

Protein S100 sebagai Petanda Kerusakan Otak pada Cedera Otak Ringan dan Sedang

S100 Protein as A Brain Injury Biomarker in Mild and Moderate Traumatic Brain Injury

Aditarahma Imaningdyah¹, Marzuki Suryaatmadja², Lyna Soertidewi Kiemas³

¹*Clinical Pathology, Faculty of Medicine Universitas YARSI, E-mail: aditarahma.imaningdyah@yarsi.ac.id*

²*Clinical Pathology, Faculty of Medicine Universitas Indonesia*

³*Departement of Neurology, Faculty of Medicine Universitas Indonesia*

KEYWORDS *healthy people; brain injury; at admission; few hours post trauma; few days of hospitalization; S100 protein.*

ABSTRACT *Brain injury becomes worldwide public health issue since it may cause disability and mortality. The diagnosis of brain injury is made based on clinical neurology examination, and CT scan or MRI. Serum S100 protein examination in mild and moderate brain injury patients is needed to detect and evaluate the presence of post traumatic brain injury. This research subject is healthy people and patients with mild and moderate brain injury, based on their GCS grade, clinical neurologic examination, and CT scan. On these patients, the blood for S100 protein examination is taken at admission, 6 and 24 hours post trauma, and last day of hospitalization. Examination of a serum S100 protein is conducted using ECLIA method. There is significant difference ($p = 0,001$) in mild or moderate brain injury patients in all serum S100 protein. The peak level of serum S100 protein reached at 6 hours post trauma. Serum S100 protein in moderate brain injury patients at admission is significantly higher than the mild ones, and serum S100 protein in mild brain injury patients is also significantly higher than healthy people. Serum S100 protein can be used as brain injury biomarker to detect and evaluate the presence of post traumatic brain injury.*

PENDAHULUAN

Pada saat ini, cedera otak menjadi masalah kesehatan masyarakat di seluruh dunia karena dapat menyebabkan kecacatan dan kematian. Berdasarkan data dari ruang rawat Neurologi RSCM tahun 2010, didapatkan 44 kasus cedera otak berat, 3 kasus cedera otak sedang, dan 24 kasus cedera otak ringan (Departemen Neurologi Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo 2010).

Cedera otak merupakan trauma mekanik terhadap kepala baik secara

langsung ataupun tidak langsung yang menyebabkan gangguan fungsi neurologis yaitu gangguan fisik, kognitif, fungsi psikososial, baik sementara maupun menetap, yang dapat disebabkan oleh berbagai mekanisme, seperti kecelakaan kendaraan bermotor, terjatuh, benturan, olahraga, dan *penetrating trauma* (PERDOSSI 2006; Crippen 2010). Menurut Langlois dkk, laki-laki memiliki risiko dua kali untuk mengalami cedera otak dibandingkan perempuan. Usia 0 – 4

tahun dan usia 15 – 19 tahun memiliki risiko tinggi untuk mengalami cedera otak, sedangkan usia lebih atau sama dengan 75 tahun memiliki risiko mendapat perawatan di rumah sakit akibat terjatuh karena cedera otak (Langlois, et al., 2006).

Pada saat ini, menurut konsensus PERDOSSI, diagnosis cedera otak ringan, sedang, atau berat ditegakkan berdasarkan pemeriksaan neurologi klinik, *CT scan* atau MRI (PERDOSSI 2006).

Protein S100 merupakan protein spesifik sistem saraf yang terikat kalsium dan ditemukan kadarnya sangat tinggi di dalam sel glial dan sel Schwann, dan juga diekspresikan di dalam melanosit, adiposit, kondrosit, jaringan lunak dan tulang. Pada saat ini, protein S100B lebih dikenal sebagai protein S100. (Donato, et al., 2013).

Pada keadaan sehat, kadar protein S100 di dalam serum lebih rendah dibandingkan dengan cairan otak dan protein ini akan diekskresi melalui ginjal (Donato, et al., 2010; Yordan, et al., 2011). Peningkatan kadar protein S100 dalam serum disebabkan karena aktivasi astrosit dan sel glial, kerusakan astrosit dan sel glial, dan kerusakan integritas BBB (Marchi, et al. 2004). Protein S100 mencapai kadar puncak pada 6 jam pasca traumatik, dan kadar protein S100 ini dilaporkan dapat menggambarkan keparahan kerusakan jaringan otak (Langlois, et al., 2006).

