

**Hubungan antara peningkatan volume hematoma epidural (EDH) dengan peningkatan kadar Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) plasma  
( The correlation between epidural hematoma (EDH) volume and GFAP's plasma consentration)**



**Tesis**

**untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat Sarjana S2 dan Program Pendidikan Dokter Spesialis I Bedah**

**Sriyanto**

**1.2 PROGRAM PASCA SARJANA MAGISTER ILMU BIOMEDIK  
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I ILMU BEDAH  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO  
SEMARANG  
2007**

**Hubungan antara peningkatan volume hematoma epidural (EDH) dengan peningkatan kadar Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) plasma  
( The correlation between epidural hematoma (EDH) volume and GFAP's plasma concentration)**

Disusun oleh :

**Sriyanto**  
G3A001013  
G4A001022

Menyetujui :

Pembimbing I

Pembimbing II

Dr. dr. Zaenal Muttaqin, SpBS  
NIP. 131 460 474

Prof.dr. Edi Dharmana, MSc, PhD  
NIP. 130 529 451

Mengetahui :

Ketua Program Studi  
PPDS I Bedah  
Universitas Diponegoro Semarang

Ketua Program Studi  
Magister Ilmu Biomedik  
Universitas Diponegoro Semarang

dr. Sidharta Darsojono, SpB, SpU  
NIP. 131 757 921

Prof.dr.H. Soebowo, SpPA(K)  
NIP. 130 352 249

## PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan di dalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi atau lembaga pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum/tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, Februari 2007

Penulis

## RIWAYAT HIDUP SINGKAT

### A. IDENTITAS

Nama : dr. Sriyanto  
NIM PPDS I Bedah : G3A001013  
Tempat / Tgl lahir : Wonogiri, 5 Agustus 1976  
Agama : Islam  
Jenis kelamin : Laki-laki  
Istri : Erly Esfahani,SE, M Kes  
Anak : Sultan Fahriyan Khoodi

### B. Riwayat Pendidikan

1. SD : Lulus tahun 1988
2. SMP : Lulus tahun 1991
3. SMA : Lulus tahun 1994
4. FK UNDIP Semarang Jawa Tengah : Lulus tahun 2000
5. PPDS I Bedah FK UNDIP Semarang Jawa Tengah
6. Magister Biomedik

## KATA PENGANTAR

Puji syukur dipanjatkan kehadiran Allah SWT atas limpahan rahmat dan anugerahNya, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul ` Hubungan antara peningkatan volume hematome epidural (EDH) dengan peningkatan kadar Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) plasma.

Penelitian ini diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh derajat sarjana S2 dan Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Bedah fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

Penulis menyadari tugas ini tidak dapat terselesaikan dengan baik tanpa dukungan dari berbagai pihak. Kepada Dr. dr. Zaenal Muttaqin, SpBS dan Prof.dr Edi Dharmana, MSc, PhD sebagai dosen pembimbing, penulis mengucapkan terima kasih atas bimbingan, sumbangan pikiran, serta kesabarannya dalam proses penyelesaian tesis ini.

Dalam kesempatan ini penulis juga menghaturkan terima kasih kepada :

1. dr. Soejoto, SpKK(K), Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
2. Direktur Utama RSUP Dr Kariadi Semarang beserta staf yang telah memberi kesempatan untuk melakukan penelitian.
3. Prof.dr.H. Soebowo,Sp PA(K) selaku Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pasca sarjana Universitas Diponegoro.
4. dr. Djoko Handojo, SpB, SpBOnk, Ketua Bagian Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP dr. Kariadi Semarang.

5. dr. Sidharta Darsojono, SpB, SpU, Ketua Program Studi PPDS I Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
6. Seluruh staf pengajar Bagian Bedah FK UNDIP dan nara sumber yang telah dengan sabar berkenan memberi masukan, arahan dalam penelitian dan penulisan tesis ini.
7. Seluruh staf pengajar Program Studi ilmu Biomedik fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro..
8. Semua rekan sejawat Residen Ilmu Bedah FK UNDIP Semarang.
9. Ucapan terima kasih khusus kepada kedua orang tua saya yang telah memberikan dukungan moril dan materiil untuk keberhasilan studi saya.
10. Tesis ini kupersembahkan untuk istriku tercinta Erly esfahani,SE,MKes dan anakku Sultan Fahriyan khoodi.

Penulis menyadari bahwa penelitian ini masih jauh dari sempurna. Kritik dan saran demi kesempurnaan penelitian ini akan diterima dengan senang hati. Penulis berharap penelitian ini dapat berguna bagi masyarakat serta memberi sumbangan bagi perkembangan ilmu kedokteran.

Semarang, Februari 2007

Penulis

## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL .....	i
LEMBAR PENGESAHAN .....	ii
PERNYATAAN .....	iii
RIWAYAT HIDUP .....	iv
KATA PENGANTAR .....	v
DAFTAR ISI .....	vii
DAFTAR GAMBAR .....	x
DAFTAR TABEL .....	xi
DAFTAR LAMPIRAN .....	xii
ABSTRAK .....	xiii
BAB 1 PENDAHULUAN .....	1
1.1. Latar belakang .....	1
1.2. Perumusan masalah .....	3
1.3. Keaslian Penelitian.....	3
1.4. Tujuan penelitian .....	4
1.5. Manfaat penelitian .....	4
1.2.1.1.1.1.1.1 BAB           2                           TINJAUAN           PUSTAKA	
.....	6
2.1. Tekanan intrakranial (TIK) dan iskemia.....	6

2.2. Tekanan intrakranial (TIK) pada hematoma epidural (EDH).....	8
2.3. Perfusi otak dan iskemia.....	10
2.4. Monitoring iskemia otak.....	12
2.5. GFAP sebagai Monitoring iskemia otak.....	14
<b>BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS .....</b>	<b>24</b>
3.1. Kerangka teori .....	24
3.2. Kerangka konsep .....	25
3.3. Hipotesis penelitian .....	25
<b>BAB 4 METODE PENELITIAN .....</b>	<b>26</b>
4.1. Rancangan penelitian .....	26
4.2. Sampel penelitian .....	26
4.3. Waktu dan lokasi penelitian .....	28
4.4. Variabel penelitian .....	28
4.4.1. Variabel bebas .....	28
4.4.2. Variabel tergantung .....	28
4.4.3. Definisi operasional .....	28
4.5. Sampel dan alat penelitian .....	29
4.5.1 Sampel untuk perlakuan .....	29
4.5.2. Bahan dan alat .....	29
4.6. Pelaksanaan penelitian .....	30
4.7. Alur kerja .....	31
4.8. Analisis data .....	31
<b>BAB 5 HASIL .....</b>	<b>32</b>



