

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Cedera otak traumatik atau *traumatic brain injury* (TBI) merupakan penyebab masalah kesehatan utama secara global. Beban akibat TBI mulai dari penyumbang disabilitas paling tinggi pada dewasa muda serta menjadi penyebab kematian utama. Insiden tahunan di Amerika Serikat sebesar 1,7 juta dan menyebabkan 52000 kematian. Insiden tahunan di Eropa diperkirakan sebanyak 235 kasus per 100000 di seluruh 23 negara di Eropa dengan angka kematian 9-28.1 per 100000 penduduk. (Schouten and Maas, 2011; Roozenbeek, Maas and Menon, 2013; Neher et al., 2014; Fariied et al., 2017; Manivannan et al., 2018; Dewan et al., 2019; Brazinova et al., 2021; Mozaffari et al., 2021). Menurut studi metanalisis terbaru, mortalitas akibat TBI tetap tinggi meskipun sudah ada kemajuan dalam teknik imaging dan monitoring selama perawatan di rumah sakit (McFadyen et al., 2021). Konsekuensi klinis akibat perubahan patologis otak berkepanjangan setelah terjadi TBI bermanifestasi dalam bentuk defisit neurologis, kognitif, dan gangguan neuropsikiatri yang berdampak pada gangguan kualitas hidup pasien .

Menurut Riskesdas 2018, prevalensi kejadian TBI di Indonesia berada pada angka 11,9%. Cedera pada bagian kepala menempati posisi ketiga setelah cedera pada anggota gerak bawah dan bagian anggota gerak atas dengan prevalensi masing-masing 67,9% dan 32,7%. Di tahun 2018, jumlah kecelakaan lalu lintas di Indonesia mencapai 109.215 kasus dengan melibatkan 173.358 korban dan 17 persen diantaranya adalah korban meninggal. Jumlah kasus ini secara keseluruhan meningkat sebanyak 4,69 persen dibandingkan dengan kasus yang terjadi di tahun 2017, yakni sejumlah 104.327 kasus dengan jumlah korban 166.828 (RisKesDas, 2018).

*Traumatic Brain Injury* dapat diklasifikasikan menurut severitas klinis berdasarkan *Glasgow Coma Scale* (GCS) sebagai TBI ringan (GCS 14-15), sedang (GCS 9-13), dan berat (GCS di bawah 9) dan masing-masing tipe memiliki tantangan medis yang unik. TBI ringan seringkali tidak terdiagnosis karena tidak terdeteksi pada pemeriksaan pencitraan otak (Sharma *et al.*, 2017). TBI sedang dan berat relatif lebih mudah dideteksi tetapi prognosis komplikasi sekunder jangka pendek ataupun progresivitas jangka panjang masih menjadi tantangan. Deteksi dini dan penanganan TBI berat dapat memperbaiki *outcome* pasien TBI dan membantu menurunkan defisit kognitif jangka panjang (Huibregtse *et al.*, 2021). Tantangan lainnya yaitu TBI juga menunjukkan variasi pada *outcome* dimana hanya sepertiga dari yang baru diketahui sebagai faktor risiko. *Outcome* TBI tergantung oleh beberapa faktor seperti tatalaksana awal yang tepat dan cepat, gambaran patofisiologi periode awal post trauma, serta severitas cedera otak sekunder (McFadyen *et al.*, 2021).

Secara teoritis, cedera otak primer tidak bisa dihindari sehingga pencegahan hanya dapat dilakukan pada cedera otak sekunder. Dengan demikian, penelitian pada cedera otak traumatik lebih ditekankan kepada bagaimana penegakan diagnosis yang lebih awal, penentuan tipe cedera otak sehingga dapat mengoptimalkan tindakan terapeutik (Yokobori *et al.*, 2013).

