

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Cedera kepala traumatik terus menjadi salah satu ancaman bagi populasi manusia karena menjadi penyebab morbiditas dan mortalitas yang cukup tinggi secara global. Di Amerika Serikat (AS) sekitar 1,7 juta orang menderita cedera kepala traumatik setiap tahun dan secara global cedera kepala traumatik adalah penyebab utama kematian dan disabilitas pada anak-anak dan dewasa muda (Sharma, 2017; Tomar, 2018).

Cedera kepala traumatik ringan (CKR) merupakan jenis cedera kepala traumatik paling banyak terjadi. CKR seringkali tidak terdiagnosis karena tidak terdeteksi pada pemeriksaan *imaging* otak (Powell, 2008). Penelitian menunjukkan 1-20 persen pasien CKR mengalami gangguan fisik, kognitif, dan perilaku sehingga harus dievaluasi secara hati-hati untuk potensi komplikasi intrakranial (Sharma, 2017). Cedera kepala traumatik sedang (CKS) dan cedera kepala traumatik berat (CKB) lebih jarang terjadi dan relatif lebih mudah dideteksi tetapi prognosis komplikasi sekunder sangat tinggi dan masih menjadi tantangan. Deteksi dini dan penanganan cedera kepala traumatik yang tepat dapat memperbaiki *outcome* dan terjadinya penyakit neurologis lainnya (DeKosky, 2010).

Diagnosis severitas cedera kepala traumatik sekarang ini tergantung pada pemeriksaan fisik neurologis dan neuroimaging seperti CT scan dan MRI. Pemeriksaan imaging memiliki beberapa keterbatasan dimana CT scan memiliki sensitivitas yang rendah terhadap kerusakan otak difus dan ketersediaan MRI terbatas pada keadaan akut atau pasien yang tidak stabil (Daoud, 2013). CT scan kepala rutin yang dilakukan pada semua pasien menghasilkan paparan radiasi yang tidak perlu apalagi bila tidak ditemukan adanya kelainan seperti pada CKR (Sharma, 2017).

Penilaian klinis pasien CKR mungkin menantang karena tidak adanya temuan neurologis fokal pada pemeriksaan klinis awal akan tetapi bisa berpotensi cedera intrakranial serius. Beberapa pedoman telah dikembangkan untuk mengatasi dilema ini seperti *Canadian CT Head Rule* (CCTHR) dan *the New*

Orleans Criteria (NOC). Meskipun CCTHR dan NOC telah terbukti memiliki sensitivitas tinggi tetapi juga memiliki spesifisitas yang relatif rendah sehingga pedoman ini jarang terjadi digunakan secara klinis (Sharma, 2017).

Kriteria lain yang banyak digunakan untuk menilai severitas cedera kepala traumatik berdasarkan pemeriksaan CT Scan otak adalah skor Marshall yang sudah terbukti mampu memprediksi mortalitas tetapi tidak dapat memprediksi *outcome*. Sistem ini memiliki beberapa kelemahan mendasar antara lain variasi interobserver yang besar dan tidak dapat menjelaskan gambaran *imaging normal* pada GCS rendah (Mohammadifard, 2018). Sistem baru dikembangkan untuk mengatasi keterbatasan skor Marshall yaitu skor Rotterdam. Beberapa penelitian awal menunjukkan keunggulan skor Rotterdam dibandingkan Marshall (Mohammadifard, 2018). Skor Rotterdam mudah dikerjakan, dan penilaian interobserver dari berbagai latar belakang sangat baik, tetapi masih perlu dilakukan validasi lebih lanjut (Fujimoto, 2016; Mohammadifard, 2018).

Mengingat keterbatasan ini, perlu pendekatan lain untuk mengetahui tingkat severitas dan *outcome* pada pasien cedera kepala traumatik. Salah satu pendekatan yang menjanjikan adalah membangun diagnostik berbasis biomarker dalam mengidentifikasi severitas dan *outcome* pasien (Mahan, 2019). Biomarker otak berbasis darah memegang potensi untuk memprediksi ada tidaknya cedera intrakranial dan mengurangi pemindaian CT scan otak yang tidak perlu (Bazarian, 2018). Biomarker spesifik akan mengungkapkan cedera otak bahkan yang paling ringan sehingga dapat membantu menilai tingkat severitas, meningkatkan prediksi *outcome* dan monitor efektivitas pengobatan diperlukan (Takala, 2016).

