



**PERKEMBANGAN KOAGULOPATI SEBAGAI INDIKATOR
PROGNOSIS PADA CEDERA KEPALA DENGAN GAMBARAN CT
SCAN *DIFFUSE INJURY***

ARTIKEL KARYA TULIS ILMIAH

Diajukan guna memenuhi tugas dan melengkapi syarat
dalam menempuh Program Pendidikan Sarjana
Fakultas Kedokteran

**Disusun oleh :
MUHAMMAD KAMIL
G2A 004 118**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2008**

ABSTRACT

Introduction: There are some complications will be found during the management of the patients with moderate and severe traumatic brain injury (TBI). Those complications could worsen the prognose of the injury. Coagulopathy is one of the complication could be found in extracranial head injury or found as a secondary brain insult in head injured patients. Head injured patients with coagulopathy have worse prognose compared to those who don't have coagulopathy. Due to that case, changes in coagulopathy status could be a good indicator to find out the prognose of the severity of the injury in moderate and severe head trauma.

Objective: The aim was to investigate the correlation between coagulopathy and the prognose of the patients with moderate and severe traumatic brain injury(TBI).

Methods: Research was done using Kohort study design . Subjects were head injured patient age 14-65 years old, with Glasgow Coma Scale (GCS) score less than 14 and ISS score less than 16, who have been CT-scanned and diagnosed as diffuse injury patients in emergency room and neuro surgery department of RSUD dr.Kariadi Semarang during periode of April to June 2008. blood sample for PPT and APTT examination were taken two times, there were when patient got into hospital and three days after patients got hospitalized.

Results: Patients included in criteria were 22 patients, with means of age was 32 years old and means of LOS was 8,5 days. Coagulopathy found in 81% of the samples when first time they got in to the hospital, and 71 % of the samples on the third day of hospitalization. Coagulopathy were indicated by prolonged time of PPT, but not in the APTT status. We found that between first PPT status in head injury patients whose injury was recovering and not recovering were significantly different ($p=0,05$). The area under curve of ROC chart of first PPT was 0,76. Cutt off point off first PPT was 16 second with sensivity 83,3% and spesivity 75,0%.

Conclusion: First day examination of PPT can be used to predict prognose in patient with TBI

Key Words : Traumatic brain injury, Secondary brain insult, Coagulopathy

ABSTRAK

Latar Belakang: Dalam pengelolaan penderita cedera kepala sedang dan berat dapat timbul penyulit atau komplikasi yang akan memperburuk prognosis. Koagulopati, merupakan salah satu penyulit ekstrakranial atau cedera sekunder pada penderita cedera kepala. Penderita cedera kepala dengan koagulopati memiliki prognosis yang lebih buruk dibandingkan dengan yang tanpa koagulopati. Oleh karena itu perubahan parameter koagulasi bisa menjadi indikator yang baik untuk mengetahui prognosis pada pasien dengan cedera kepala sedang dan berat

Tujuan: Untuk mengetahui hubungan antara koagulopati dengan prognosis pada pasien dengan cedera kepala sedang dan berat.

Metode: Penelitian dengan desain kohort ini dilakukan pada pasien cedera kepala berusia 14 - 65 tahun dengan skor GCS 5-13 dan dengan skor ISS <16, yang telah dilakukan pemeriksaan CT Scan dengan kesimpulan bacaan *Diffuse injury* di Instalasi Gawat Darurat dan di Bangsal A1 Bedah Saraf RSUP Dr. Kariadi Semarang, selama periode April-Juni 2008. Pengambilan sample darah guna pemeriksaan PPT dan APTT dilakukan dua kali yaitu saat pasien tiba dan tiga hari setelah itu.