Diagnosis cedera otak traumatik secara konvensional lebih tergantung kepada pemeriksaan imaging terutama CT *scan* kepala. Diperkirakan 62 juta pemeriksaan CT *scan* kepala dilakukan setiap tahun di AS. Meskipun penggunaan CT telah meningkatkan kemampuan diagnostik pada cedera otak traumatik namun penggunaan CT *scan* kepala juga telah menimbulkan kekhawatiran terhadap eksposur radiasi yang tidak diperlukan. CT *scan* kepala disinyalir tidak dapat

mendeteksi semua bentuk cedera otak traumatik yaitu pada *diffuse axonal injury* (DAI). Pemeriksaan radiologis yang dapat mendeteksi adanya DAI adalah dengan menggunakan MRI (*Magnetic Resonance Imaging*) tapi MRI sendiri sangat mahal, membutuhkan waktu pemeriksaan lebih lama dan bukanlah pilihan pemeriksaan pada cedera otak traumatik akut (Papa, 2012; Papa *et al.*, 2022). Bahkan keputusan operatif biasanya ditentukan berdasarkan hasil CT *scan* dan pemantauan tekanan intra kranial. Namun tidak semua rumah sakit yang mempunyai akses cepat terhadap pemeriksaan imaging dan pemantauan tekanan intrakranial (Papa *et al.*, 2012; Yokobori *et al.*, 2013).

Meskipun kemajuan dalam studi patofisiologi dan pengobatan TBI, perbedaan *outcome* tidak selalu bisa dijelaskan dan severitas TBI bukan satu-satunya kriteria yang menentukan kondisi pasien selanjutnya. Upaya berulang telah dilakukan untuk mengevaluasi hubungan beberapa variabel dengan *outcome* dari TBI.

Studi-studi klinis baru-baru ini telah mengeksplorasi penggunaan biomarker sebagai alat tambahan baru. Biomarker ini berasal dari beberapa sel di sistem saraf pusat (SSP), dapat diperiksa secara cepat dan berulang, dan menggambarkan kerusakan struktural yang berhubungan dengan cedera otak (Kawata *et al.*, 2016; Agoston, Shutes-David and Peskind, 2017; Ljungqvist *et al.*, 2017; Huibregtse *et al.*, 2021). Yang menarik lagi adalah bahwa beberapa bukti menunjukkan peran genetik sebagai penentu *outcome* fungsional TBI. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa peran genetik tidak hanya mempengaruhi respon otak saat cedera akut tetapi juga menentukan *outcome* fungsional jangka panjang pasien dengan TBI (Gokhale and Laskowitz, 2013).

Penelitian klinis dan eskperimental menunjukkan bahwa terdapat beberapa kaskade patofisiologi multifaktorial yang terjadi segera setelah TBI. Kerusakan otak primer yang terjadi secara langsung pada parenkim otak dapat mengakibatkan distorsi, robekan dan perdarahan jaringan fokal atau difus. Selain itu dapat terjadi edem serebral, hipoksia iskemik jaringan dan kerusakan sawar darah otak. Perubahan sekunder otak yang terjadi segera atau beberapa jam atau hari setelah TBI adalah kematian sel neuron, apoptosis, eksitotoksisitas, infiltrasi inflamasi, stress oksidatif, disfungsi mitokondrial termasuk adanya keterlibatan gen yang dapat mempengaruhi *outcome* dari TBI. Selain itu, studi-studi klinis terbaru juga mengeksplorasi keterlibatan biomarker pada *outcome* maupun severitas cedera otak traumatik (Jassam *et al.*, 2017; Prasetyo, 2020; Huibregtse *et al.*, 2021).