Beberapa biomarker telah ditemukan untuk membantu menilai tingkat severitas dan *outcome* cedera kepala traumatik diantaranya protein NSE, S100 β , MBP, GFAP, UCH-L1. Beberapa biomarker tersebut memiliki beberapa kekurangan. NSE memiliki waktu paruh yang panjang 48 jam serta kadar NSE juga meningkat pada keadaan hemolisis eritrosit yang mungkin menjadi faktor perancu. Protein S100 β awalnya dianggap hanya terletak di sistem saraf pusat akan tetapi ternyata juga diekspresikan di jaringan lain seperti adiposit, kondrosit, melanosit, dan sel hematopoietik serta terdapat peningkatan bermakna pada patologi trauma ekstrakranial dan luka bakar (Mrozek, 2014).

MBP baru meningkat 48-72 jam setelah cedera kepala traumatik sehingga juga tidak bisa digunakan pada keadaan akut (Kim, 2018). Peningkatan GFAP menunjukkan cedera pada astrosit dan BBB. GFAP memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang baik untuk cedera kepala traumatik tetapi bukan prediktor yang baik untuk memprediksi *outcome*. Sebuah penelitian pada pasien CKR dan temuan abnormal pada CT dan MRI otak menunjukkan peningkatan kadar GFAP serum tetapi tidak memprediksi *outcome* pasien pada 6 bulan setelah cedera kepala traumatik (Mehta, 2020). Pada penelitian Welch, 2016 didapatkan sensitivitas GFAP, S100 β , dan UCH-L1 masing-masing 100% tetapi nilai spesifisitas UCH-L1 lebih tinggi (39%) dari GFAP (0%) dan S100 β (2%) dalam menentukan perlunya CT scan otak pada pasien CKR dan CKS (Welch, 2016).

Ubiquitin C-terminal hydrolase - L1 (UCH-L1) merupakan kandidat biomarker sangat menjanjikan untuk cedera kepala traumatik. UCH-L1 dikenal sebagai produk gen protein spesifik neuronal dan sebelumnya digunakan sebagai penanda histologis untuk neuron (Mondello, 2015). Ada tiga enzim terkait dari kelas ini (UCH-L1, UCH-L2 dan UCH-L3), tetapi hanya UCH-L1 yang sangat kaya dalam sistem saraf pusat (Papa, 2016). UCH-L1 adalah enzim yang diekspresikan berlimpah dalam sitoplasma neuronal yaitu sekitar 5 % dari semua protein yang ada di otak. Pada kondisi yang dapat merusak jaringan otak, UCH-L1 membantu dalam pergantian neuron dan pencegahan cedera sekunder (Mahan, 2019). UCH-L1 memainkan peran penting dalam menghilangkan protein berlebih, teroksidasi atau salah lipatan pada neuron seperti pada gangguan neurodegeneratif ataupun cedera kepala traumatik (Mondello, 2015).

UCH-L1 sudah terdeteksi 1 jam pascacedera dan diperkirakan memiliki waktu paruh 7-9 jam dalam CSF dan serum dengan kadar puncak dalam 48 jam sehingga memungkinkan sebagai penanda awal cedera kepala traumatik yang menjanjikan (Bettermann, 2012; Glushakova, 2014). Studi pada pasien cedera kepala traumatik berat telah mengkonfirmasi hubungan yang sangat baik dengan konsentrasi CSF dan serum protein UCH-L1. Peningkatan konsentrasi UCH-L1 pascacedera tidak terpengaruh oleh obat-obatan dan keracunan alkohol (Tomar 2018).

Kadar serum UCH-L1 pada cedera kepala traumatik telah dianalisis pada beberapa penelitian. Bazarian, 2018 melakukan penelitian multisenter ALERT-TBI pada 1959 pasien cedera kepala traumatik melaporkan nilai sensitivitas tinggi 97.6% dan *negative predictive value* 99.6% UCH-L1 dan GFAP yang menunjukkan adanya kerusakan intrakranial pada pasien cedera kepala traumatik (Bazarian, 2018). Siahaan, 2018 melakukan penelitian terhadap 80 pasien cedera kepala traumatik melaporkan terjadi peningkatan nilai UCH-L1 secara signifikan pada pasien CKS dan CKB dibandingkan CKR (Siahaan 2018).