Menurut penelitian Wiesmann dkk seperti yang dikutip oleh Ingebrigtsen dan Romner, median kadar protein S100 dalam serum pada 200 orang sehat usia 18 - 65 tahun didapatkan 0,050 µg/L. Tidak terdapat perbedaan kadar protein S100 dalam serum antara pria dan wanita. Menurut Ingebrigtsen dan Romner, Pelinka dan Boltzmann, kadar protein S100 dalam serum dianggap patologis bila 0,2 µg/L (Ingebrigtsen, et al. 2002).

Berdasarkan latar belakang di atas, maka permasalahan pada penelitian ini adalah bagaimana kadar protein S100 pada orang sehat, pasien cedera otak ringan dan

sedang, yang diukur pada saat pasien tiba di rumah sakit, beberapa jam pasca trauma, dan hari terakhir perawatan dan dapatkan protein S100 menjadi petanda kerusakan otak. Tujuan umum penelitian ini adalah membuktikan kadar protein S100 sebagai petanda kerusakan otak pada cedera otak ringan dan sedang, sedangkan tujuan khususnya adalah mendapatkan kadar protein S100 pada orang sehat, pasien cedera otak ringan dan sedang, mendapatkan nilai titik potong kadar protein S100 antara orang sehat dengan pasien cedera otak ringan dan antara pasien cedera otak ringan dengan pasien cedera otak sedang, membandingkan kadar protein S100 pada orang sehat dengan kadar protein S100 pada saat pasien cedera otak ringan dan sedang tiba di rumah sakit, mendapatkan gambaran perubahan kadar protein S100 pada pasien cedera otak ringan dan sedang saat tiba di rumah sakit, 6 jam pasca trauma, 24 jam pasca trauma, dan hari terakhir perawatan, dan mendapatkan gambaran kadar protein S100 dihubungkan dengan beratnya cedera dan lamanya perawatan. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat klinis tentang perubahan kadar protein S100 pada cedera otak, sehingga protein S100 dapat dipertimbangkan untuk dijadikan sebagai petanda kerusakan otak.

METODOLOGI

Desain penelitian adalah potong lintang deskriptif analitik. Penelitian dilakukan di Instalasi Gawat Darurat, Departemen Neurologi, dan Departemen Patologi Klinik Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo, selama bulan Maret–Juli 2012. Subyek penelitian adalah subyek sehat yang berdasarkan anamnesis tidak sedang hamil dan tidak pernah mengalami cedera otak ringan atau sedang dan hasil laboratorium menunjukkan kadar kreatinin darah normal dan pasien yang secara klinis diduga cedera otak ringan atau sedang oleh dokter Departemen Neurologi di Instalasi Gawat Darurat yang masuk rumah sakit

kurang dari 6 jam pasca trauma, berusia 15-60 tahun dan bersedia mengikuti penelitian dengan menandatangani *informed consent*. Keadaan yang menyebabkan peningkatan kadar protein S100 dalam serum, yaitu fraktur multipel, penyakit neurologi lain seperti *stroke* dan penyakit Alzheimer, kehamilan, kelainan ginjal, dan *melanoma malignant* ditolak dalam penelitian ini. Jumlah subyek penelitian adalah 20 orang sehat, 20 pasien cedera otak ringan, dan 20 pasien cedera otak sedang. Bahan penelitian berupa darah beku sebanyak 3 mL untuk pemeriksaan kadar protein S100 pada saat pasien tiba di rumah sakit, 6 jam pasca trauma, 24 jam pasca trauma dan hari terakhir perawatan. Pemeriksaan kadar protein S100 dalam serum menggunakan Elecsys S100 dengan prinsip ECLIA. Data subyek penelitian meliputi usia, jenis kelamin, nilai SKG, hasil *CT scan*, dan kadar protein S100 saat pasien tiba di rumah sakit, 6 jam pasca trauma, 24 jam pasca trauma dan hari terakhir perawatan diolah dengan SPSS 16.0 untuk mendapatkan uji distribusi, uji kemaknaan, dan uji korelasi antara kadar protein S100 pada kelompok cedera otak ringan dan sedang yang diukur pada saat pasien tiba di rumah sakit, 6 jam pasca trauma, 24 jam pasca trauma, dan hari terakhir perawatan akan diuji dengan analisis multivariat regresi logistik. Nilai p dianggap bermakna jika $< 0,05$. Nilai titik potong kadar protein S100 antara orang sehat dengan pasien cedera otak ringan dan nilai titik potong kadar protein S100 antara pasien cedera otak ringan dengan pasien cedera otak sedang pada penelitian ini menggunakan data kadar protein S100 pada orang sehat dan kadar protein S100 6 jam pasca trauma dan kemudian dilakukan analisis dengan kurva *receiver operating curve* (ROC) dan *area under the curve* (AUC).