Pasien dengan tingkat keparahan cedera yang berbeda menghasilkan perbedaan dalam disabiliti setelah TBI, tetapi pasien dengan tingkat keparahan TBI yang sama juga tidak jarang memiliki perbedaan *outcome* fungsional. Penyembuhan dari TBI bervariasi, beberapa orang menunjukkan *recovery* yang cepat dan tidak memiliki komplikasi jangka panjang sedangkan beberapa memiliki komplikasi jangka panjang. Salah satu faktor yang berpengaruh terhadap perbedaan respon tersebut adalah adanya predisposisi genetik individual atau perbedaan genetik pada setiap populasi (Giarratana *et al.*, 2020; Tajik *et al.*, 2022)

*Traumatic Brain Injury* memiliki variasi genetik berbeda yang berperan dalam proses kognitif, mekanisme injuri, proses neurodegeneratif, dan mekanisme perbaikan. Beberapa gen dan polimorfismenya termasuk Apolipoprotein E (APOE), *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF), sitokin, neurotransmitter dan *mitochondrial gene families*, dan *individual candidate genes* lainnya. Gen APOE

adalah salah satu gen yang paling banyak mendapat perhatian dalam *outcome* TBI.(McFadyen et al., 2021; Merritt et al., 2021; Lippa et al., 2022)

APOE adalah gen kortikal neuron yang terdiri dari 2 *single nucleotide polymorphisms* (SNPs) yang dikenal dengan rs429358 dan rs7412 yang berefek pada struktur dan fungsi dari protein resultan (Giarratana *et al.*, 2020a). Gen apolipoprotein E (APOE) yang mengkode lipoprotein pembawa kolesterol termasuk dalam perpindahan kolesterol ke dalam sel dalam proses perbaikan kerusakan neuron adalah polimorfik dan ada dalam tiga isoform umum e2, e3, dan e4 yang dibedakan pada susunan asam amino pada posisi 112 dan 158 (McFadyen et al., 2021).

Apolipoprotein E (ApoE) diproduksi di otak yang memiliki efek neurotropik (perbaikan membran dan neuroplastisitas) dan neuroprotektif (antioksidan dan antiinflamasi). ApoE sering dikaitkan dengan penyakit neurologis dan vaskular, *coronary artery disease*, stres oksidatif, penyakit Alzheimer dan lainnya (Reuter-Rice *et al.*, 2018)

Alel APOE e4 telah diidentifikasi sebagai gen yang berperan untuk penyakit Alzheimer familial dan sporadis onset lambat. Dalam literatur klinis, banyak penelitian mendukung hipotesis bahwa genotipe APOE e4 mempengaruhi *outcome* dari TBI. Teasedale et al. melakukan studi prospektif terhadap 89 pasien TBI dan didapatkan bahwa 17 (57%) dari 30 pasien dengan APOE e4 memiliki *outcome* yang tidak baik setelah 6 bulan paska cedera dibandingkan dengan 16 (27%) dari 59 pasien tanpa APOE e4. Pasien dengan alel APOE e4 menunjukkan penurunan fungsi dibandingkan dengan mereka yang tidak memiliki alel APOE e4. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa APOE dapat mempengaruhi fungsi kognitif dan/atau perilaku setelah TBI (Jordan, 2007; McFadyen et al., 2021; Zeiler et al., 2021).

Salah satu mekanisme kerja APOE e4 dalam mempengaruhi *outcome* TBI diduga bahwa APOE e4 dikaitkan dengan peningkatan deposisi amiloid setelah TBI. ApoE berperan untuk mendukung dan/atau memodulasi pembentukan fibril A $\beta$  sehingga dengan tidak adanya ApoE secara dramatis mengurangi deposisi A $\beta$  dan membatasi degenerasi neuritik yang terkait dengan deposisi A $\beta$ . Gen APOE e4 meningkatkan kerentanan neuron CA1 terhadap trauma dan stres oksidatif melalui mekanisme eksitotoksitas. Pemeriksaan postmortem otak pasien *alzheimer disease* diperoleh aktivitas antioksidan yang berbeda dari isoform APOE dimana APOE e4 memiliki aktivitas antioksidan terendah. Mekanisme yang menyebabkan APOE e4 berefek pada TBI dikaitkan dengan deposisi amyloid, gangguan stabilitas sitoskeletal, disfungsi kolinergik, stress oksidatif, neuroproteksi dan plastisitas sistem saraf pusat dalam merespon cedera (Jordan, 2007; McFadyen et al., 2021; Zeiler et al., 2021).

