel yang dianalisis. Di data karakteristik subjek penelitian ini dibedakan serangan (onset) cedera kepala menjadi < 12 jam dan 12–24 jam. Didapatkan 44 (86,3%) subjek dengan serangan (onset) < 12 jam sedangkan 7 (13,7%) subjek dengan serangan (onset) 12–24 jam. Namun antara kedua kelompok tersebut tidak didapatkan perbedaan median kadar NSE ($p = 0,235$).

Kematian yang terjadi pada penelitian ini merupakan kriteria keluaran klinis yang dianalisis. Ternyata dari 15 (29,4%) subjek yang mengalami kematian memiliki median kadar serum NSE (24,23 ng/mL) yang berbeda bermakna dengan subjek yang masih hidup 36 (70,6%) ($p = 0,003$) dengan median serum NSE 13,22 ng/mL.

Pada penelitian ini, pasien yang berumur 15–45 tahun pada kelompok NSE $\geq 21,7$ ng/mL lebih sedikit (12 orang) dibandingkan dengan kelompok NSE < 21,7 ng/mL (23 orang). Hal yang sama didapatkan di kelompok pasien 45–65 tahun lebih sedikit yang mempunyai NSE $\geq 21,7$ ng/mL dibandingkan dengan kelompok NSE < 21,7 ng/mL (4 orang vs 12 orang) ($p = 0,033$). Pasien laki-laki cenderung lebih banyak di kelompok NSE < 21,7 ng/mL (39,4%) bila dibanding dengan pasien perempuan (7,6%). Pada

Tabel 2. Proporsi subjek penelitian berdasarkan kadar serum NSE dan variabel yang diukur

Variabel	NSE $\geq 21,7$ ng/mL		NSE < 21,7 ng/mL		p
	n	n (%)	n (%)	n (%)	
Umur ^a :					
15–45 th	35	12 (34,3)	23 (65,7)		0,033*
46–65 th	16	4 (25)	12 (75)		
Jenis kelamin ^b :					
Laki-laki	38	15 (39,4)	23 (60,6)		0,031*
Perempuan	13	1 (7,6)	12 (92,4)		
Klasifikasi cedera kepala ^a :					
CKB	24	13 (54,1)	11 (45,9)		0,001*
CKS	5	2 (40)	3 (60)		
CKR	22	1 (4,55)	21 (95,45)		
Sebab cedera kepala ^a :					
KLL	43	11 (25,58)	32 (74,42)		0,081
Jatuh	7	4 (57,1)	3 (42,9)		
Pukul	1	1 (100)	0		
Keluaran klinis ^b :					
Mati	15	10 (66,6)	5 (33,4)		0,000*
Tidak mati	36	6 (16,67)	30 (83,33)		
Onset cedera kepala ^b :					
< 12 jam	44	16 (36,36)	28 (63,64)		0,154
12–24 jam	7	0	7 (100)		

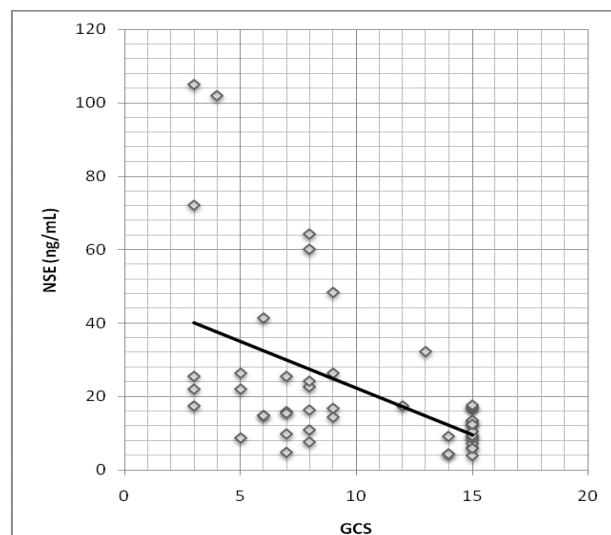
*Bermakna (signifikan) bila $p < 0,05$; a Uji Chi-square; b Uji Fishers Exact; KLL = kecelakaan lalu lintas, CKB = cedera kepala berat, CKS = cedera kepala sedang, CKR = cedera kepala ringan