Hasil: Dari keseluruhan pasien yang memenuhi kriteria inklusi (n = 22). Rerata usia adalah 32 tahun (kisaran 15 tahun hingga 64 tahun). Rerata rawat inap (LOS) adalah 8,5 hari. Koagulopati didapatkan pada 81% sampel saat mereka tiba di rumah sakit, dan pada 72% sampel pada 3 hari setelahnya. Koagulopati ini ditandai oleh adanya pemanjangan waktu PPT, tapi nilai APTT jarang sekali mengalami pemanjangan. Secara statistik dijumpai adanya perbedaan yang bermakna pada lama PPT pada hari pertama antara pasien cedera kepala tanpa perbaikan dengan yang ada perbaikan (p=0,05). Luas area dibawah kurva ROC PTT hari ke-1 adalah 0,76. *Cut-off-point* PTT hari 1 adalah 16 detik dengan sensitifitas 83,3% dan spesifitas 75,0%

Kesimpulan: Lama PTT hari ke-1 dapat digunakan sebagai prediktor keluaran pasien dengan cedera kepala

Kata kunci: cedera kepala, kerusakan sekunder otak, koagulopati

PENDAHULUAN

Trauma merupakan penyebab kematian utama pada kelompok umur dibawah 45 tahun di negara maju dan di negara berkembang. Kepala juga merupakan bagian yang paling sering mengalami kerusakan pada pasien *multiple trauma* dan tingkat kematian pada trauma kepala ini mencapai 35%-50%. Pada pemeriksaan postmortem,75% dari kecelakaan di jalan raya ditemukan kerusakan langsung pada otak. Di Eropa dilaporkan insidensi cedera kepala yang masuk rumah sakit dan cedera kepala yang berakhir pada kematian adalah 235/100.000 populasi,berbeda dengan India (160/100.000) dan di Amerika Serikat (103/100.000). Setiap tahunnya di Inggris 1500 / 100.000 populasi mengalami cedera kepala,300 dirawat di rumahsakit dan 9 meninggal.^{1,2}

Cedera otak difus merupakan bentuk cedera kepala yang paling sering.³ *Diffuse axonal injury* (DAI) merupakan istilah patologis (*pathological entity*) yang banyak dipakai untuk menyebutkan cedera otak difus. Kerusakan pada DAI terjadi secara mikroskopik dan hanya 10% dari penderitanya yang menunjukkan gambaran CT scan abnormal. 50% dari penderita cedera kepala berat mengalami DAI, DAI juga merupakan penyebab 35% kematian pada penderita cedera kepala berat, juga merupakan penyebab utama cacad berat pada pasien pasca cedera kepala. ^{1,3}

Faktor paling penting yang menentukan prognosis dari pasien cedera kepala adalah tingkat ketahanan otak terhadap kerusakan. Pada dasarnya perkembangan kerusakan otak setelah cedera kepala merupakan hasil kombinasi dari kerusakan primer dan kerusakan sekunder.^{3,4} Dan telah diketahui bahwa sebagian besar kerusakan otak pada cedera kepala disebabkan oleh kerusakan sekunder.⁵

Dalam pengelolaan penderita cedera kepala sedang dan berat dapat timbul penyulit atau komplikasi yang akan memperburuk prognosis. Komplikasi pada cedera kepala berat ini dikelompokkan pula menjadi dua, komplikasi intrakranial dan ekstrakranial.^{6,7,9,10} Dengan dasar patofisiologi yang sudah diketahui dengan jelas, koagulopati merupakan salah satu komplikasi ekstrakranial, yang terjadi pada 13% -61% penderita cedera kepala.¹ Selain itu diketahui pula bahwa trombositopeni dan koagulopati ini insidensinya meningkat sesuai dengan keparahan trauma serebral.^{8,13} Kejadian koagulopati (27%-93%) dijumpai pada pasien dengan cedera kepala sedang dan berat.⁸ Penderita cedera kepala dengan koagulopati memiliki prognosis yang lebih buruk dibandingkan yang tanpa koagulopati.¹¹ Oleh karena itu, perubahan parameter koagulasi merupakan indikator yang baik untuk mengetahui prognosis pasien dengan cedera kepala sedang dan berat.

Pada penelitian ini akan digali lebih lanjut pengaruh koagulopati pada prognosis pasien cedera kepala dengan gambaran CT scan *diffuse injury*, yang akan dinilai dengan skor *Glascow Coma Scale* (GCS), karena pada penelitian terdahulu semua tipe lesi intrakranial dimasukkan dalam sampel penelitian (perlu referensi). Padahal kelompok *evacuated mass*, mempunyai prognosis yang lebih baik bila dilakukan operasi definitif, dan akan menjadi bias bila dimasukkan ke dalam penelitian. Dalam penelitian ini juga akan diperlihatkan angka kejadian koagulopati pada pasien cedera kepala dengan gambaran *CT scan diffuse injury* pada saat masuk rumah sakit hingga rentang waktu 72 jam setelahnya.