Meskipun sebagian besar penelitian menunjukkan bahwa genotipe APOE dapat mempengaruhi *outcome* setelah TBI, ada beberapa penelitian yang gagal mengkonfirmasi hubungan ini. Dalam sebuah penelitian prospektif yang melibatkan 1094 subjek, mulai dari usia 0 hingga 93 tahun, ditemukan tidak ada hubungan antara genotipe APOE dan *outcome* yang diidentifikasi pada 6 bulan setelah TBI (Jordan, 2007; McFadyen et al., 2021; Zeiler et al., 2021).

Dengan demikian penelitian untuk membuktikan pengaruh APOE terhadap *outcome* TBI masih harus terus dilakukan. Apalagi di Indonesia, belum pernah dilakukan penelitian yang melihat hubungan APOE terhadap *outcome* TBI. Studi-studi baik di luar negeri maupun di Indonesia lebih banyak berfokus pada biomarker otak. Pada disertasi ini, juga diteliti hubungan beberapa biomarker dengan *outcome*

dan severitas TBI. Hasil-hasil dari penelitian tidak ada yang bisa menentukan kadar normal untuk tiap biomarker (Mozaffari et al., 2021).

Biomarker yang sering digunakan adalah *Glial Fibrillary Acidic Protein* (GFAP), Neurofilamen protein, *Neuron Specific Enolase* (NSE), S100B, *Ubiquitin Carboxy-terminal Hydrolase-L1* (UCH-L1), dan baru-baru ini biomarker phosphorylated *Neurofilament Heavy Chain* (pNFH), Diantara semua biomarker yang sudah diakui oleh *Food and Drugs Administration* (FDA) Amerika Serikat adalah GFAP dan UCH-L1 (Bazarian et al., 2018; Papa et al., 2019). Namun sampai saat ini, baik GFAP ataupun UCH-L1 belum digunakan secara global.

Pada disertasi ini, peneliti juga akan membuktikan hubungan tiga biomarker dengan *outcome* TBI yaitu *Glial Fibrillary Acidic Protein* (GFAP), phosphorylated *Neurofilament Heavy Chain* (pNFH), dan *Neuron Specific Enolase* (NSE). *Glial Fibrillary Acidic Protein* (GFAP) merupakan marker yang spesifik untuk kerusakan sel glia. *phosphorylated Neurofilament Heavy Chain* (pNFH) merupakan marker spesifik untuk kerusakan akson sedangkan *Neuron Specific Enolase* (NSE) merupakan marker yang spesifik untuk kerusakan neuron. Stroke dan cedera otak traumatik menyebabkan kerusakan sel otak akut dan menghasilkan komponen-komponen biomarker yang dapat ditemukan di cairan serebrospinal (CSS). Kadar biomarker neuronal, aksonal maupun glial meningkat di CSS dengan waktu yang berbeda setelah terjadi kerusakan otak. Peningkatan kadar *brain-specific protein* tidak hanya ditemukan di CSS tetapi juga di serum melalui mekanisme langsung dan tidak langsung (Syafrita and Fitri, 2022; Shaw et al., 2005; Streitbürger et al., 2012; Kawata et al., 2016; Yokobori, Nakae and Yokota, 2020; Mozaffari et al., 2021; Syafrita, 2022).

*Glial fibrillary acidic protein* (GFAP) adalah biomarker spesifik, suatu filamen intermediat yang dilepaskan ke darah setelah terjadi cedera otak traumatik dan hanya ditemukan pada sel glia di SSP. Filamen intermediat berperan sebagai penyokong sel. *Glial fibrillary acidic protein* 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 (Syafrita and Fitri, 2022; Shaw et al., 2005; Streitbürger et al., 2012; Kawata et al., 2016; Yokobori, Nakae and Yokota, 2020; Mozaffari et al., 2021; Syafrita, 2022).