variabel kategori cedera kepala, kelompok cedera kepala ringan yang memiliki NSE $\geq 21,7$ ng/mL hanya 1 orang (4,55%) dari 22 orang, sedangkan pada kelompok CKB proporsi pasien dengan NSE $\geq 21,7$ ng/mL tidak begitu berbeda dengan kelompok NSE $< 21,7$ ng/mL (54,1% vs 45,9%) tetapi berbeda bermakna secara statistik. Di kelompok keluaran klinis mati ternyata pasien dengan NSE $\geq 21,7$ ng/mL lebih banyak dibandingkan dengan kelompok NSE $< 21,7$ ng/mL (66,66% vs 33,34%); di kelompok keluaran klinis tidak mati, kelompok dengan NSE $< 21,7$ ng/mL lebih banyak dibandingkan dengan pasien ber-NSE $\geq 21,7$ ng/mL (16,67% vs 83,33%). Sebagian besar (95,45%) pasien CKR dan tidak meninggal (83,33%) mempunyai kadar NSE $< 21,7$ ng/mL.

Hubungan Kadar Serum NSE dengan nilai GCS

Pada penelitian ini, nilai GCS memiliki korelasi negatif kuat dengan kadar serum NSE ($p = 0,00$; $r = -0,552$) (Tabel 3), menurunnya nilai GCS diikuti dengan meningkatnya kadar serum NSE. Korelasi ini juga ditemukan pada penelitian Vos *et al* tahun 2004 yang mendapatkan penasaban (korelasi) terbalik antara kadar serum NSE dengan nilai GCS. Hanya saja pada penelitian tersebut korelasi yang didapat tidak kuat ($p = 0,007$; $r = -0,21$).⁶ Sedangkan menurut Naeimi *et al* (2006) tidak didapatkan korelasi yang bermakna (signifikan) antara nilai GCS dengan kadar serum NSE ($p = 0,023$).⁷ Kukacka *et al.* (2006) mendapatkan rerata kadar NSE hari 1–3 lebih rendah di kelompok 1 dibanding kelompok 2 ($31,05 \pm 6,40$ vs $54,02 \pm 11,99$ ng/mL). Kelompok 1 adalah pasien cedera kepala yang mengalami perbaikan (GCS dapat mencapai 15) dan kelompok 2 pasien cedera kepala yang tidak mengalami perbaikan.¹ Penelitian Meric *et al* tahun 2010 di pasien cedera kepala, populasi penelitian dibagi menjadi 4 kelompok yaitu (1) pasien dengan rudapaksa rampatan tubuh (*general body trauma*) tanpa cedera kepala (rerata NSE 7,54 ng/mL), (2) pasien CKR (rerata NSE 19,62 ng/mL), (3) pasien CKS (rerata NSE 54,52 ng/mL) dan (4) pasien CKB (rerata NSE 81,3 ng/mL). Terdapat perbedaan rerata antara kelompok 1 dengan 3, kelompok 1 dengan 4, kelompok 2 dengan 3 ($p < 0,05$) dan kelompok 3 dengan 4 ($p < 0,49$). Di kelompok 2 (pasien CKR) didapatkan korelasi dengan kadar serum NSE ($p = 0,021$, $r = -0,51$).⁸

Adanya korelasi negatif antara kadar serum NSE dengan nilai GCS dikaitkan dengan terjadinya cedera kepala yang menyebabkan kerusakan otak. Setelah terjadi kerusakan sel neuron, NSE akan keluar secara pasif dari sitoplasma melalui sekatan darah otak/*blood brain barrier* (BBB) yang rusak dan dirembihkan (-sekresi) ke peredaran (sirkulasi). *Blood brain barrier* merupakan pemisahan (separasi) darah di sirkulasi



Gambar 1. Penasaban (korelasi) serum NSE dan GCS

dan cairan serebrospinalis di sistim syaraf pusat. *Blood brain barrier* tersebut terdapat di sepanjang semua pembuluh kapiler dan mengandung sambungan ketat (*tight junctions*) di sekitar kapiler yang tidak terdapat di sirkulasi wajar (normal). Dengan demikian, BBB merupakan sekat ragawi (barier fisik) dan metabolik antara sistim syaraf pusat dan sistim sirkulasi, membantu mengatur dan melindungi lingkungan renik (*microenvironment*) otak.^{9–10} Kerusakan BBB dapat terjadi di berbagai kelainan neurologis misalnya trauma otak, kelayuhan (*stroke*), pengerasan berganda/*multiple sclerosis*, kemunduran HIV-1/*HIV-1 dementia*, penyakit Alzheimers dan Parkinson.^{11–16}