5.1. Deskriptif .....	32
5.1.1. Volume Epidural Hematom (EDH).....	32
5.1.2. Titer Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) plasma darah...	33
5.2. Uji normalitas .....	34
5.3 Uji korelasi.....	35
BAB 6 PEMBAHASAN .....	37
BAB 7 SIMPULAN DAN SARAN .....	39
7.1. Simpulan .....	39
7.2. Saran .....	39
DAFTAR PUSTAKA .....	40

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar-1. Epidural Hematoma.....	9
Gambar-2. Neuroglia.....	14
Gambar-3. Astrosit .....	15
Gambar-4. Glial Fibrillary Acidic Protein(GFAP).....	17
Gambar-5. Acidic dan Basic Keratins.....	17
Gambar-6. Vimentin.....	18
Gambar-7. Gambaran bentuk Helix protein dilihat dari atas.....	19
Gambar-8. Gambaran bentuk Helix protein dilihat dari samping.....	20
Gambar-9. Gambaran Coiled-coil dimer.....	20
Gambar-10. Asam Amino Arginin.....	21
Gambar-11. Reaksi sitrulinasi dari asam arginine.....	21
Gambar-12. Asam amino sitrulin.....	22
Gambar-13. Ekspresi GFAP dibandingkan S-100B.....	23
Gambar-14. Ekspresi GFAP astroglia, pengecatan imunohistokimia.....	23
Gambar-15. Grafik <i>Boxplot</i> yang menggambarkan distribusi frekuensi volume hematoma epidural .....	33
Gambar-16. Grafik <i>Boxplot</i> yang menggambarkan distribusi frekuensi titer GFAP plasma darah .....	34

Gambar-17. *Scatter plot* uji korelasi *Pearson* ..... 35

**DAFTAR TABEL**

	Halaman
Tabel-1. Nilai hasil penghitungan <i>volume Epidural Hematom (EDH)</i> .....	32
Tabel-2. Nilai rata-rata hasil penghitungan <i>titer GFAP</i> pada plasma darah.....	33

## **DAFTAR LAMPIRAN**

1. Lampiran Ethical Clearance
2. Lampiran Informed consent
3. Lampiran Hasil SPSS uji normalitas data dan uji korelasi Pearson

## ABSTRAK

### Hubungan antara peningkatan volume hematoma epidural (EDH) dengan peningkatan titer Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) plasma

**Latar belakang :** Cedera kepala tertutup (*Closed Head Injury*) mempunyai insidensi yang masih sangat tinggi. Adanya massa intrakranial menyebabkan terjadinya kenaikan Tekanan intrakranial (TIK). Kenaikan TIK ini dapat mengakibatkan pengurangan suplai darah ke otak yang akan mengakibatkan serangkaian iskemia sehingga akan terjadi kerusakan otak.

Monitoring terjadinya iskemia otak sangat diperlukan, GFAP (=Glial Fibrillary Acidic Protein) merupakan *actual marker* pada kerusakan sel astroglia. Belum didapatkan suatu penelitian tentang hubungan antara jumlah volume hematoma epidural (EDH) dengan GFAP plasma darah

**Tujuan :** Membuktikan adanya hubungan antara peningkatan volume hematoma epidural (EDH) dengan kenaikan titer GFAP plasma darah .

**Metoda :** Penelitian ini merupakan penelitian *observasional klinis* dengan desain *cross sectional*. Dilakukan penelitian pada 14 pasien cedera kepala yang pada hasil pemeriksaan CT-Scan didapatkan lesi berupa hematom epidural (EDH) tanpa kelainan lain. Diukur volume EDH dari CT-Scan, kemudian diambil serum darah vena perifer *cephalica* dan diperiksa titer GFAP dengan metoda ELISA. Analisa statistik dilakukan dengan uji korelasi Pearson antara variabel volume EDH dengan titer GFAP plasma .

**Hasil :** Pada uji korelasi Pearson didapatkan korelasi antara peningkatan volume EDH dengan peningkatan titer GFAP plasma ( $p=0,000$ ), dengan koefisien korelasi 0,992.

**Simpulan :** Ada hubungan positif kuat antara peningkatan volume EDH dengan peningkatan titer GFAP plasma.

**Kata kunci :** GFAP, cedera kepala, EDH.

## ABSTRACT

### **The correlation between epidural hematoma (EDH) volume increase and GFAP's blood plasma concentration increase**

**Background :** High incidence of closed head injury still occurs. Intracranial mass can cause an increase of Intracranial Pressure (ICP). The impact of high ICP is a decrease in cerebral perfusion pressure that causes brain tissue ischaemia. Due to this condition, the evaluation of brain tissue ischaemia is very essential, GFAP (=Glial Fibrillary Acidic Protein) is the most actual marker of astroglia cell damage. There is no study to prove the correlation between the volume of Epidural Hematoma (EDH) and increase of GFAP blood plasma concentration yet.

**Objective :** To prove the correlation between the volume of Epidural Hematoma (EDH) and increase of GFAP blood plasma concentration.

**Material and Method :** The research was done as a clinical observation with a cross-sectional design. Fourteen brain injury patients who were CT's diagnosed EDH without any CT's abnormality, then performed examination about the EDH volume and GFAP's blood plasma concentration with ELISA method. Statistical analysis had been done with Pearson's correlation study.

**Result :** Pearson's correlation study showed a correlation between the increased of EDH volume and GFAP's plasma concentration *with*  $p=0,001$ , and correlation coefficient 0.992.