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 otak traumatik, yang semakin menyokong GFAP sebagai biomarker *brain-specific* (Schiff et al., 2012).

Beberapa studi menunjukkan bahwa puncak kadar GFAP adalah 1-2 hari setelah cedera otak traumatik. Namun Nylen et al. menemukan bahwa pasien cedera otak traumatik berat dan meninggal, kadar GFAP mencapai puncaknya <12 jam (Schiff et al., 2012). Beberapa studi telah menunjukkan asosiasi antara peningkatan kadar GFAP dengan severitas dan *outcome* cedera otak traumatik sehingga GFAP dapat memberikan informasi prognostik dalam manajemen pasien cedera otak traumatik. Severitas dan *outcome* ditentukan berdasarkan *Glasgow Outcome Score* (GOS), *Injury Severity Score* (ISS), dan skor Marshall, serta skor Rotterdam. Nilai

*cut-off* GFAP diperoleh berdasarkan *Receiver Operating Curves* (ROC) yang ditentukan berdasarkan studi sebelumnya (Pitra et al., , 2021)

Nylen *et al.* (2007) meneliti hubungan peningkatan kadar GFAP dengan *outcome* yang buruk. Kadar GFAP yang terdeteksi pada 98 % pasien CKB melewati kadar GFAP rujukan ( $<0,15$  mcg/l) dengan nilai median sepuluh kali lebih besar dibandingkan nilai rujukan. Kadar GFAP mencapai puncaknya pada 1-2 hari paska cedera otak traumatik dan kembali ke kadar normal dalam 1-2 minggu (Schiff *et al.*, 2012).

Lumpkin *et al.* (2008) melakukan studi pada pasien cedera otak traumatik dan menunjukkan bahwa GFAP merupakan prediktor kuat mortalitas pada cedera otak traumatik. Dengan menggunakan *cut-off point* 0,001 ng/dl, spesifisitas GFAP mencapai 100 % dan sensitivitas 50-60 % (Schiff *et al.*, 2012). Pitra *et al.* (2021) melakukan studi pada 60 pasien TBI di RS M Djamil Padang menunjukkan bahwa GFAP dapat menjadi prediktor *outcome* TBI. Kadar GFAP rujukan pada penelitian ini didapatkan berdasarkan *Receiver Operating Curve* (ROC) yaitu  $\geq 2.92$  ng/ml dengan sensitivitas 73.9% dan spesifisitas 73 % serta AUC 86,2 (Pitra et al., 2021). Berbeda dengan penelitian Syafrita Y (2022) yang melakukan studi pada 76 pasien TBI di RS M Djamil Padang menunjukkan tidak terdapat perbedaan kadar GFAP fase akut dengan *outcome* TBI. Kadar GFAP rujukan tidak ditentukan pada penelitian ini (Syafrita, 2022).

Beberapa peneliti lain telah membandingkan GFAP dengan biomarker lainnya seperti S-100B dan *Neuron Specific Enolase* (NSE). Pelinka *et al.* mengevaluasi 92 orang pasien dengan cedera otak traumatik berat dan menemukan bahwa GFAP dan S100B dapat menjadi alat prediktor mortalitas (AUC GFAP=0.84, AUC S100B=0.78) (Schiff *et al.*, 2012). Vos *et al.* (2010) mengevaluasi GFAP, S100B, dan NSE

pada 85 orang pasien cedera otak traumatik. Ketiga biomarker ini menunjukkan peningkatan pada pasien dengan cedera otak traumatik berat dengan nilai  $AUC \pm SE$  (GFAP=79.4 $\pm$ 0.05, NSE=78.2 $\pm$ 0.06, S100B=67.7 $\pm$ 0.05). Dengan menggunakan *cut-off point* 1.5 ng/ml, GFAP memiliki sensitivitas 85 % dan spesifisitas 52 %. Untuk memprediksi *outcome* yang buruk, GFAP mempunyai sensitivitas 80 %, spesifisitas 59 %. Analisis multivariat menunjukkan bahwa GFAP merupakan prediktor paling independen bagi *outcome* buruk pada cedera otak traumatik (Schiff *et al.*, 2012).