METODE PENELITIAN

Penelitian dengan desain kohort dilakukan pada semua pasien cedera kepala yang datang ke Instalasi Gawat Darurat RSUP Dr. Kariadi Semarang dan dirawat inap di Bangsal A1 Bedah Saraf RSUP Dr. Kariadi Semarang, selama periode April-Juni 2008. berusia 14-65 tahun dengan skor GCS 5-13 dan dengan skor ISS<16, yang dalam pemeriksaan CT Scan didapat kesimpulan *Diffuse Injury*, pasien dikategorikan ke dalam cedera kepala sedang (GCS 9-13) dan berat (GCS <9) berdasarkan pada nilai GCS awal mereka saat dibawa ke Instalasi Gawat Darurat. Nilai ISS ekstrakranial lebih besar daripada 16 digunakan untuk mengeklusi pasien yang mengalami trauma ekstrakranial, yang dapat berperan dalam proses koagulopati. Pemeriksaan laboratorium terhadap nilai PPT dan APTT dilakukan saat pasien masuk rumah sakit (dalam 24 jam) dan pada hari ketiga (dalam waktu 72 jam pasca trauma), demikian pula usia, jenis kelamin dan *length of stay* (LOS).

Koagulopati di definisikan sebagai nilai PPT lebih besar dari 14,2 atau nilai APTT lebih lama dari 38,4 detik. Pasien yang mengalami perbaikan adalah pasien yang memiliki skor 15 untuk GCS pada hari ke-3. Kriteria eklusi berupa adanya riwayat pasien dengan sirosis hepatitis ataupun kegagalan ginjal dan dalam terapi dialisis ginjal, maupun penggunaan obat antikoagulan ataupun antitrombotik dalam waktu dekat. Pasien yang mengalami cedera kepala lebih dari 24 jam sebelum mendapat tindakan resusitasi, serta pasien yang tidak berhasil pada tindakan resusitasi di Instalasi Gawat Darurat juga di eklusikan dari analisis.

Data yang diperoleh diolah dengan SPSS 15. Signifikansi secara statistik ditentukan dengan menggunakan analisis χ^2 dan uji t-tidak berpasangan, bergantung pada

skala variabel. Luas area dibawah kurva ROC > 0,7 digunakan sebagai batas bahwa pemeriksaan dapat digunakan sebagai penanda prediktor. Analisis dilanjutkan dengan perhitungan sensitifitas dan spesifisitas berdasarkan nilai *cut-off-point*. Batas derajat kemaknaan adalah $p < 0,05$ dengan 95% interval kepercayaan.

HASIL PENELITIAN

Sepanjang periode penelitian selama 3 bulan, sebanyak 100 pasien cedera kepala dirawat di bangsal Bedah Saraf. Terbagi menurut keparahan cedera kepala (berdasarkan GCS) yaitu cedera kepala ringan sebanyak 54% (n = 54), cedera kepala sedang 35% (n = 35) dan berat 11% (n = 11). Dan sebaran lesi kranioserebral adalah: fraktur depresi (4%), fraktur basis kranii (3%), komosis serebri (33%), kontusi serebral (3%), *diffuse injury* (29%), ICH (9%), SAH (4%) , SDH (9%) dan EDH (6%) .Diantara semua pasien tersebut, dilakukan evaluasi pada pasien cedera kepala sedang dan berat dengan CT Scan *Diffuse injury* yang memenuhi kriteria inklusi (n = 22).

Data pada Tabel 1 menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan rerata umur, kategori umur dan jenis kelamin antara kedua kelompok penelitian. Tabel 1 juga menunjukkan bahwa skor GCS hari 1 dan ke-3 kelompok dengan perbaikan adalah lebih tinggi dibanding kelompok tidak ada perbaikan. Akan tetapi, secara statistik menunjukkan tidak berpedaan yang bermakna pada skor GCS 1 dan 3.