**Conclusion :** There is a strong positive correlation between the of EDH volume and GFAP's plasma concentration.

**Keyword :** GFAP, brain injury, EDH.

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 LATAR BELAKANG

Cedera kepala tertutup (*Closed Head Injury*) mempunyai insidensi yang masih sangat tinggi, di Amerika pada tahun 2003 didapatkan 570.000 kasus cedera kepala per tahun.<sup>1,2</sup> dan merupakan 40% dari seluruh kematian akibat cedera akut. Di Eropa 91 dari 100.000 penduduk per tahun dirawat di Rumah Sakit (RS) dengan cedera kepala. Di Spanyol pada tahun 1988 terdapat 313 dari 100.000 penduduk. Di China melalui survey *door to door* tahun 1983 didapatkan angka 56 per 100.000 penduduk per tahun. Di Negara-negara berkembang berkisar antara 200-300/100.000 populasi per tahun<sup>2,3,4</sup>. Data dari *Traumatic Coma Data Bank (TCDB)* didapatkan bahwa kematian akibat cedera kepala lebih kurang 17 per 100.000 orang pada pasien yang tidak dirawat di rumah sakit, dan lebih kurang 6 per 100.000 orang pada pasien yang dirawat di rumah sakit<sup>2</sup>. Cedera primer otak berupa *Intracranial Space Occupying Lesion* yaitu hematoma, baik hematoma epidural (EDH) maupun hematoma subdural sekitar 20-40%<sup>1,5,6</sup>.

Adanya massa intrakranial menyebabkan terjadinya kenaikan tekanan intrakranial (TIK)<sup>4,7,8</sup>. Kenaikan TIK ini dapat mengakibatkan pengurangan suplai darah ke otak yang akan mengakibatkan serangkaian iskemia sehingga akan terjadi kerusakan otak<sup>7</sup>.

Monitoring terjadinya iskemia otak sangat diperlukan, sampai saat ini belum ada yang paling tepat, beberapa prosedur monitoring iskemia otak dengan pengukuran TIK dengan menggunakan kateter *intraventriculer* selain mahal, tidak praktis juga invasif. <sup>9</sup> Saat ini berkembang pengukuran iskemia otak dengan *biomarker* plasma darah. Pengukuran salah satu *biomarker* iskemia otak yang terakhir ditemukan adalah *Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP)*. GFAP ini telah diuji dan didapatkan kadar yang lebih tinggi dari konsentrasi plasma *biomarker* yang telah ada yaitu protein S-100 $\beta$ , pada keadaan otak yang mengalami iskemia <sup>10</sup>.

Hasil penelitian yang dilakukan oleh *Linda E Pelinka* pada pasien cedera kepala baik lesi fokal maupun difus dari pemeriksaan CT Scan, menjelaskan bahwa GFAP merupakan *actual marker* pada kerusakan sel astroglia, sedangkan protein S-100 $\beta$  hanya menunjukkan proses aktivasi kerusakan sel. Pada serum darah manusia konsentrasi normal GFAP tidak melebihi 0,033 $\mu$ g/L. Kesimpulan penelitian ini menyatakan bahwa GFAP tidak hanya merupakan serum *marker* spesifik otak, tetapi juga dapat menggambarkan beratnya cedera pada otak <sup>11</sup>.

Kenaikan jumlah volume hematoma epidural dapat meningkatkan TIK <sup>7</sup>. Peningkatan TIK ini dapat mengakibatkan kerusakan otak. Belum didapatkan suatu penelitian tentang hubungan antara peningkatan volume hematoma epidural (EDH) dengan peningkatan kadar GFAP plasma .



## 1.2. PERUMUSAN MASALAH

Dari latar belakang yang telah kami kemukakan maka dapat diambil suatu perumusan masalah yaitu :

- Apakah peningkatan volume hematoma epidural (EDH) berhubungan dengan peningkatan kadar Glial fibrillary Acidic Protein (GFAP) plasma?

## 1.3. KEASLIAN PENELITIAN

Penelitian pada hewan coba yang dilakukan oleh *Marianna Muranyi*, pada tikus yang menderita diabetes dilihat pada sel-sel neuron yang mengalami kematian, dilakukan pengecatan imunohistokimia, ternyata jaringan otak pada tikus yang menderita diabetes banyak neuron yang mengalami iskemia, dan ekspresi GFAP-nya positif dengan pengecatan imunohistokimia<sup>12</sup>.

Penelitian lain pada hewan coba juga dilakukan oleh *Katherine H dkk.* Penelitian dilakukan pada anak kambing yang dilakukan pengikatan pada arteri karotisnya selama 30 menit dan 48 menit, diperiksa GFAP pada substansia alba, dan hasil pemeriksaannya dengan menggunakan *immunofluorescence* ternyata bahwa astrosit substansia alba sangat reaktif menghasilkan GFAP pada keadaan iskemia<sup>13</sup>.

Penelitian klinis dilakukan oleh *Manfred Herrmann dkk*, yang meneliti pelepasan protein spesifik jaringan glia pada penderita stroke akut. Penelitian tersebut membandingkan antara konsentrasi serum darah protein spesifik S-100 $\beta$  dengan GFAP pada penderita stroke, dan menganalisa hubungan antara luasnya iskemia pada stroke dengan ekspresi protein spesifik S-100 $\beta$  dan GFAP. Hasil

yang didapatkan bahwa GFAP lebih sensitif sebagai *marker* untuk mengetahui tingkat kerusakan otak, dan terdapat hubungan antara luas kerusakan otak dengan ekspresi GFAP<sup>14</sup>.

Linda E Pelinka, PhD dari *Department of Anesthesiology & Critical Care Medicine Lorens Boehler Trauma Center Vienna Austria*, meneliti tentang kegunaan serum *marker* pada semua penderita cedera otak karena trauma baik lesi fokal maupun difus dari CT-Scan. Hasil penelitiannya yaitu bahwa GFAP merupakan *actual marker* pada kerusakan sel, sedangkan protein S-100 $\beta$  hanya menunjukkan proses aktivasi kerusakan sel. Konsentrasi GFAP serum darah pada manusia normal yang didapatkan yaitu tidak melebihi 0,033 $\mu$ g/L. Penelitian ini juga menyimpulkan bahwa GFAP tidak hanya serum *marker* spesifik otak, tetapi juga dapat menggambarkan beratnya cedera pada otak<sup>11</sup>.