ISI

Karakteristik subyek penelitian

Karakteristik subyek penelitian berdasarkan jenis kelamin didapatkan 20 orang sehat yaitu 10 laki-laki dan 10 perempuan, 20 pasien cedera otak ringan dengan SKG 13-15 terdiri dari 13 laki-laki dan 7 perempuan, 20 pasien cedera otak sedang dengan SKG 9-12 terdiri dari 15 laki-laki dan 5 perempuan. Karakteristik subyek penelitian pasien cedera otak ringan dan sedang berdasarkan lama pingsan, pemeriksaan klinis neurologi ada tidak hemiparesis, kejang, dan amnesia, serta pemeriksaan *CT scan* normal atau abnormal didapatkan seluruh pasien cedera otak ringan (100%) mengalami pingsan kurang dari 10 menit, sedangkan pada pasien cedera otak sedang didapatkan 20 pasien (100%) mengalami pingsan lebih dari 10 menit sampai 6 jam. Berdasarkan pemeriksaan klinis neurologi ada tidak hemiparesis, kejang, dan amnesia didapatkan 3 pasien cedera otak sedang (15%) mengalami amnesia pasca trauma. Berdasarkan pemeriksaan *CT scan* normal atau abnormal, seluruh pasien cedera otak ringan (100%) menunjukkan hasil *CT scan* normal atau tidak tampak perdarahan intrakranial dan fraktur, sedangkan pada seluruh pasien cedera otak sedang (100%) menunjukkan hasil *CT scan* abnormal berupa perdarahan intrakranial tanpa fraktur sebanyak 3 pasien (15%), fraktur tanpa perdarahan sebanyak 3 pasien (15%), dan perdarahan dengan fraktur sebanyak 14 pasien (70%).

Kadar protein S100 pada orang sehat, cedera otak ringan dan sedang

Kadar protein S100 pada 10 laki-laki dan 10 perempuan median usia 31 tahun rentang 21 – 41 tahun menunjukkan hasil tidak terdapat perbedaan bermakna ($p = 0,091$) antara kadar protein S100 pada laki-laki dengan perempuan. Kadar protein S100 pada orang sehat dari penelitian ini adalah rerata $0,065 \pm 0,017$ $\mu\text{g/L}$. Kadar protein S100 pasien cedera otak ringan dan sedang yang diukur pada saat tiba di rumah sakit, 6 jam pasca trauma, 24 jam

pasca trauma, dan hari terakhir perawatan dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Kadar protein S100 pada orang sehat, pasien cedera otak ringan dan sedang

Kadar protein S100 (µg/L)	Orang sehat	Pasien cedera otak ringan	Pasien cedera otak sedang
Rerata	0,065 ± 0,017		
Saat tiba di rumah sakit		0,150	0,259
Median		(0,051 -	(0,207 -
(Rentang)		0,289)	0,680)
6 jam pasca trauma		0,279	0,643
Median		(0,134 -	(0,377 -
(Rentang)		0,477)	0,933)
24 jam pasca trauma		0,081	0,095
Median		(0,042 -	(0,059 -
(Rentang)		0,098)	0,644)
Hari terakhir perawatan		0,058	0,055
Median		(0,031-	(0,022 -
(Rentang)		0,080)	0,097)

Nilai titik potong kadar protein S100 pada orang sehat dengan pasien cedera otak ringan dan sedang

Nilai titik potong kadar protein S100 antara orang sehat dengan pasien cedera otak ringan adalah 0,114 µg/L dengan sensitifitas 100% dan spesifisitas 100%. Nilai titik potong kadar protein S100 antara pasien cedera otak ringan dengan pasien cedera otak sedang pada penelitian ini adalah 0,403 µg/L dengan sensitivitas 70% dan spesifisitas 80%.

Perbandingan kadar protein S100 pada orang sehat dengan kadar protein S100 pada pasien cedera otak ringan dan sedang saat tiba di rumah sakit

Perbandingan kadar protein S100 pada orang sehat dengan kadar protein S100 pasien cedera otak ringan dan sedang pada saat tiba di rumah sakit terdapat perbedaan bermakna ($p = 0,001$) yaitu kadar protein S100 pasien cedera otak ringan dan sedang pada saat tiba di rumah

sakit lebih tinggi dibandingkan dengan orang sehat.