Tabel 1. Karakteristik subyek penelitian

Variabel	Keluaran cedera kepala		P
	Tidak perbaikan	Perbaikan	

Umur (tahun)	30 (6,9)	34,0 (13,1)	0,5
Kategori umur (tahun)			
- 15 – 30	2 (9,1%%)	9 (40,9%)	
- 31 – 65	4 (18,2%)	7 (31,8%)	0,3
Jenis kelamin			
-Pria	6 (27,3%)	11 (50,0%)	
- Wanita	0 (0,0%)	5 (22,7%)	0,1
Skor GCS			
- Hari ke-1	9,7 (1,51)	11,1 (1,65)	0,08
- Hari ke-3	11,7 (21,60)	15 (0,0)	<0,001
<i>Length of stay</i> (LOS)	11,8 (4,83)	7,31 (2,213)	0,02

Pada tabel 2 tampak bahwa PTT hari 1 (PTT 1) dan PTT hari 2 (PTT 2) kelompok tidak perbaikan adalah lebih lama dibanding yang perbaikan. Hasil uji statistik menunjukkan ada perbedaan yang bermakna pada lama PTT1 antara pasien dengan perbaikan dan tanpa perbaikan. Sebanyak 81% sampel sudah mengalami koagulopati saat mereka dibawa ke rumah sakit, dan 71% pasien mengalami koagulopati pada 3 hari setelahnya. Pada awal evaluasi, pemanjangan waktu PPT dialami oleh 18 (81%) pasien, sedang pada hari ketiga, pemanjangan waktu PPT hanya dialami oleh 16 pasien (71%). Berbeda dari PPT, untuk pemanjangan waktu APTT awal didapatkan semuanya normal, dan pada evaluasi hari ketiga, hanya 1 pasien saja yang mengalami pemanjangan waktu APTT.

Tabel 2. Lama PPT dan APTT hari ke-1 dan ke-3 pasien cedera kepala berdasarkan keluaran cedera kepala

Keluaran cedera kepala

p

	Tidak perbaikan		Perbaikan		
	Rerata	(SB)	Rerata	(SB)	
PPT hari 1	16,8	(1,93)	15,3	(1,26)	0,05*
PPT hari 3	15,17	(0,62)	14,5	(1,41)	0,3 [§] , ¶
APTT hari 1	26,9	(4,99)	26,9	(5,35)	0,9*
APTT hari 3	26,6	(3,00)	27,4	(6,44)	0,8*

* Uji t-tidak berpasangan

§ Uji Mann-Whitney

¶ Bermakna

Analisis kurva ROC untuk kadar PPT hari ke-1, PPT hari ke-3, APTT hari ke-1 dan APTT hari ke-3 untuk prediksi keluaran cedera kepala ditampilkan pada tabel 3.

Tabel 3. Luas area dibawah kurva ROC kadar PPT hari ke-1, PPT hari ke-3, APTT hari ke-1 dan APTT

Variabel	Luas area dibawah kurva (95% interval kepercayaan)	p
PTT hari ke-1	0,76 (95% CI=0,50 s/d 1,02)	0,05
PTT hari ke-3	0,66 (95% CI=0,40 s/d 0,92)	0,3
APTT hari ke-1	0,48 (95% CI=0,20 s/d 0,76)	0,9
APTT hari ke-3	0,38 (95% CI=0,12 s/d 0,63)	0,4

Tabel 3 menunjukkan bahwa lama PTT 1 mempunyai luas area dibawah kurva ROC > 0,7. Kurva ROC untuk lama PTT1 untuk memprediksi keluaran cedera kepala ditampilkan pada gambar 1. Sedangkan PTT hari ke-3, APTT hari ke-1 dan ke-3

memiliki area dibawah kurva ROC $< 0,7$ yang berarti tidak dapat dipergunakan untuk memprediksi keluaran cedera kepala. Hal ini menunjukkan bahwa lama PTT 1 dapat digunakan sebagai prediktor keluaran cedera kepala.