#### **1.4. TUJUAN PENELITIAN**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara peningkatan volume hematoma epidural (EDH) dengan peningkatan titer GFAP plasma .

#### **1.5. MANFAAT PENELITIAN**

- Bila sudah diketahui hubungan antara peningkatan volume hematoma epidural (EDH) dengan peningkatan titer GFAP plasma darah akan membuktikan bahwa GFAP bisa menjadi prediktor untuk value volume EDH.
- Dengan GFAP sebagai prediktor untuk value volume EDH bisa menjadi landasan bagi penelitian selanjutnya dalam hal prognosis pasien-pasien cedera kepala dilihat dari titer GFAP.

- Dengan GFAP sebagai prediktor untuk value volume EDH bisa menjadi landasan bagi penelitian selanjutnya dalam menilai kemajuan klinis penderita dilihat dari tingkat kesadaran pasien-pasien cedera kepala dihubungkan dengan perubahan titer GFAP.

## **BAB 2**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Hematoma epidural (EDH)**

##### **2.1.1. Definisi**

Hematoma epidural (EDH) merupakan kumpulan darah di antara dura mater dan tabula interna karena trauma (Gambar-1). Pada penderita traumatik hematoma epidural, 85-96% disertai fraktur pada lokasi yang sama. Perdarahan berasal dari pembuluh darah -pembuluh darah di dekat lokasi fraktur.<sup>15</sup>

##### **2.1.2. Lokasi**

Sebagian besar hematoma epidural (EDH) (70-80%) berlokasi di daerah temporoparietal, di mana bila biasanya terjadi fraktur *calvaria* yang berakibat robeknya arteri meningeal media atau cabang-cabangnya, sedangkan 10% EDH berlokasi di frontal maupun oksipital. Volume EDH biasanya stabil, mencapai volume maksimum hanya beberapa menit setelah trauma, tetapi pada 9% penderita ditemukan progresifitas perdarahan sampai 24 jam pertama<sup>8,15,16</sup>

##### **2.1.3. Diagnosis**

CT-Scan adalah pemeriksaan akurat untuk pemeriksaan hematoma epidural. CT-Scan dapat menentukan lokasi dan adanya lesi lain, mengukur volume, dan efek desak massa. Kelainan lain seperti hematoma subdural, perdarahan intraserebral, perdarahan intraventrikel, hydrocephalus, edema serebri, dan tumor, yang dapat mengakibatkan peningkatan TIK juga dapat dilihat dari

CT-Scan. <sup>17,18,19,20,21</sup> Gambaran EDH pada CT adalah lesi *hiperdens* bentuk *lentikuler bikonveks* <sup>15</sup>.



Gambar-1. Epidural Hematom . <sup>15</sup>

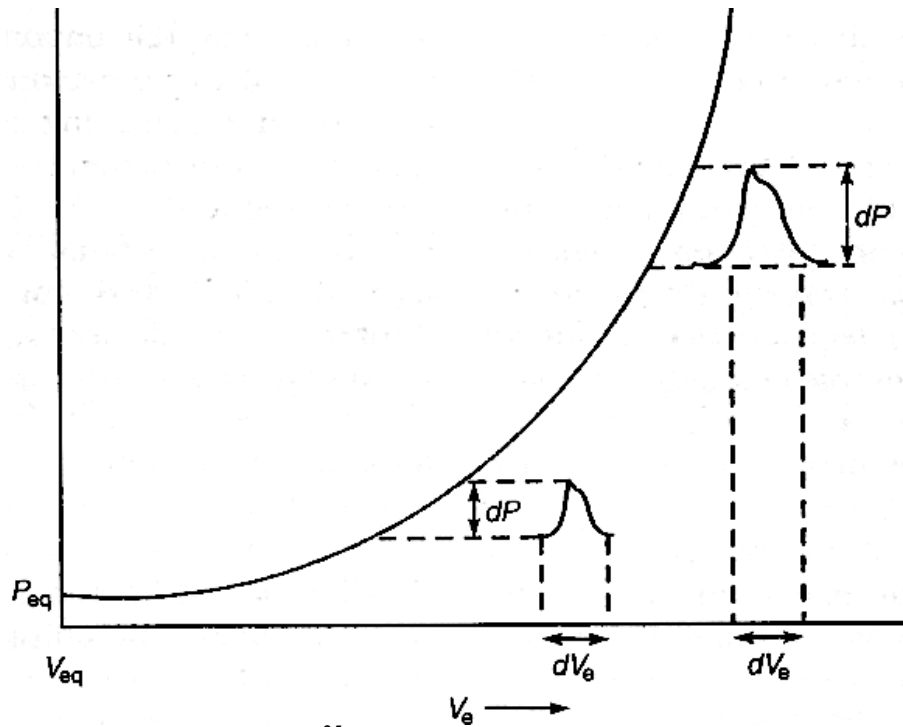
#### **2.1.4. Akibat hematoma epidural**

##### **2.1.4.1. Terhadap TIK**

Iskemia serebral adalah penurunan aliran darah ke otak (*CBF= Cerebral Blood Flow*) <sup>22</sup>. Autopsi pada pasien cedera kepala berat yang akhirnya meninggal didapatkan 80 % mengalami iskemia otak. . <sup>23</sup> Penyebab iskemia bisa oklusi vaskuler, hipotensi dan pengaruh tekanan intrakranial. <sup>22</sup> Tekanan intrakranial (TIK) adalah tekanan yang timbul karena adanya volume massa otak, cairan *cerebrospinal* (LCS), dan darah yang mensuplai otak dalam suatu ruang intrakranial yang tertutup. Kenaikan TIK ini bisa disebabkan oleh perdarahan intrakranial (hematoma epidural, hematoma subdural, kontusio otak, perdarahan sub araknoid, hematoma intraserebral, hematoma intraventrikel), edema otak, tumor otak, dan hidrosefalus yang bisa diperiksa dengan pemeriksaan