Gambaran perubahan kadar protein S100 pada saat tiba di rumah sakit, 6 jam pasca trauma, 24 jam pasca trauma, dan hari terakhir perawatan

Kadar protein S100 baik pada pasien cedera otak ringan maupun sedang didapatkan perbedaan secara bermakna ($p = 0,001$) pada kadar protein S100 yang diukur saat tiba di rumah sakit dibandingkan dengan kadar protein S100 6 jam pasca trauma ($p = 0,001$), 24 jam pasca trauma ($p = 0,001$), dan hari terakhir perawatan ($p = 0,001$). Perbedaan secara bermakna ($p = 0,001$) juga didapatkan pada kadar protein S100 6 jam pasca trauma dibandingkan dengan kadar protein S100 yang diukur saat tiba di rumah sakit ($p = 0,001$), 24 jam pasca trauma ($p = 0,001$), dan hari terakhir perawatan ($p = 0,001$). Kadar protein S100 24 jam pasca trauma pada pasien cedera otak ringan dan sedang juga didapatkan perbedaan secara bermakna ($p = 0,001$) dibandingkan dengan kadar protein S100 saat tiba di rumah sakit ($p = 0,001$), 6 jam pasca trauma ($p=0,001$) dan hari terakhir perawatan ($p = 0,001$). Perbedaan secara bermakna ($p = 0,001$) juga didapatkan pada kadar protein S100 hari terakhir perawatan dibandingkan dengan kadar protein saat tiba di rumah sakit ($p = 0,001$), 6 jam pasca trauma ($p = 0,001$) dan 24 jam pasca trauma ($p = 0,001$). Berdasarkan data di atas, maka didapatkan perbedaan secara bermakna pada semua kadar protein S100 yang diukur saat tiba di rumah sakit, 6 jam pasca trauma, 24 jam pasca trauma dan hari terakhir perawatan, baik pada pasien cedera otak ringan maupun sedang.

Gambaran kadar protein S100 dihubungkan dengan berat cedera

Kadar protein S100 saat tiba di rumah sakit pada pasien cedera otak sedang memiliki perbedaan bermakna ($p = 0,001$), yaitu lebih tinggi secara bermakna

dibandingkan pada pasien cedera otak ringan (median : 0,150 $\mu\text{g/L}$, rentang : 0,051 - 0,289 $\mu\text{g/L}$). Kadar protein S100 6 jam pasca trauma pada pasien cedera otak sedang memiliki perbedaan bermakna ($p = 0,001$), yaitu lebih tinggi secara bermakna (median : 0,643 $\mu\text{g/L}$, rentang 0,377 – 0,933 $\mu\text{g/L}$) dibandingkan pada pasien cedera otak ringan (median : 0,279 $\mu\text{g/L}$, rentang : 0,134 - 0,477 $\mu\text{g/L}$).

Gambaran kadar protein S100 dihubungkan dengan lama perawatan

Pada pasien cedera otak ringan, tidak terdapat hubungan antara kadar protein S100 saat tiba di rumah sakit dengan lama perawatan ($r = 0,288$ dan $p = 0,219$). Tidak terdapat hubungan antara kadar protein S100 6 jam pasca trauma pasien cedera otak ringan dengan lama perawatan ($r = -0,253$ dan $p = 0,282$). Pada pasien cedera otak sedang, tidak terdapat hubungan antara kadar protein S100 saat tiba di rumah sakit dengan lama perawatan ($r = 0,285$ dan $p = 0,224$) dan kadar protein S100 6 jam pasca trauma dengan lama perawatan ($r = 0,255$ dan $p = 0,278$).

Karakteristik subyek penelitian

Pada penelitian ini dari 20 pasien cedera otak ringan didapatkan 13 pasien laki-laki dan dari 20 pasien cedera otak sedang didapatkan 15 pasien laki-laki. Median usia pasien cedera otak ringan 21,5 tahun (rentang 21-58 tahun), dan pasien cedera otak sedang 21 tahun (rentang 15–51 tahun). Hal ini sesuai dengan penelitian Langlois dkk, bahwa laki-laki memiliki risiko dua kali untuk mengalami cedera otak, dan usia 15–21 tahun memiliki risiko tinggi untuk mengalami cedera otak (Langlois, et al. 2006). Hal ini disebabkan karena aktivitas pada laki-laki dengan usia 15–21 tahun meningkatkan risiko terjadinya cedera otak. Berdasarkan lama pingsan, pemeriksaan klinis neurologi ada tidak hemiparesis, kejang, dan amnesia, serta

hasil *CT scan* yang didapatkan pada penelitian ini sesuai dengan konsensus PERDOSSI dalam menegakkan diagnosis cedera otak ringan dan sedang.