Gambar 1 menunjukkan bahwa luas area dibawah kurva ROC kadar PTT 1 untuk memprediksi keluaran cedera kepala adalah 0,76 (95% CI=0,50 s/d 1,02). Berdasarkan analisis kurva ROC diketahui bahwa *cut-off-point* kadar PTT untuk memprediksi keluaran cedera adalah 15,95 detik atau kurang lebih 16 detik. Berdasarkan nilai *cut-off-point* tersebut lama PTT 1 dikategorikan menjadi < 16 detik dan ≥ 16 detik seperti yang tercantum pada tabel 3.

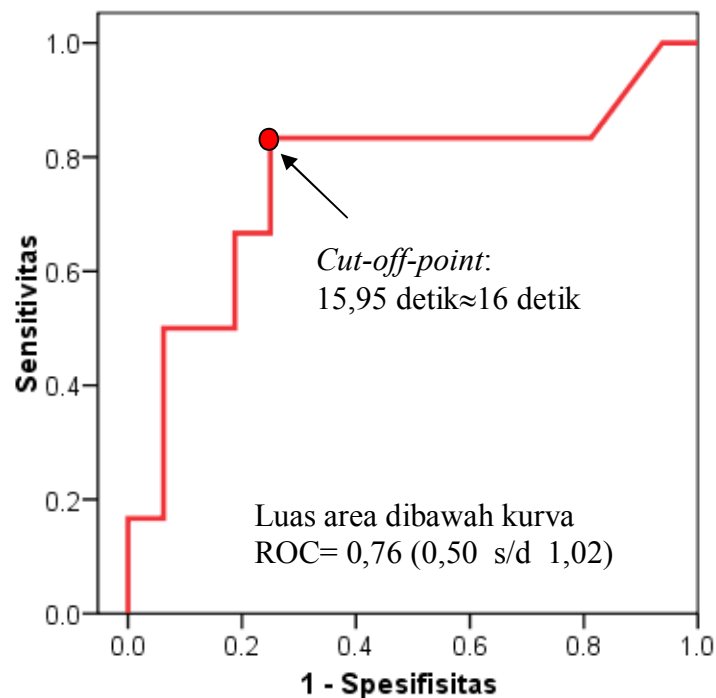
Tabel 4. Hubungan antara kategori PPT 1 dengan keluaran cedera kepala.

Kategori PPT 1 (detik)	Keluaran cedera kepala	
	Tidak perbaikan	Perbaikan
$< 16,0$	1 (4,5%)	12 (54,5%)
$\geq 16,0$	5 (22,7%)	4 (18,2%)
$\chi^2=6,142$	Df=1	p=0,01

Sensitifitas = 83,3 % (95% CI=53,5 s/d 100)
 Spesifisitas = 75,0 % (95% CI=53,8 s/d 96,2)
 Nilai duga positif = 55,6 % (95% CI=23,1 s/d 88,0)
 Nilai duga negatif = 92,3 % (95% CI= 77,8 s/d 100)

Tabel 4 menunjukkan bahwa sebagian besar penderita cedera kepala dengan PTT $1 < 16$ detik mengalami perbaikan, sedangkan penderita dengan PTT $\geq 16,0$ lebih banyak yang tidak mengalami perbaikan. Hasil uji statistik menunjukkan ada hubungan yang