CT Scan cranoserebral. <sup>7,24,25</sup> TIK dapat diukur dengan satuan cmH<sub>2</sub>O atau mmHg, dan memiliki nilai normal kurang dari 20mmHg pada dewasa <sup>7,8,25</sup>, dan 5-20 mmHg pada anak-anak <sup>7,25</sup>. Cedera yang terjadi pada otak dapat merupakan cedera primer yang diikuti oleh iskemia otak yang merupakan cedera sekunder. Pada bangsal *Intensive Care Unit (ICU)* sering dijumpai TIK yang meningkat setelah terjadinya trauma kepala, yang diikuti iskemia otak karena menurunnya perfusi otak. <sup>25,26</sup>

Sesuai Doktrin '*Monroe-Kelly*'(gambar-2), kompartemen intrakranial pada orang dewasa adalah *incompressible* sehingga volume intrakranialnya tetap. Hal ini mengakibatkan suatu keadaan *ekuilibrium*, di mana bila terjadi kenaikan tekanan/volume salah satu komponen (seperti darah, LCS, dan jaringan otak), akan terjadi kompensasi penurunan volume komponen lain. Seperti diketahui bahwa parenkim otak merupakan sub komponen terbesar dengan berat 1100-1200 gram, kemudian vaskuler dengan volume 150 ml dan LCS yang memiliki volume 150 ml. Parenkim otak bisa menyebabkan tekanan intrakranial meningkat karena mengalami edema. Edema serebri dibagi 3 type yaitu *type 1*, vasogenik pada kasus trauma,tumor dan abses, *type 2*, sitotoksik akibat hipoksia yang mengakibatkan gangguan *Na-K ATP ase* terganggu, *type 3*,interstitial karena transudasi cairan LCS ke ruang interstitial. Pemeriksaan CT Scan pada edema serebri didapatkan *sulcus dan gyrus* yang menghilang. <sup>25,26,27</sup>



Gambar-2. Doktrin *Monroe-Kelly*<sup>25</sup>

Dengan adanya komponen darah dan LCS yang meskipun jumlah volume keduanya hanya sekitar 200-300 ml, namun karena memiliki kemampuan fluktuasi yang cukup besar dibandingkan parenkim otak, maka peranan kedua komponen tersebut dalam menjaga tekanan intra kranial sangat penting.<sup>26,28,29</sup> *Compliance* adalah ukuran yang dikaitkan kemampuan ruang intrakranial untuk mengembang dan diterjemahkan sebagai perubahan volume intrakranial ( $dV$ ) dibagi tekanan intra kranial ( $dP$ ). Bila tekanan intra kranial atau volume salah satu komponen bertambah, maka berarti *compliance* menurun. Sistem *compliance* dibagi menjadi 2, yaitu *physical compliance* dan *physiological compliance*. *Physical compliance* digambarkan sebagai perluasan dari duramater spinal dan

pembesaran tulang tengkorak. *Physiological compliance* berhubungan dengan perubahan serebrovaskuler khususnya resistensi sistem vena.<sup>25,27</sup>

Salah satu aspek yang berhubungan langsung dengan *outcome* yang jelek dan keadaan yang paling merugikan pada cedera otak atau keadaan lain adalah kenaikan TIK<sup>30,31</sup>. TIK tidak boleh lebih dari 40 mmHg pada dewasa, karena akan menyebabkan ancaman bahaya yang serius<sup>2</sup>. Pada penelitian lain, kenaikan TIK lebih dari 35 mmHg berkaitan dengan kerusakan otak dan mortalitas<sup>16,24</sup>. Kadangkala TIK antara 25 dan 30 mmHg biasanya fatal bila dibiarkan berkepanjangan, kecuali pada anak, di mana masih mempunyai toleransi pada peningkatan TIK dalam waktu yang lama<sup>3</sup>. Peningkatan TIK yang cukup tinggi dan sangat merusak otak paling sering terjadi pada hematoma intrakranial dan edema otak akibat trauma. Hal ini mempunyai kontribusi yang besar terhadap terjadinya penurunan suplai darah ke otak yang akan diikuti oleh iskemia otak<sup>7</sup>.

#### **2.1.4.2. Terhadap perfusi otak**

Tekanan perfusi otak sangat berhubungan erat dengan iskemia otak. Tekanan perfusi otak (*CPP=Cerebral Perfusion Pressure*) minimal pada keadaan normal tidak boleh kurang dari 50 mmHg, ada juga yang menyebutkan tidak boleh kurang dari 60 mmHg<sup>2,32</sup>. Pada jaringan otak yang mengalami trauma, sangat sensitif pada keadaan hipoksia moderat yaitu  $CPP < 90$  mmHg<sup>2,33</sup>.

Seperti diketahui bahwa tekanan perfusi otak (CPP) itu didapatkan dari tekanan arteri rata-rata (*MAP=Mean Arterial Pressure*) dikurangi tekanan intrakranial/TIK (*ICP=Intra Cranial Pressure*)

$$CPP = MAP - ICP.$$



Dalam keadaan perdarahan intracranial misalnya hematoma epidural, bila diperkirakan ICP naik sampai 35 mmHg, maka untuk mempertahankan mempertahankan CPP minimal 60 mmHg, diperlukan MAP minimal  $60 + 35 = 95$  mmHg.<sup>7,8,32</sup>

Otak memiliki kemampuan merubah CPP secara autoregulasi ,untuk menurunkan tekanan , pembuluh darah arteriol akan melebar sedangkan untuk menaikkan tekanan pembuluh darah akan menyempit. Pada saat pembuluh darah menyempit akan menghasilkan tekanan perfusi 150 mmHg, sedangkan pada saat melebar akan menghasilkan tekanan perfusi 60 mmHg. Pada saat tekanan perfusi di luar 50-150 mmHg kemampuan pembuluh darah untuk autoregulasi hilang dan tekanan perfusi otak hanya dipengaruhi tekanan darah saja, situasi ini disebut *pressure-passive flow*. Faktor lain yang menyebabkan autoregulasi hilang yaitu kandungan gas darah. PaO<sub>2</sub> dan PaCO<sub>2</sub> mempengaruhi pelebaran dan penyempitan pembuluh darah , dengan cara peningkatan PaCO<sub>2</sub> bisa melebarkan pembuluh darah 3,5 kali normal, sehingga bisa menurunkan CPP, sementara PaO<sub>2</sub> meningkat bisa menyempitkan pembuluh darah sehingga menaikkan CPP. Secara laboratoris nilai homeostasis analisa gas darah untuk menjaga perfusi otak adalah PaO<sub>2</sub> sekitar 90-100 mmHg dan PaCO<sub>2</sub> 30-35 mmHg<sup>8,32,33</sup>.