Kadar protein S100 pada orang sehat

Kadar protein S100 pada 20 orang sehat dari penelitian ini menunjukkan hasil tidak terdapat perbedaan bermakna ($p = 0,091$) antara kadar protein S100 pada laki-laki dengan perempuan dan kadar protein S100 yang didapat pada penelitian ini (rerata $0,065 \pm 0,017 \mu\text{g/L}$) lebih tinggi dibandingkan dengan kadar protein S100 pada 74 orang sehat pada penelitian Yoon dkk (rerata $0,055 \mu\text{g/L}$) yang menggunakan reagen dan metode yang sama (Yoon, et al., 2008). Perbedaan ini disebabkan karena jumlah subyek orang sehat yang digunakan pada penelitian ini lebih sedikit dibandingkan dengan jumlah subyek orang sehat pada penelitian lain tersebut, sehingga variasi kadar protein S100 pada orang sehat yang didapatkan pada penelitian ini masih terbatas.

Kadar protein S100 pada cedera otak ringan

Kadar protein S100 pasien cedera otak ringan pada penelitian ini yang diukur saat tiba di rumah sakit (30 menit – 4 jam pasca trauma) didapatkan median $0,150 \mu\text{g/L}$, dengan rentang $0,051- 0,289 \mu\text{g/L}$. Hasil ini lebih rendah bila dibandingkan dengan penelitian Poli-de-Figueiredo dkk pada 44 pasien cedera otak ringan, mendapatkan kadar protein S100 saat tiba di rumah sakit (30 – 62 menit pasca trauma) adalah $0,29 \mu\text{g/L}$ rentang $0,14 – 0,76 \mu\text{g/L}$ (Poli-de-Figueiredo, et al., 2006). Hal ini antara lain mungkin disebabkan karena jumlah subyek penelitian dan kriteria diagnosis cedera otak ringan yang digunakan berbeda. Kadar protein S100 pada 6 jam pasca trauma didapatkan median $0,279 \mu\text{g/L}$, dengan rentang $0,134 - 0,477 \mu\text{g/L}$. Pada penelitian ini, kadar protein S100 6 jam pasca trauma merupakan kadar tertinggi

dari semua waktu pengukuran kadar protein S100 dari pasien cedera otak ringan. Belum terdapat penelitian yang mengukur kadar protein S100 pada cedera otak ringan yang diukur pada 6 jam pasca trauma, 24 jam pasca trauma, dan hari terakhir perawatan, tetapi berdasarkan penelitian Ingebrigtsen dkk yang mengukur kadar protein S100 pada 50 pasien cedera otak ringan saat tiba di rumah sakit, beberapa jam sampai 12 jam pasca trauma, didapatkan kadar puncak protein S100 adalah $> 0,2 \mu\text{g/L}$ yang dicapai pada 6 jam pasca trauma (Ingebrigtsen, et al., 1999). Median kadar puncak protein S100 yang didapat pada penelitian ini sesuai dengan penelitian Ingebrigtsen yaitu $0,279 \mu\text{g/L}$ dan pada penelitian ini, kadar puncak tercapai pada 6 jam pasca trauma pada seluruh pasien cedera otak ringan yang ikut dalam penelitian ini. Hasil kadar protein S100 24 jam pasca trauma pada penelitian ini mengalami penurunan dibandingkan dengan kadar puncak, dan pada hari terakhir perawatan kadar protein S100 mencapai kadar protein S100 pada orang sehat. Hasil ini sesuai dengan penelitian Ingebrigtsen dkk yang mendapatkan hasil kadar protein S100 pada 12 jam pasca trauma adalah $< 0,2 \mu\text{g/L}$. Hal ini menunjukkan telah terjadi perbaikan pada otak yang mengalami cedera.

Kadar protein S100 pada cedera otak sedang

Kadar protein S100 pasien cedera otak sedang pada saat pasien tiba di rumah sakit didapatkan median $0,259 \mu\text{g/L}$ rentang $0,207 - 0,680 \mu\text{g/L}$. Hasil ini lebih tinggi dibandingkan dengan penelitian Yoon dkk pada 42 pasien cedera otak sedang yang mendapatkan median kadar protein S100 saat tiba di rumah sakit adalah $0,092 \mu\text{g/L}$ rentang $0,052 - 0,163 \mu\text{g/L}$ (Yoon, et al., 2008). Hal ini mungkin disebabkan karena perbedaan kriteria diagnosis cedera otak sedang yang digunakan. Kadar protein S100 6 jam pasca trauma diperoleh median $0,643 \mu\text{g/L}$