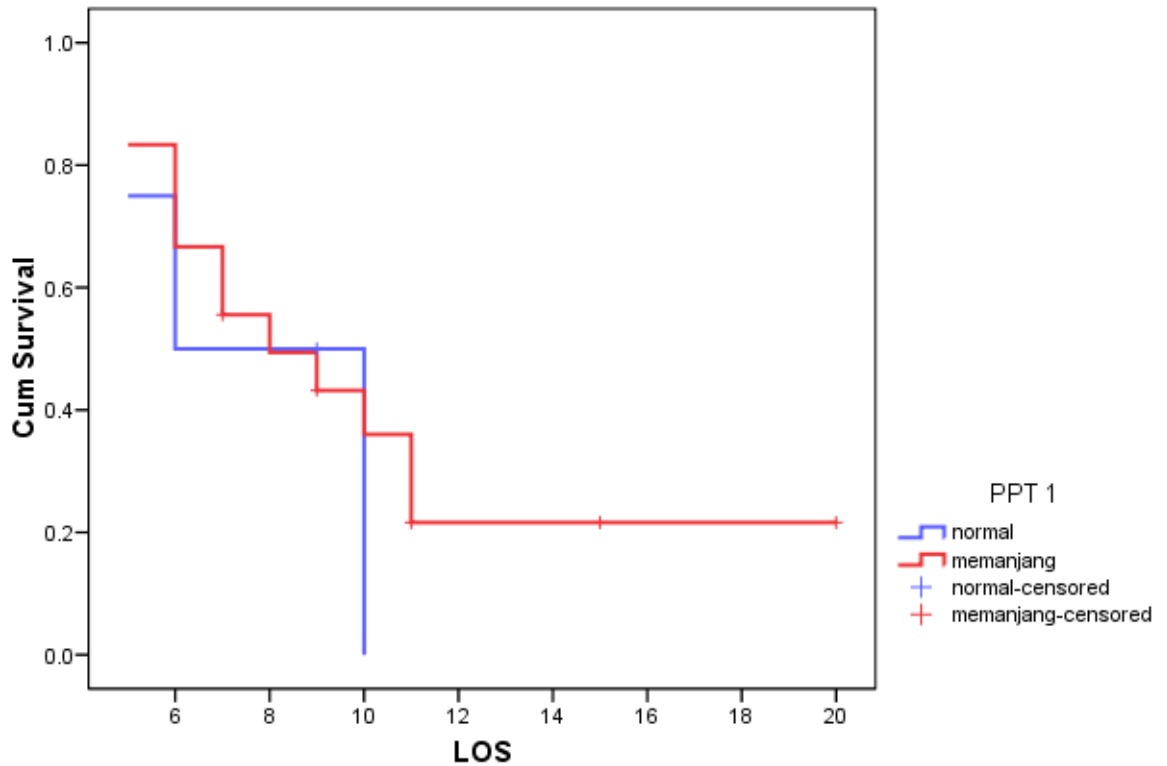
bermakna antara kategori PTT 1 dengan keluaran cedera kepala ($p=0,01$). Nilai sensitifitas lama PTT 1 juga tinggi yaitu 83,3% dengan spesifitas 75%. Hal ini menunjukkan apabila lama PTT 1 ≥ 16 detik maka pasien cedera kepala yang perburukan adalah 83,3%, sedangkan apabila lama PTT 1 < 16 detik maka 75% akan tidak mengalami perburukan. Nilai duga positif berarti dari pasien yang akan mengalami perburukan apabila lama PTT 1 ≥ 16 detik maka yang benar-benar akan mengalami perburukan adalah sebanyak 55,6%. Nilai duga negatif berarti dari pasien cedera kepala yang mengalami perbaikan, sebanyak 92,3% yang memiliki lama PTT 1 < 16 detik sebanyak 92,3% benar-benar tidak akan mengalami perburukan.



Gambar 1. Kurva ROC lama PTT 1 untuk memprediksi keluaran cedera kepala.

Berdasarkan analisis *survival* diketahui bahwa pasien cedera kepala dengan lama PTT 1 memanjang memiliki rerata lebih lama untuk mendapat perbaikan yaitu 10,3 hari, sedangkan pasien cedera kepala dengan PTT 1 normal rerata waktu untuk mengalami

perbaikan adalah 7,8 hari. Diagram *survival* lama LOS berdasarkan kategori PTT ditampilkan pada gambar 2. Hasil ini sesuai dengan analisis ROC diatas bahwa pasien dengan lama PTT $1 \geq 16$ detik banyak yang mengalami perburukan.



Gambar 2. Analisis survival waktu terjadinya keluaran cedera kepala berdasarkan *length of stay* (LOS)

PEMBAHASAN

Cedera kepala adalah proses yang berlangsung progresif. Perubahan patofisiologi dari cedera kepala akut sangat kompleks. Jejas dapat terjadi dengan mekanisme yang

berbeda-beda atau dengan kombinasi dari perubahan biokimia, perubahan di tingkat mikroskopis, atau perubahan di tingkat makroskopis.^{1,3}