Selain CPP faktor lain yang mempengaruhi oksigenasi jaringan otak adalah tekanan parsial jaringan otak atau PtiO<sub>2</sub> (*Brain Tissue Oxygen Perfusion*) . PtiO<sub>2</sub> diperiksa dengan cara memasukkan kateter ke dalam jaringan sehat otak sedalam 22-27 mm bawah duramater biasanya di lobus frontal. Keadaan iskemia otak yang diperiksa melalui PtiO<sub>2</sub> (*Brain Tissue Oxygen Perfusion*) dengan probe

pada jaringan otak dipengaruhi oleh PO<sub>2</sub> darah, jumlah eritrosit, Hb, dan *metabolic rate* yang dipengaruhi suhu tubuh. PtiO<sub>2</sub> tidak menunjukkan iskemia bila PO<sub>2</sub> sekitar 100 mmHg, Hematokrit lebih dari 30%, dan suhu tubuh 36° - 38°C<sup>32</sup>. Nilai normal Hb laki-laki dewasa 12.1–16.6gr%, perempuan dewasa 12.1–15.1gr%. Jumlah eritrosit laki-laki dewasa 4.2–5.6juta/mm<sup>3</sup>, perempuan dewasa 4.1–5.1juta/mm<sup>3</sup><sup>23,32,33</sup>.

#### **2.1.5. Monitoring iskemia otak**

Di Amerika, tiap tahun dari 500.000 kejadian cedera kepala 50.000 meninggal akibat cederanya. Penyebab utamanya adalah adanya iskemia cerebral yang mengikuti cedera kepala beberapa jam setelah trauma, yang sering disebut sebagai cedera kepala sekunder. Seharusnya cedera kepala sekunder bisa dicegah apabila reaksi-reaksi metabolik dan hemodinamik bisa dikenali sejak awal.<sup>23,26</sup> Selama ini ada 2 macam proses trauma sekunder yang bisa dimonitor dan diantisipasi yaitu hipertensi intrakranial dan iskemia cerebral. Dalam prakteknya selama ini tekanan intra kranial (ICP) dan tekanan perfusi cerebral (CPP) menjadi standar dalam pengawasan ketat pasien-pasien cedera kepala. Sebagai tambahan parameter sistemik biasanya diperiksa seperti ECG, *heart rate*, tekanan darah, suhu, masukan dan keluaran cairan tubuh.<sup>25,26</sup>

Pengukuran tekanan intrakranial yang menjadi “*gold standard*” adalah dari *Camino* dengan menggunakan sebuah kateter intra ventrikel dan *external transducer*. Akan tetapi prosedur ini selain invasif, mahal juga harus menghindari tekanan intrakranial lebih dari 25 mm Hg.<sup>26,33</sup>

Monitoring iskemia cerebral yang ideal belum ditemukan sampai saat ini. Monitoring iskemia yang paling sederhana adalah menghitung tekanan perfusi cerebral (CPP) dengan mengurangi faktor MAP dengan ICP. Iskemia terjadi bila  $CPP < 60$  mmHg. Akan tetapi teknik ini juga sangat rumit dan tidak efisien. Teknik yang lain *laser doppler method* yang secara komersial sudah tersedia memiliki kelemahan prosedur ini terbatas pada sebagian kecil cerebral dan tidak mewakili keadaan seluruh otak. *Trans cranial cerebral oxymetri* mengukur saturasi oksigen serebral dihubungkan dengan CPP, dimana nilai  $>75$  menunjukkan CPP yang adekuat sedangkan nilai  $< 55$  menunjukkan CPP yang tidak adekuat. Semua pemeriksaan di atas selain mahal, akurasi meragukan, juga menimbulkan trauma fisik pada penderita.<sup>33</sup>

Saat ini penyelidikan *marker* lain yang tidak invasif dan akurasi tinggi lebih berkembang pada pemeriksaan plasma darah yaitu *neuron spesific enolase(NSE)*, protein S-100 B, dan GFAP. NSE ditemukan di sitoplasma neuron, platelet, eritrosit juga tumor melanoma dan neuroblastoma. NSE ini meningkat selain trauma pada kepala juga meningkat pada trauma femur, syok hemoragik, ruptur hepar, usus dan ginjal. Protein S-100 B ditemukan di astrosit, sel Schwan, jaringan adiposa, kondrosit, dan sel melanoma. Pada trauma femur titer S-100 B juga meningkat selain cedera kepala. GFAP adalah satu satunya *marker* plasma yang hanya meningkat pada cedera kepala dan tidak meningkat pada cedera di tempat lain dikarenakan GFAP hanya ditemukan di astrosit susunan saraf pusat (SSP).<sup>34</sup>

### 2.1.6. Prognosis

Prognosis hematoma epidural ini sangat baik bila ditangani dengan segera<sup>10,29,30</sup>. *Lucid Interval* ditemukan pada 20-50% pasien dengan EDH. Hal ini berarti bahwa kondisi otak sebelumnya adalah baik dan bila terjadi EDH berlanjut akan mengakibatkan peningkatan TIK, penurunan kesadaran, kerusakan otak menetap sampai herniasi otak.<sup>15</sup>

Penelitian prospektif yang dilakukan Servadei dkk, pada 158 pasien hematoma epidural dengan GCS 14-15 yang dianalisa dengan *Mancova* bahwa koovariat tebal dan midline shift merupakan faktor yang sangat bermakna dihubungkan dengan timbulnya indikasi untuk tindakan operasi yaitu penurunan kesadaran atau pusing yang menetap, tetapi lokasi dan adanya kelainan lain tidak mencapai nilai yang signifikan<sup>30</sup>.