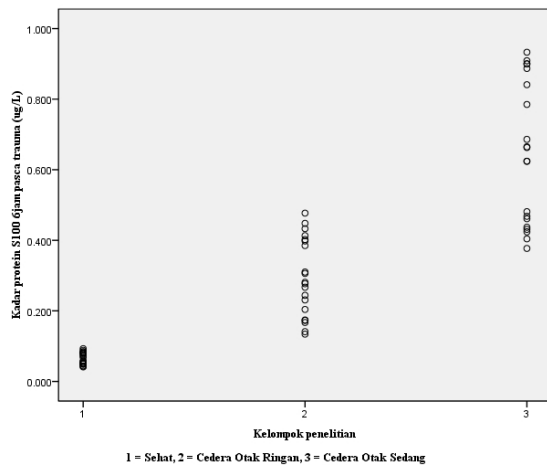
dengan rentang $0,377 - 0,933 \mu\text{g/L}$. Kadar protein S100 6 jam pasca trauma pada penelitian ini merupakan kadar tertinggi dari semua waktu pengukuran kadar protein S100 pasien cedera otak sedang. Belum terdapat penelitian yang mengukur kadar protein S100 pada cedera otak ringan yang diukur pada 6 jam pasca trauma, 24 jam pasca trauma, dan hari terakhir perawatan, tetapi terdapat penelitian Yoon dkk yang melakukan pengukuran kadar protein S100 pada saat tiba di rumah sakit, 3 hari pasca trauma, dan 7 hari pasca trauma pada 42 pasien cedera otak sedang. Pada penelitian Yoon dkk ini kadar puncak protein S100 tercapai pada saat tiba di rumah sakit yaitu lebih kurang 24 jam pasca trauma (Yoon, et al., 2008). Pencapaian kadar puncak protein S100 penelitian Yoon dkk berbeda dengan penelitian ini karena perbedaan kriteria masukan. Kadar protein S100 pada 24 jam pasca trauma mengalami penurunan dibandingkan pada 6 jam pasca trauma, dan hari terakhir perawatan dalam penelitian ini sudah mencapai kadar orang sehat. Hasil ini sesuai dengan penelitian Yoon dkk bahwa kadar protein S100 pada hari ketiga pasca trauma mengalami penurunan dibandingkan dengan saat tiba di rumah sakit, dan pada hari ketujuh pasca trauma kadar protein S100 lebih rendah daripada hari ketiga pasca trauma (Yoon, et al., 2008). Hal ini menunjukkan telah terjadi perbaikan pada otak yang mengalami cedera.

Nilai titik potong kadar protein S100 pada orang sehat dengan pasien cedera otak ringan dan sedang

Nilai titik potong antara kadar protein S100 orang sehat dengan pasien cedera otak ringan ataupun antara pasien cedera otak ringan dengan sedang yang digunakan pada penelitian ini berdasarkan analisis kurva ROC dan AUC kadar protein S100 pada orang sehat dengan kadar protein S100 6 jam pasca trauma karena berdasarkan beberapa penelitian telah terbukti bahwa kadar puncak protein

S100 dalam serum adalah 6 jam pasca trauma. Pada penelitian ini, nilai titik potong kadar protein S100 antara orang sehat dengan pasien cedera otak ringan adalah 0,114 µg/L (0,093; 0,134 µg/L). Hasil ini sesuai dengan nilai titik potong pada *leaflet* pabrik pembuat reagen antara 206 orang sehat dengan 1083 pasien cedera otak ringan yaitu 0,105 µg/L (Roche, Elecsys S100, 2005).

Gambar 1 menunjukkan nilai titik potong antara pasien cedera otak ringan dengan pasien cedera otak sedang tumpang tindih. Hal ini disebabkan karena bias pada penggolongan pasien yang dipengaruhi oleh keterbatasan *CT scan*.



Gambar 1. Nilai titik potong kadar protein S100 antara orang sehat dengan pasien cedera otak ringan dan antara pasien cedera otak ringan dengan sedang

Perbandingan kadar protein S100 pada orang sehat dengan kadar protein S100 pada pasien cedera otak ringan dan sedang saat tiba di rumah sakit

Kadar protein S100 pasien cedera otak ringan pada saat tiba di rumah sakit lebih tinggi dibandingkan terhadap kadar protein S100 pada orang sehat (0,150 vs 0,065 µg/L, p = 0,001). Hasil ini sesuai dengan penelitian Poli-de-Figueiredo dkk yang membandingkan kadar protein S100 saat tiba di rumah sakit pada 44 pasien cedera otak ringan dengan orang sehat (0,29 vs 0,04 µg/L, p < 0,05) (Poli-de-Figueiredo, et al., 2006).