Penderita cedera kepala dianjurkan mendapat pemeriksaan neurologis dan fungsi organ vital secara kontinyu setiap setengah sampai 1 jam. Pada cedera kepala sedang dan berat, dilakukannya monitoring ini sampai tercapai keadaan *neurological recovery*. Pada cedera kepala ringan monitoring dilakukan sampai 8-12 jam setelah masuk rumah sakit.¹

Pasien cedera kepala berat dapat ditemukan koagulopati secara klinis dan laboratoris terutama bila terjadi cedera jaringan otak secara langsung. Koagulopati ini disebabkan oleh pelepasan faktor jaringan (salah satunya tromboplastin, yang banyak terdapat di parenkim otak) dan koagulan lain dari parenkim otak yang rusak, yang masuk ke peredaran darah sistemik dan mempengaruhi proses pembekuan darah. Jika kerusakan parenkim di otak cukup luas dan tromboplastin banyak masuk ke sirkulasi sistemik, akan menyebabkan aktivasi faktor pembekuan darah yang tidak terkontrol dan selanjutnya akan mengakibatkan koagulopati sistemik atau disebut *disseminated intravaskular coagulation (DIC)*.^{1,3,6,11,13}

Hulka et al melakukan penelitian mengenai kejadian koagulopati pada pasien cedera kepala dengan cara membandingkan tingkat koagulopati dengan ada tidaknya lesi pada CT Scan. Didapatkan koagulopati pada 41% pasien dengan gambaran CT scan abnormal dan hanya 25% pada pasien dengan gambaran CT scan yang normal.¹⁷ Juga disimpulkan bahwa pasien dengan koagulopati memiliki angka mortalitas 9 kali lebih besar. May et al menunjukkan bahwa 81% pasien dewasa dengan cedera kepala akibat trauma tumpul dengan skor GCS kurang dari 7 mengalami koagulopati saat masuk rumah sakit, sedangkan semua pasien dengan skor GCS kurang dari 5 mengalami koagulopati.¹⁸

Hasil yang signifikan juga didapat pada penelitian lainnya, Carrick et al memperoleh bukti adanya konsistensi yang signifikan secara statistik antara kejadian trombositopenia dan koagulopati dengan angka kematian yang lebih tinggi sebesar 62% dan 67%.⁸ Pada penelitian sebelumnya, didapatkan bahwa resiko prognosis buruk meningkat 4 kali lebih tinggi pada pasien dengan diagnosa *diffuse injury* dengan pemanjangan PTT. Sedang untuk pemanjangan APTT dan peningkatan jumlah fibrinogen darah tidak memperlihatkan hubungan yang bermakna dengan prognosis.⁷

Kebanyakan hasil-hasil penelitian diatas menunjukkan bahwa perkembangan koagulopati terjadi seiring dengan prognosis yang makin buruk pada pasien cedera kepala. Walau pada penelitian kali ini tidak ditemukan hubungan yang bermakna dari hasil pemeriksaan parameter koagulasi hari-1 dan ke-3 dengan prognosis pasien, Secara statistik dijumpai adanya perbedaan yang bermakna pada lama PPT pada hari pertama antara pasien cedera kepala tanpa perbaikan dengan yang ada perbaikan ($p=0,05$). Hasil yang tidak signifikan untuk hubungan perkembangan kejadian koagulopati dengan prognosis pasien cedera kepala dengan gambaran CT Scan *diffuse injury* , kemungkinan didapatkan karena jumlah sampel yang kecil, terutama untuk sampel dengan GCS <9. Keterbatasan sampel disebabkan kurangnya jumlah pasien yang memenuhi kriteria inklusi pada saat penelitian dan adanya keterbatasan waktu penelitian.

KESIMPULAN

1. Tidak didapatkan hubungan antara kejadian koagulopati pada 24 jam pertama dan 72 jam paska trauma pada pasien cedera kepala dengan gambaran CT Scan *Diffuse injury* dengan prognosis pasien yang diukur dari GCS dan LOS.
2. Lama PPT hari ke-1 perawatan pasien dengan cedera kepala dapat dipergunakan sebagai prediktor keluaran cedera kepala.