Kerusakan otak karena rudapaksa ragawi (trauma fisik) menyebabkan perubahan susunan (struktur) dan/atau fungsi otak. Cedera kepala tertutup biasanya disebabkan karena pergerakan cepat kepala, otak akan bergerak ke belakang dan ke depan, memantul di dalam tengkorak. Di cedera kepala tertutup tersebut, kekuatan atau tenaga yang kuat akan merusak otak. Tekanan (stres) karena pergerakan cepat tersebut akan menarik dan meregangkan serabut syaraf atau akson, merusak hubungan antara bagian lain dari otak. Pergeseran atau perputaran (rotasi) letak otak di dalam tengkorak setelah cedera otak tertutup akan menyebabkan cedera pergeseran (*shearing injury*) pada jaringan serabut syaraf panjang otak atau akson yang kemudian mengakibatkan kerusakan akson membur (difus).

Kerusakan otak dikelompokkan menjadi 2 yaitu primer dan sekunder. Yang primer, jejas terjadi kurang lebih pada saat kejadian. Namun di kerusakan otak sekunder jejas terjadi beberapa jam sampai hari setelah trauma. Cedera tambahan tertunda (*delayed secondary injury*) tingkatan seluler telah diketahui memberikan sumbangan (kontribusi) besar terhadap kehilangannya jaringan sesudah trauma otak. Deret jenjang faali (kaskade

fisiologi), terkait pembuluh darah (vaskular) dan peristiwa biokimiawi mengalami perubahan saat terjadi kerusakan jaringan. Terjadinya kerusakan pembuluh darah yang membaaur (difus) memberikan peningkatan siratan (implikasi) dampak terhadap pesusun (komponen) kerusakan otak; bergantung kepada berat ringannya trauma, perubahan awal melibatkan peningkatan tekanan darah, hilangnya pengaturan dengan sendirinya (regulasi otomatis) pembuluh darah serebral dan kerusakan BBB yang mengancam. Memar (kontusio) otak mengakibatkan kematian (nekrosis) otak; terjadi pembuatan (proses) racun (toksik) meliputi pelepasan gugus bebas oksigen (*oxygen free radicals*), kerusakan membran sel, terbukanya saluran ion dan masuknya kalsium, pelepasan sitokin dan metabolisme asam lemak bebas menjadi zat (substansi) yang sangat bereaksi (reaktif) yang menyebabkan kejang pembuluh darah (spasme vaskuler) dan kekurangan darah jaringan (iskemia). Proses peroksidasi lipid akan merusak neuron, glial dan membran sel vaskular. Disamping itu, gugus (radikal) bebas akan merusak sel endotel, BBB dan secara langsung merusak sel-sel otak, menyebabkan udem dan perubahan struktur neuron dan glial.¹⁷ Rusaknya sel neuron akan mengakibatkan NSE dalam sitoplasma sel neuron keluar dan akhirnya akan dilepas ke sirkulasi darah melalui BBB yang rusak. Makin berat kerusakan sel neuron, maka NSE akan makin banyak disekresi ke sirkulasi.

Kenasaban (korelasi) kadar serum NSE dengan peubah (variabel) lain.

Pada penelitian ini juga dianalisis korelasi kadar serum NSE dengan variabel lain yang meliputi data demografi, onset cedera kepala, tolok ukur (parameter) kimia klinik dan hematologi.

Di tabel yang tersebut di atas didapatkan empat variabel berkorelasi dengan kadar serum NSE yaitu

nilai GCS saat masuk ($p = 0,00$; $r = -0,522$) kalium ($p = 0,027$, $r = -0,162$), hemoglobin ($p = 0,009$, $r = -0,376$) dan jumlah leukosit ($p = 0,001$, $r = 0,489$).

Korelasi antara hemoglobin dengan kadar serum NSE pada penelitian ini didukung juga oleh penelitian Beaudoux *et al* 2000.¹⁸ Kajian (studi) tersebut meneliti kadar serum NSE di pasien pasca (post) CABG, Beaudoux menjelaskan korelasi tersebut terjadi karena adanya kemungkinan pecahnya eritrosit.