Berbeda dengan penelitian lainnya, Wiesmann *et al.*, (2010), studi observasional kohort meneliti perbandingan kadar GFAP dan S100B didapatkan korelasi kadar GFAP saat masuk dengan *outcome* setelah 6 bulan tidak bermakna ( $r=0,40$ ;  $p>0,05$ ) (Wiesmann *et al.*, 2010).

Pada pasien TBI terjadi juga kerusakan pada saraf termasuk akson. Patogenesis *Traumatic axonal injury* menjelaskan bahwa rantai neurofilamen dapat dilepaskan setelah terjadi kerusakan aksonal dan dapat berfungsi sebagai biomarker cedera aksonal (Manivannan *et al.*, 2018). pNF-H memiliki ketahanan yang tinggi terhadap protease, sehingga pNF-H yang dilepaskan dari akson yang rusak tidak terurai tetapi tetap tidak berubah dalam tubuh. Oleh karena itu, deteksi pNF-H dalam darah atau cairan serebrospinal bisa menjadi biomarker yang berguna untuk mengevaluasi kerusakan akson.(Otani *et al.*, 2020)

*Neurofilament Heavy Chain* mengandung peptida berulang tandem yang tidak biasa yang berpusat pada urutan lisin-serin-prolin (KSP). Pengulangan KSP ini sangat banyak, hingga 60 pada beberapa spesies mamalia. Dalam neurofilamen aksonal pada dasarnya semua residu serin terfosforilasi. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa pNF-H lebih resisten terhadap calpain dan protease lain daripada NF-L atau NF-M. Secara keseluruhan, temuan ini menunjukkan bahwa

pNF-H mungkin menjadi kandidat yang sangat baik untuk biomarker cedera aksonal. (Žurek and Fedora, 2012a, 2012)

Model *Traumatic Brain Injury* (TBI) pada hewan dan manusia mendukung keterlibatan neurofilamen pada cedera aksonal. Redistribusi intraneuronal NF-H dan NF-L, dan protein beta-amyloid, telah ditunjukkan pada model hewan TBI. Temuan menunjukkan kadar serum pNF-H pada model awal TBI pada tikus, yang menunjukkan peningkatan kadar pNF-H serum yang juga berkorelasi dengan tingkat keparahan cedera. Model tikus TBI melaporkan puncak pNF-H serum pada 2 hari, diikuti oleh penurunan selama beberapa hari. Pada TBI manusia, pNF-H serum meningkat secara akut dari 4 sampai 10 hari setelah TBI (Manivannan et al., 2018).

Kadar pNF-H serum yang diukur pada hari kedua hingga keempat pasca TBI secara signifikan lebih tinggi pada pasien dengan *outcome* yang lebih buruk pada 6 bulan. Demikian pula, pNF-H serum secara signifikan lebih tinggi pada orang dewasa dengan TBI ringan dengan CT scan positif dibandingkan dengan CT scan negatif (Manivannan et al., 2018).

Penelitian terhadap 20 pasien TBI didapatkan hasil pNF-H tidak meningkat pada pasien tanpa kerusakan parenkim otak, tetapi kadar pNF-H meningkat berdasarkan keparahan dari kerusakan akson. Kadar pNF-H serum meningkat pada pasien dengan kerusakan jaringan otak setelah TBI yang mencapai puncak pada 2 minggu hingga 1 bulan setelah cedera, didapatkan hasil korelasi signifikan dengan *outcome* setelah TBI. Sebagai tambahan, pengukuran kadar puncak pNF-H dapat berguna sebagai biomarker untuk menentukan prognosis setelah TBI (Otani et al., 2020).