SARAN

1. Untuk mengetahui prognosis pasien cedera kepala berat perlu dilakukan pemeriksaan laboratorium untuk parameter-parameter koagulasi seperti jumlah trombosit, jumlah fibrinogen, FDP dan d-Dimer.
2. Perlu dilakukan penelitian dengan sampel yang lebih besar dan menambah jumlah variabel yang digunakan sebagai prediktor seperti jumlah trombosit, jumlah fibrinogen, FDP dan d-Dimer.

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kehadiran Allah SWT atas berkah dan karunia yang diberikan oleh Nya sehingga terselenggaranya penelitian ini. Terima kasih kepada dr. Erie B.P.S Andar, SpBS atas bimbingannya selama ini dan seluruh staf bagian Ilmu Bedah Saraf FK UNDIP serta para perawat bangsal A1 Bedah Saraf dan petugas Laboratorium Sentral RSUP dr. Kariadi Semarang yang turut membantu penelitian ini, juga kedua orang tua atas dukungannya selama ini. Segenap teman satu angkatan serta semua pihak yang telah membantu menyelesaikan artikel ini.

Daftar Pustaka

1. Selladurai B, Reilly P. Initial management of head injury. Sydney: McGraw-Hill; 2007; p.3-7,10-33,92-132,214-28
2. Bayir A, Kalkan E, Kocak S, Ahmed AK, Cander B, Bodur S. Fibrinolytic markers and neurologic outcome in traumatic brain injury. *Neurol India* 2006; 54: 363-5
3. Narayan RK, Wilberger J, Povlishock JT, editors. *Neurotrauma*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 1996; p.13-31,61-71,673-89
4. Stein SC, Young GS, Talucci R, Greenbaum B, Ross SE. Delayed brain injury after head trauma significance of coagulopathy. *J. Neurosurgery* 1992; 30: 160-5
5. Armstead MW. Association between intravascular coagulopathy and outcome after traumatic brain injury. *Neurology India* 2006; 54: 347-8
6. Cooper PR. *Head injury*. 2nd ed. New York: Williams & Wilkins; 1987; p.464-83
7. Baroto RT. Pengaruh koagulopati terhadap glasgow outcome scale penderita cedera kepala berat dengan gambaran CT scan diffuse injury. Program Pendidikan Dokter Spesialis I Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Semarang. 2007
8. Carrick MM, Tyroch A, Youens C, Handley T. Subsequent development of thrombocytopenia and coagulopathy in moderate severe head injury: support for serial laboratory examination. *J. Trauma* 2005; 58: 725-30

9. Kaufman H, Sanghui K, Mattson JC, Borit A, Childs TL, Hoots W, et al.
Clinicopathological correlations of disseminated intravascular coagulation in patients with head injury. *J.Neurosurgery* 1984; 15: 34-41
10. Klein MJ. Post head injury endocrine complications. *Emedicine clinical reference* 2006 (cited 2007 Des 24). Available from URL : [http://emedicine.com/
/topic109.htm6.htm](http://emedicine.com/topic109.htm6.htm)
11. Engstrom M, Romner B, Schalen W,Reinstrup P.Thrombocytopenia predicts progressive hemmorage after head trauma.*Journal of Neurotrauma* 2005;22:291-6
12. Reed D. Adult trauma clinical practice guidelines:Initial management of closed head injury in adults. second rev.ed. Liverpool: NSW institute of trauma and injury management, 2006
13. Vavilala MS, Dunbar PJ, Rivara FP, Lam AM. Coagulopahty predicts poor outcome following head injury in children less than 16 years of age. *Journal of Neurosurgical Anesthesiol* 2001; 13: 13-18
14. Turgeon ML.Clinical Hematology:theory and procedures. 2nd ed. New York: Little,Brown and Company; 1993. p. 264-99
15. Rodgers GM, editors. Acquired coagulation disorders. In: Wintrobe's clinical hematology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p.1670-1702
16. Kumar P, Clark M, editors. Haematological disease. In: *Clinical Medicine*. London: Elsevier Saunders; 2005. p.419-76
17. Hulka F, Mullins RJ, Frank EH. Blunt brain injury activates the coagulation process. *Arch Surg*. 1996;131:923-8.

18. May AD, Young JS, Buttler K, Bassam D, Brady W. Coagulopathy in severe closed head injury; is empiric therapy warranted? *Am Surg.* 1997;63:233-7.