Pada kasus tekanan intrakranial yang meningkat yang disebabkan oleh hematoma epidural besarnya volume sangat mempengaruhi *outcome* dari pasien-pasien hematoma epidural setelah dilakukan evakuasi hematom. Volume hematom  $56 \pm 30$  mL mempunyai *outcome* yang baik, tetapi pada volume  $77 \pm 63$  mL, *outcomenya* tidak memuaskan<sup>23</sup>. Dari *Brain Trauma Foundation New York* mengeluarkan *guideline* yang menggolongkan volume hematoma epidural dalam dua kategori yaitu *Low Volume Lession* yaitu kurang dari 25 mL, dan *High Volume Lession* yaitu lebih dari 50 mL<sup>24</sup>.

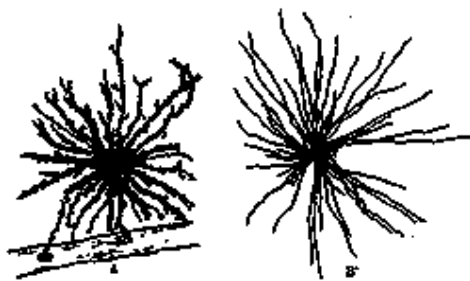
Pada suatu penelitian oleh Lobato dkk pada 54 pasien hematoma epidural yang mengalami koma. 67 % subyek penelitian tekanan intrakranial meningkat > 15 mm Hg dan sisanya meningkat > 35 mmHg, semuanya dilakukan operasi

evakuasi hematoma, kemudian dibandingkan outcome 6 bulan sejak trauma. Ditemukan bahwa kenaikan  $> 35$  mmHg mempunyai korelasi yang kuat terhadap mortalitas<sup>16</sup>.

## 2.2. GFAP (Glial Fibrillary Acidic Protein)

### 2.2.1. Sel Glia otak

Membicarakan GFAP tidak bisa dilepaskan dari sel-sel Glia otak karena GFAP adalah salah satu penyusun astrosit yang merupakan salah satu sel Glia. Sel-sel Glia atau yang umumnya disebut neuroglia adalah sel-sel non neuronal yang mempunyai fungsi utama sebagai sel pendukung neuron, fungsi lain adalah mengatur suasana internal dari otak, khususnya cairan di sekitar neuron dan *synap-synap*-nya, serta menyediakan kecukupan nutrisi sel-sel saraf (Gambar-3). Sel-sel glia juga mempunyai peran dalam pertumbuhan neuron sebagai *guiding* dari migrasinya pada awal pertumbuhan, dan memproduksi molekul-molekul yang memodifikasi pertumbuhan axon dan dendrit<sup>35</sup>.



Gambar-3. Neuroglia<sup>35</sup>

**Tipe-tipe dari sel glia adalah :**

**2.2.1.1. Microglia**

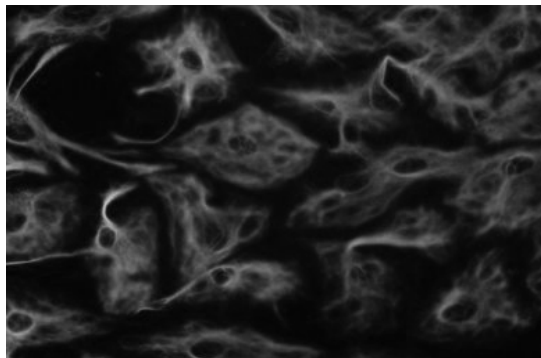
Mempunyai kemampuan spesialisasi sebagai fagosit yang akan memproteksi neuron pada SSP. Sel ini relatif kecil dibandingkan sel-sel Macroglia, dan hanya merupakan 35% dari total sel glia dalam SSP. Sel ini ikut bergerak dengan otak, dan mengalami multiplikasi bila otak mengalami cedera.

**2.2.1.2. Macroglia**

Pada SSP :

a. Astrosit atau Astroglia

Merupakan sel glia terbanyak dalam SSP (Gambar-4). Sel ini memfiksir neuron pada suplai darahnya, meregulasi lingkungan kimia eksternal neuron dengan mengeliminasi ion-ion yang berlebih, seperti kalium, dan mendaur ulang pelepasan neurotransmitter pada synap selama aktifitas transmisi pada synap. Teori terbaru menyatakan bahwa astroglia merupakan bahan utama pada jaringan *Blood Brain Barrier*.



**Gambar-4. Astrosit, dapat dilihat dengan kultur, karena sel tersebut mengekspresikan GFAP.**<sup>36</sup>

Signal antar astroglia ditransmisikan dengan kalsium. *Gap junction* ( atau biasa dikenal dengan synap elektrik) antar astrosit dilakukan oleh molekul *messenger Inositol Triphosphat (IP<sub>3</sub>)*. Astrosit dibagi menjadi 2 yaitu Astrosit protoplasmik di mana cabang-cabang prosesusnya pendek, tebal, dan bercabang banyak, letaknya di substansia grisea. Yang kedua Astrosit Fibrous yang mempunyai prosesus panjang, tipis, dan sedikit bercabang

b. Oligodendroglia

c. Sel-sel Ependym

d. *Radial glia*

Pada Susunan saraf tepi :

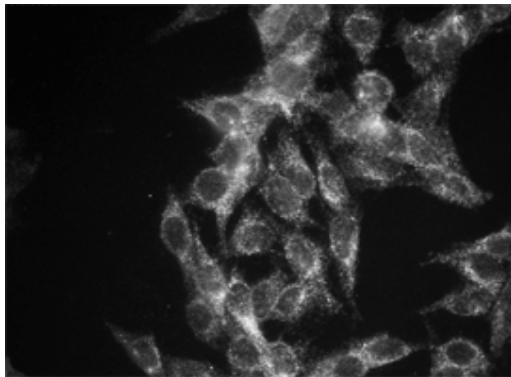
a. Schwan cell

b. Satellite cell<sup>36</sup>.