Kadar kalium darah pada penelitian ini memiliki korelasi terbalik dengan kadar NSE yang meningkat, hal ini juga ditemukan pada penelitian Reinert *et al* 2000.¹⁹ Pada penelitian tersebut kadar kalium diperiksa dengan menggunakan dialisis renik di dalam otak (mikrodialisis intraserebral) dan didapatkan peningkatan kadar kalium dalam dialisat yang berhubungan dengan peningkatan tekanan di dalam tengkorak (intra kranial) dan keluaran klinis yang buruk juga berupa penurunan aliran darah otak.¹⁹ Pada cedera kepala terjadi peningkatan kadar kalium, peningkatan kalium sel luar (ekstrasel) ini disebabkan oleh terbukanya alur ion (*ion channel*) karena proses pengawakutuban/pengawapolaran (depolarisasi) neuron yang menandakan kepecahan neuron. Saat proses kalium keluar dari dalam sel maka akan diikuti juga oleh keluarnya enzim di dalam sel (enzim intrasel). Kadar kalium di luar sel (ekstrasel) meningkat $> 70\%$ (80 mM) menandakan adanya gangguan proses ulang ambil (*re uptake*) oleh sel glia dan akan terjadi iskemia.²⁰

Banyak peneliti yang meneliti korelasi antara jumlah leukosit dan keluaran klinis, seperti pada penelitian Gurlankar *et al*²¹ (2009). Pada penelitian tersebut didapatkan nilai GOS 1 mempunyai rerata jumlah leukosit $2,1 \times 10^6/L$ dan nilai GOS 5 memiliki rerata jumlah leukosit $12,28 \times 10^6/L$ ($p < 0,01$).²¹ Pada penelitian ini jumlah leukosit

Tabel 3. Kenasaban (korelasi) antara peubah (variabel) yang diukur dengan kadar serum NSE

Peubah (variabel)	Rerata (range) ng/mL	r	P
Umur, tahun	28 (16–65)	0,246	0,082
Onset cedera kepala, jam	4 (0–24)	0,170	0,234
Nilai CGS saat masuk	8 (3–15)	-0,522	0,00*
Kimia klinik			
– Albumin (44), g/dL	3,79 (2,1–5,1)	-0,048	0,272
– GDS (43), mg/dL	114,0 (26–574)	0,202	0,630
– Na (48), mmol/L	140,10 (133–151)	-0,109	0,154
– K (48), mmol/L	3,72 (2,7–5,2)	-0,162	0,027*
– Cl (48), mmol/L	105,25 (37,9–115,3)	-0,071	0,755
Hematologi			
– Hb, g/dL	12,6 (7–16,7)	-0,376	0,009*
– Jumlah eritrosit, $10^6/\mu L$	4,52 (2,31–6,03)	-0,190	0,200
– Hct, %	38,90 (20,2–47,2)	-0,199	0,179
– Jumlah leukosit, $10^3/\mu L$	16,36 (7,1–31,6)	0,485	0,001*
– Jumlah trombosit, $10^3/\mu L$	255 (44–586)	-0,055	0,715

*Bermakna (signifikan) bila $p < 0,05$, uji Spearman

ternyata juga berkorelasi positif dengan kadar NSE. Hal ini dimungkinkan karena jumlah leukosit di pasien cedera kepala meningkat yang disebabkan oleh peradangan (inflamasi) hebat dan akut yang ada, sehingga akan menyebabkan kerusakan sel termasuk neuron yang kemudian akan mempermudah keluarnya NSE secara pasif dari dalamnya.