Li, 2015 melakukan penelitian metaanalisis 5 *case control* dengan sampel 673 pasien cedera kepala dan 1004 kontrol menemukan bahwa level serum UCH-L1 secara signifikan lebih tinggi pada pasien dengan cedera kepala traumatik dibandingkan dengan kelompok kontrol. Beberapa mekanisme dapat menyebabkan peningkatan spesifik dari UCH-L1 diantaranya mungkin terkait dengan kerusakan sawar darah-otak (BBB) (Li, 2015). Papa, 2010 melakukan penelitian pada sampel CSF 41 pasien dengan cedera kepala berat dan 25 kontrol dan didapatkan peningkatan yang signifikan kadar UCH-L1 pada CSF pasien cedera kepala berat dibandingkan kontrol dan memiliki nilai prediktif dalam menentukan mortalitas 6 minggu serta *outcome* 6 bulan pascacedera kepala dengan menggunakan instrumen GOS (Papa, 2010).

Brophy, 2011 melakukan penelitian pada sampel CSF pada 59 pasien dan serum pada 86 pasien menunjukkan korelasi yang signifikan antara konsentrasi median UCH-L1 CSF dan serum pada pasien cedera kepala traumatik parah dan hubungannya dengan *outcome* klinis (Brophy, 2011). Mondello, 2012 melakukan penelitian pada 95 pasien cedera kepala berat dan 167 kontrol menunjukkan peningkatan signifikan dari UCH-L1 serum dan CSF pasien cedera kepala traumatik dibandingkan kontrol dalam fase akut (hingga 24 jam) dan selama periode penelitian 7 hari pada pasien cedera kepala traumatik dimana berkorelasi dengan severitas cedera dan *outcome* (Mondello, 2012).

Beberapa penelitian menunjukkan tidak ada hubungan signifikan antara kadar UCH-L1 serum dengan severitas dan *outcome* pasien cedera kepala traumatik. Morris, 2019 melakukan penelitian pada hewan coba mendapatkan kadar UCH-L1 tidak hanya meningkat pada cedera kepala traumatik tapi juga

pada cedera dibagian tubuh lainnya sehingga tidak spesifik untuk cedera kepala traumatik (Morris, 2019). Posti, 2016 melakukan penelitian longitudinal pada 73 pasien yang mengalami cedera ortopedi akut yang dilakukan pemeriksaan MRI otak dan menemukan peningkatan kadar UCH-L1 tidak hanya terjadi pada cedera kepala traumatik tapi juga didapatkan pada cedera ortopedi (Posti, 2016).

Dengan demikian, masih butuh penelusuran untuk membuktikan peranan UCH-L1 dapat memberikan informasi klinis tentang severitas dan *outcome* pasien cedera kepala traumatik termasuk dalam memprediksi mortalitas. Penelitian UCH-L1 pada pasien cedera kepala traumatik di RSUP Dr. M. Djamil sendiri belum pernah dilakukan. Berdasarkan fungsi penting dari UCH-L1 dalam neuron dan tingginya sensitivitas dan kandungan dalam sistem saraf pusat, maka peneliti tertarik untuk mengetahui potensi UCH-L1 sebagai kandidat biomarker yang menjanjikan untuk cedera kepala traumatik.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan kadar *Ubiquitin C-terminal hydrolase-L1* (UCH-L1) serum dengan severitas dan *outcome* pasien cedera kepala traumatik?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan kadar UCH-L1 serum dengan severitas dan *outcome* pasien cedera kepala traumatik.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui kadar UCH-L1 serum pasien cedera kepala traumatik di RSUP Dr. M. Djamil Padang.
2. Mengetahui *outcome* pasien cedera kepala traumatik di RSUP Dr. M. Djamil Padang.
3. Mengetahui hubungan kadar UCH-L1 serum dengan severitas pasien cedera kepala traumatik.
4. Mengetahui hubungan kadar UCH-L1 serum dengan *outcome* pasien cedera kepala traumatik.
5. Membuktikan hubungan severitas dengan *outcome* pasien cedera kepala traumatik.

6. Membuktikan hubungan skor Rotterdam dengan severitas pasien cedera kepala traumatik.
7. Membuktikan hubungan skor Rotterdam dengan *outcome* pasien cedera kepala traumatik.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Untuk Perkembangan Ilmu Pengetahuan

Meningkatkan pemahaman mengenai peranan *Ubiquitin C-terminal hydrolase-L1* (UCH-L1) serum dalam menilai tingkat severitas dan *outcome* cedera kepala traumatik.

1.4.2 Untuk Pelayanan Kesehatan

Dapat dijadikan salah satu indikator untuk mengetahui tingkat severitas dan *outcome* pasien cedera kepala traumatik.

1.4.3 Untuk Kepentingan Masyarakat

Dapat menambah wawasan masyarakat mengenai cedera kepala traumatik dan meningkatkan kualitas pelayanan serta memberikan informasi mengenai dampaknya.