Kadar protein S100 pasien cedera otak sedang pada saat tiba di rumah sakit pada penelitian ini didapatkan lebih tinggi dibandingkan kadar protein S100 pada orang sehat (0,269 vs 0,065 µg/L, p = 0,001). Hasil ini sesuai dengan penelitian Yoon dkk yang membandingkan kadar protein S100 pada 42 pasien cedera otak sedang dengan 74 orang sehat saat tiba di rumah sakit (0,092 vs 0,05 µg/L, p < 0,001) (Yoon, et al., 2008). Hal ini sesuai dengan teori bahwa kadar protein S100 dalam serum pada pasien cedera otak lebih tinggi dibandingkan dengan orang sehat. Peningkatan kadar protein S100 dalam serum disebabkan karena pada cedera otak terjadi aktivasi maupun kerusakan astrosit dan sel glial, yang disertai dengan kerusakan integritas *blood-brain barrier* (BBB) (Marchi, et al., 2004).

Gambaran perubahan kadar protein S100 pada saat tiba di rumah sakit, 6 jam pasca trauma, 24 jam pasca trauma, dan hari terakhir perawatan

Pada penelitian ini, didapatkan perbedaan secara bermakna (p = 0,001) pada semua kadar protein S100 yang diukur saat tiba di rumah sakit, 6 jam pasca trauma, 24 jam pasca trauma dan hari terakhir perawatan, pada pasien cedera otak ringan dan sedang, yaitu kadar protein S100 pada saat tiba di rumah sakit sudah mengalami sedikit peningkatan dibandingkan dengan kadar protein S100 pada orang sehat, mencapai kadar puncak pada 6 jam pasca trauma, sedikit menurun bahkan kadarnya sudah kembali normal, dan pada hari terakhir perawatan sudah normal. Hasil ini sesuai penelitian Yoon dkk yang melakukan pengukuran kadar protein S100 pada saat tiba di rumah sakit, 3 hari pasca trauma, dan 7 hari pasca trauma didapatkan perbedaan secara bermakna (p = 0,001) (Yoon, et al., 2008). Hal ini sesuai dengan kepustakaan bahwa ketika terjadi kerusakan integritas BBB segera setelah cedera otak, maka kadar protein S100 di dalam serum baru mengalami sedikit peningkatan, kemudian

beberapa jam pasca trauma maka peningkatan kadar protein S100 dalam serum akan semakin jelas, yang kemudian jika ada perbaikan dari integritas BBB dan aktivasi astrosit dan sel glial menurun, maka kadar protein S100 ini akan sedikit menurun pada 24 jam pasca trauma dan kembali normal pada beberapa hari pasca trauma (Marchi, et al., 2004).

Gambaran kadar protein S100 dihubungkan dengan berat cedera

Kadar protein S100 saat tiba di rumah sakit pada pasien cedera otak sedang lebih tinggi dibandingkan pada pasien cedera otak ringan. Hasil ini sesuai dengan penelitian Poli-de-Figueiredo dkk yang membandingkan kadar protein S100 saat tiba di rumah sakit pada 6 pasien cedera otak sedang dengan 44 pasien cedera otak ringan ($0,75 \mu\text{g/L}$ rentang : $0,66 - 6,5 \mu\text{g/L}$ vs $0,29 \mu\text{g/L}$ rentang $0,14 - 0,76 \mu\text{g/L}$) (Poli-de-Figueiredo, et al., 2006). Gambaran kadar protein S100 pada pasien cedera otak ringan dan sedang saat tiba di rumah sakit pada penelitian ini dapat membantu untuk membedakan pasien cedera otak ringan dan sedang. Kadar protein S100 saat tiba di rumah sakit pada pasien cedera otak sedang lebih tinggi dibandingkan pasien cedera otak ringan disebabkan karena kerusakan dan aktivasi sel glial dan astrosit serta kerusakan integritas BBB pada pasien cedera otak sedang lebih banyak dibandingkan pasien cedera otak ringan. Hal ini juga didukung pada gambaran *CT scan*, bahwa hampir semua pasien cedera otak sedang mengalami perdarahan intrakranial disertai dengan fraktur dibandingkan pasien cedera otak ringan.

Gambaran kadar protein S100 dihubungkan dengan lama perawatan

Pada pasien cedera otak ringan dan sedang, tidak terdapat hubungan antara kadar protein S100 saat tiba di rumah sakit dan kadar protein S100 6 jam pasca trauma dengan lama perawatan. Belum terdapat penelitian yang menghubungkan gambaran

kadar protein S100 dengan lama perawatan, hal ini dapat terlihat dari kadar protein S100 24 jam pasca trauma sudah mengalami penurunan. Penurunan kadar protein S100 ini disebabkan karena adanya perbaikan dari integritas BBB dan penurunan aktivasi astrosit dan sel glial, dan kadar protein S100 ini kembali normal pada beberapa hari perawatan pasca trauma.