Pada penelitian menggunakan subjek tikus TBI dengan mendeteksi kadar pNF-H menggunakan metode ELISA didapatkan hasil yang signifikan terhadap hewan dengan keparahan kontusio sedang-berat memiliki kadar pNF-H yang lebih tinggi

dibandingkan hewan kontrol. Penelitian ini juga menemukan bahwa pNF-H mudah dideteksi dalam darah setelah TBI eksperimental, dan tingkat yang terdeteksi mencerminkan tingkat keparahan cedera. Kadar puncak pNF-H dideteksi dalam 24-48 jam pasca cedera. Kadar pNF-H dapat menunjukkan keparahan dari cedera dan jumlah dari kerusakan korteks (Anderson et al., 2008; Manivannan et al., 2018b; Otani et al., 2020b).

Penelitian tentang cedera otak traumatik yang melibatkan kombinasi beberapa biomarker di Indonesia masih sangat terbatas. Meskipun hubungan kadar biomarker dengan *outcome* fungsional cedera otak traumatik telah terbukti, nilai prognostik biomarker dalam memprediksi *outcome* masih belum cukup kuat. Belum ada biomarker serum tunggal yang menunjukkan sensitivitas maupun spesifisitas yang lebih superior dibandingkan lainnya, oleh karena itu dibutuhkan penelitian yang menggabungkan beberapa biomarker serum untuk mempertahankan sensitivitas dan memaksimalkan spesifisitas untuk TBI. Kombinasi biomarker dengan sumber seluler berbeda dinilai lebih efektif. (Mozaffari *et al.*, 2021c). Dengan demikian, masih membutuhkan validasi lebih lanjut dengan meneliti hubungan kadar GFAP, NSE, dan pNFH dengan *outcome* TBI. Selain itu juga dibuktikan apakah terdapat peran polimorfisme gen APOE terhadap *outcome* TBI. Penelitian yang melibatkan pengaruh polimorfisme gen APOE khususnya terhadap *outcome* TBI belum pernah dilakukan di Indonesia.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang, maka dapat dibuat rumusan masalah sebagai berikut :

1. Apakah terdapat hubungan gen APOE dengan *outcome* cedera otak traumatik?
2. Apakah terdapat hubungan kadar *glial fibrillary acidic protein* (GFAP) serum dengan *outcome* cedera otak traumatik?

3. Apakah terdapat hubungan kadar *neuron specific enolase* (NSE) serum dengan *outcome* cedera otak traumatik?
4. Apakah terdapat hubungan kadar pNFH serum dengan *outcome* cedera otak traumatik?

### 1.3 Tujuan Penelitian

#### 1.3.1 Tujuan Umum

Untuk membuktikan hubungan gen APOE, kadar *Glial Fibrillary Acidic Protein* (GFAP), *neuron specific enolase* (NSE), dan pNFH serum dengan *outcome* cedera otak traumatik.

#### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Membuktikan hubungan polimorfisme gen APOE dengan *outcome* cedera otak traumatik
2. Membuktikan hubungan kadar *Glial Fibrillary Acidic Protein* (GFAP) serum dengan *outcome* cedera otak traumatik
3. Membuktikan hubungan kadar *neuron specific enolase* (NSE) serum dengan *outcome* cedera otak traumatik
4. Membuktikan hubungan kadar pNFH serum dengan *outcome* cedera otak traumatik



### 1.4 Manfaat Penelitian

#### 1.4.1 Untuk perkembangan ilmu pengetahuan

Meningkatkan pemahaman mengenai peranan gen APOE, biomarker astrosit, neuron, dan akson pada patogenesis serta pengaruh terhadap *outcome* TBI.

Dasar bagi perkembangan penemuan biomarker yang dapat dipakai secara luas sebagai tes prognostik pada TBI.

#### 1.4.2 Bagi klinisi

Dapat dijadikan sebagai parameter yang objektif dalam menentukan *outcome* TBI.

#### 1.4.3 Untuk kepentingan masyarakat

Meningkatkan kualitas pelayanan pasien TBI dan dapat memberikan informasi kepada masyarakat mengenai dampak jangka pendek dan jangka panjang TBI.