SIMPULAN

Kadar serum NSE memiliki korelasi negatif yang kuat dengan nilai GCS. Makin rendah nilai GCS makin tinggi kadar serum NSE. *Neuron-specific Enolase serum* dapat dipertimbangkan sebagai penanda tingkat keparahan cedera kepala, oleh karena itu perlu diteliti lanjutan kajian yang berkaitan dengan uji peramalan (prognosis) sehingga dapat diketahui seberapa jauh NSE dapat memperkirakan keluaran klinis yang muncul di pasien cedera kepala.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kukačka J, Vajtr D, Huska D, Průša R, Houšťava L, Sama F, Diopan V, Kotaska K, and Kizek R. Blood Metallothionein, Neuron Specific Enolase, and Protein S100B in Patients with Traumatic Brain Injury. *Neuro Endocrinol Lett.* 2006; 27(2): 116–120.
2. Nolan S. Traumatic Brain Injury: a Review, *Crit Care Nurs Q.* 2005; 28(2): 188–94.
3. Pineda JA, Wang KKW and Hayes R. Biomarkers of Proteolytic Damage Following Traumatic Brain Injury, *Brain Patholog.* 2003; 14(2): 202–9.
4. Loy DN, Stroufe AE, Pelt JL, Burke DA, Qi-lin C, Talbott JF and Whittemore SR. Serum Biomarkers for Experimental Acute Spinal Cord Injury: Rapid Elevation of Neuron-Specific enolase and S-100 β , *Neurosurgery.* 2005; 56: 391–397.
5. Pelinka LE and Boltzman L. Serum Markers of Severe Traumatic Brain Injury: Are They Useful?, *Scan J Trauma Resusc Emerg Med.* 2005; 13: 113–115.
6. Vos PE, Lamers KJB, Hendriks JCM, Van Haaren M, Beems T, Zimmerman C, Van Geel W, de Reus H, Biert J and Verbeek MM. Glial and Neuronal Proteins in Serum Predict Outcome After Severe Traumatic Brain Injury, *Neurology.* 2004; 62: 1303–1310.
7. Naeimi ZS, Weinhofer A, Sarahrudi K, Heinz T, and Vécsei V. Predictive Value of S-100B Protein and Neuron Specific-Enolase as Markers of Traumatic Brain Damage in Clinical Use, *Brain Injury.* 2006; (20)5: 463–468.
8. Meric E, Gunduz A, Turedi S, Cakir E, Yandi M. The Prognostic Value of Neuron-Specific Enolase In Head Trauma Patients, *The Journal of Emergency Medicine.* 2010; (38)3: 297–301.
9. Hawkins BT and Davis TP. The Blood-Brain Barrier/Neurovascular Unit in Health and Disease, *Pharmacol Rev.* 2005; 57(2): 173–185.
10. Abbott N. J., Ronnback L., and Hansson E. Astrocyte-Endothelial Interactions at the Blood-Brain Barrier, *Nat Rev Neurosci.* 2006; 7(1): 41–53.
11. Hoane MR, Kaplan SA, and Ellis A L. The Effects of Nicotinamide on Apoptosis and Blood-Brain Barrier Breakdown Following Traumatic Brain Injury, *Brain Res.* 2006; 1125(1): 185–193.
12. McGill JK, Gallagher L, Carswell HV, Irving EA, Dominiczak AF, and Macrae IM. Impaired Functional Recovery After Stroke in the Stroke-Prone Spontaneously Hypertensive Rat, *Stroke.* 2005; 36(1): 135–141.
13. Minagar A, Alexander JS. Blood-brain barrier disruption in multiple sclerosis, *Mult Scler.* 2003; 9(6): 540–549.
14. Petito CK, Cash KS: Blood-Brain Barrier Abnormalities in the Acquired Immunodeficiency Syndrome: Immunohistochemical Localization of Serum Proteins in Postmortem Brain, *Ann Neurol.* 1992; 32(5): 658–666.
15. Zipser BD, Johanson CE, Gonzalez L, Berzin TM, Tavares R, Hulette CM, Vitek MP, Hovanesian V, Stopa E.G. Microvascular Injury and Blood-Brain Barrier Leakage in Alzheimer's Disease, *Neurobiol Aging* 2007; 28(7): 977–986.
16. Kortekaas R, Leenders KL, van Oostrom JC, Vaalburg W, Bart J, Willemsen AT, and Hendrikse NH. Blood-Brain Barrier Dysfunction in Parkinsonian Midbrain in vivo, *Ann Neurol.* 2005; 57(2): 176–179.
17. Jackowski G, Eric B, Stanton, Kupchak P, Takahashi, and Davey M, *Methods for Predicting Outcome on Traumatic Brain Injury, Patent Application Publication.* 2010; Sep. 30.
18. Beaudoux J, Le'ger P, Dequen L, Gandjbakhch I, Coria P, and Foglietti M. Influence of Hemolysis on the Measurement of S-100b Protein and Neuron-specific Enolase Plasma Concentrations during Coronary Artery Bypass Grafting, *Clinical Chemistry.* 2000; 46: No. 7.
19. Reinert M, Khaldi A, Zauner A, Doppenberg E, Choi S, and Bullock R. High Extracellular Potassium and Its Correlates After Head Injury, *Neurosurg Focus.* 2000; 8(1).
20. Madikians A and Giza CC. A Clinician's Guide to the Pathophysiology of Traumatic Brain Injury, *Indian Journal of Neurotrauma (IJNT).* 2006; (3)1: 9–17.
21. Gürkanlar D, Lakadamyal H, Ergun T, Yilmaz C, Yücel E, and Altınörs N. Predictive Value of Leucocytosis in Head Trauma, *Turkish Neurosurgery.* 2009; 19(3): 211–215.