PENUTUP

Kadar protein S100 pada orang sehat memiliki rerata $0,065 \pm 0,017 \mu\text{g/L}$. Kadar puncak protein S100 tercapai pada 6 jam pasca trauma, baik pada pasien cedera otak ringan maupun pasien cedera otak sedang. Nilai titik potong kadar protein S100 antara orang sehat dengan pasien cedera otak ringan adalah $0,114 \mu\text{g/L}$ dan terdapat tumpang tindih pada nilai titik potong kadar protein S100 antara pasien cedera otak ringan dengan sedang yaitu $0,403 \mu\text{g/L}$, yang banyak disebabkan bias pada penggolongan pasien yang dipengaruhi oleh keterbatasan *CT scan* yang dipakai. Kadar protein S100 pasien cedera otak ringan dan sedang pada saat tiba di rumah sakit lebih tinggi dibandingkan dengan orang sehat. Baik pasien cedera otak ringan dan sedang terdapat gambaran perubahan kadar protein S100 yaitu terjadi peningkatan ringan kadar protein S100 pada saat tiba di rumah sakit, mencapai kadar puncak pada 6 jam pasca trauma, terjadi penurunan pada 24 jam pasca trauma, dan mencapai kadar normal pada hari terakhir perawatan. Kadar protein S100 pasien cedera otak sedang lebih tinggi dibandingkan dengan kadar protein S100 pasien cedera otak ringan. Tidak terdapat hubungan antara kadar protein S100 baik pada pasien cedera otak ringan maupun sedang dengan lamanya perawatan. Kesimpulan akhir dari penelitian ini adalah bahwa protein S100 dapat mendeteksi dan mengevaluasi adanya kerusakan otak pada saat pasien cedera otak ringan dan sedang tiba di

umah sakit, 6 jam pasca trauma, 24 jam pasca trauma, dan hari terakhir perawatan, sehingga dapat digunakan sebagai petanda kerusakan otak untuk melengkapi hasil pemeriksaan *CT scan*.

DAFTAR PUSTAKA

- Crippen DW 2010. Head trauma. Diakses tanggal: 5 Agustus 2015, Diunduh dari: <http://emedicine.medscape.com>.
- Departemen Neurologi Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo 2010. Laporan tahunan kasus trauma kepala di RSCM. Divisi Traumatologi RSCM. Jakarta.
- Donato R, Cannon B.R., Sorci G, Riuzzi F, Hsu K., Weber D.J., Geczy C.L. Functions of S100 Proteins. *Curr Mol Med* 13(1): 24–57.
- Donato R, Heizmann CW 2010. S100B protein in the nervous system and cardiovascular apparatus in normal and pathological conditions. Diakses tanggal: 3 Juni 2016. Diunduh dari: <http://www.hindawi.com>.
- Ingebrigtsen T, Waterloo K, Jacobsen EA, Langbakk B, Romner B 1999. Traumatic brain damage in minor head injury: relation of serum S-100 protein measurements to magnetic resonance imaging and neurobehavioral outcome. *Neurosurgery* 45(3):468-74.
- Ingebrigtsen T, Romner B 2002. Biochemical serum markers of traumatic brain injury. *J Trauma* 52:798-808.
- Langlois J, Rutland-Brown W, Thomas K 2006. Traumatic brain injury in the United States : emergency department visits, hospitalizations, and deaths. Diakses tanggal: 4 Agustus 2015. Diunduh dari: <http://www.cdc.gov>.
- Marchi N, Cavaglia M, Fazio V, Bhudia S, Hallene K, Janigro D 2004. Peripheral markers of blood-brain damage. *Clin Chim Acta* 342:1-12.
- Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia (PERDOSSI) 2006. Konsensus nasional penanganan trauma kapitis dan trauma spinal. Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia (PERDOSSI). Jakarta.
- Poli-de-Figueiredoa LF, Biberthalerc P, Filhod CS, Hauserc C, Mutschlerc W, Jochumc M 2006. Measurement of S-100B for risk classification of victims sustaining minor head injury - first pilot study in Brazil. *Clinics* 61(1):41-6.
- Roche diagnostics 2005. Product information: Elecsys S100. Indianapolis.
- Yardan T, Erenler AK, Baydin A, Aydin K, Cokluk C 2011. Usefulness of S100B protein in neurological disorders. *J Pak Med Assoc* 61(3):276-81.
- Yoon S-M, Choi Y-J, Kim H-J, Shim J-J, Bae H-G, Yun I-G 2008. Prognostic value of serum S100 protein by Elecsys S100 Immunoassay in patients with spontaneous subarachnoid and intracerebral hemorrhages. *J Korean Neurosurg Soc* 44:308-13.