### **2.2.2. GFAP sebagai monitoring iskemia otak**

Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) (Gambar-5), merupakan anggota dari protein sitoskeletal (*Cytoskeletal Protein Family*), merupakan filamen utama pada astrosit matur di Susunan Saraf Pusat (SSP) dengan panjang filamen 8-9 nM. GFAP merupakan molekul monomerik dengan berat molekul sekitar 40 – 53 kiloDalton (kDa). GFAP memberi kekuatan dan bentuk sel pada astrosit. GFAP merupakan protein yang sangat spesifik untuk otak (*Highly Brain Specific Protein*) yang tidak dihasilkan sel lain di luar SSP<sup>11</sup>. Nilai normal GFAP pada individu normal adalah < 0,033 µg/L<sup>37</sup>.

Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) merupakan protein utama yang berperan di dalam sitoskeleton Astrofit. Protein tipe ke-3 dari *Intermediate Filament (IF)* ini ditemukan spesifik di Astrofit pada SSP<sup>11,36</sup>



**Gambar-5.** Glial fibrillary acidic protein (GFAP), protein spesifik yang diekspresikan sel glia, dilakukan pengecatan imunositokimia dengan *fluorophore*.<sup>37</sup>

Di tubuh sendiri dikenal beberapa Intermediate Filament (IF) yaitu ada 5 tipe<sup>38,39</sup> yaitu :

Tipe 1 dan 2 : *Acidic* dan *Basic Keratins*.

*Acidic* dan *Basic keratins* saling berikatan membentuk *acidic-basic heterodimer* dan berkaitan dengan pembentukan filamen keratin. Terdapat banyak isoform dari IF yaitu *Epithelial Keratins (20 isoform)* pada sel epitel dan *Trichotic Keratins (13 isoform)*, IF ini terdapat pada rambut, kuku. (Gambar-6).



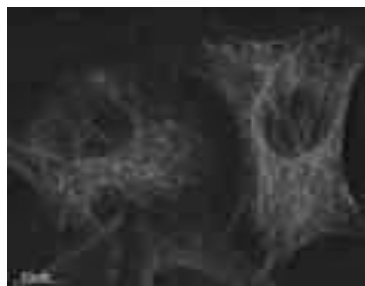


Gambar-6. *Acidic dan Basic Keratins*<sup>38</sup>

Tipe 3 : membentuk *homo* atau *heteropolymeric proteins*.

Adapun yang termasuk tipe – 3 ini adalah :

- **GFAP** ditemukan pada Astrosit
- **Desmin**, merupakan komponen struktur sarkomer pada sel-sel otot
- **Peripherin**, ditemukan pada neuron perifer
- **Vimentin**, terdapat pada hampir semua protein IF, seperti astrosit, fibroblas, leukosit, sel-sel endotel pembuluh darah. IF ini memperkuat membran seluler dan menjaga agar organel-organel sel tetap pada tempatnya di sitoplasma (Gambar-7)<sup>40</sup>.



Gambar-7. *Vimentin*<sup>40</sup>

Tipe 4 adalah :

*Nestin,  $\alpha$ -internexin, Synemin, syncoilin,* dan *neurofilaments*, yang banyak ditemukan dalam konsentrasi tinggi pada *axon-axon neuron vertebra*.

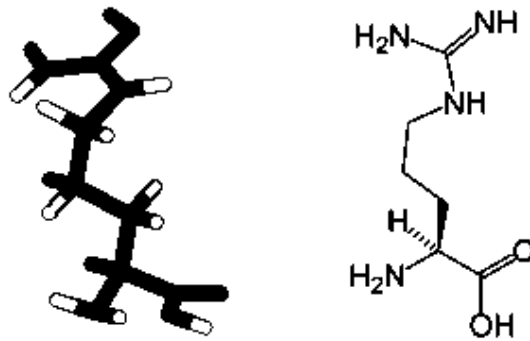
Tipe 5 adalah :

*Nuclear Lamins*, Protein ini terlokalisir pada 2 tempat yaitu *nuclear compartment*, dan *nuclear lamina* – merupakan lapisan struktur protein pada permukaan dalam nukleus.

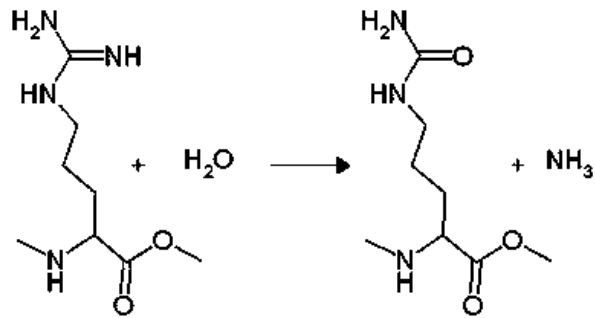
Iskemia otak adalah suatu kondisi dimana otak atau sebagian dari otak tidak mendapatkan cukup oksigen dan nutrisi, sehingga terjadi disfungsi sel dan kematian.<sup>22</sup> Astrosit adalah sel yang paling awal dan paling responsif ketika terjadi iskemia otak. Kekurangan aliran darah menyebabkan gangguan fungsi pompa ion astrosit dan mengganggu homeostasis yang ditandai dengan kenaikan  $\text{Ca}^{2+}$  intrasel dan  $\text{K}^{+}$  ekstrasel. Gangguan homeostasis ion ini menyebabkan aliran pasif air ke dalam astrosit menyebabkan edema vasogenik. Glikogen adalah sumber energi utama di otak dan tersimpan dominan di astrosit sehingga adanya gangguan fungsi sel diatas menyebabkan iskemia sel otak semakin berat. Selain proses hipertrofi sel terjadi pengeluaran GFAP dan vimentin pada saat iskemia otak. Proses ini disebut astrogliosis . Vimentin sendiri normalnya adalah IF astrosit imatur tapi akan dibentuk pada saat astrogliosis. Selain neurotrauma penyebab astrogliosis bisa juga disebabkan oleh tumor misalnya glioma.<sup>11,14</sup>

Seperti diketahui sebelumnya bahwa penyusun *Blood Brain Barrier*(BBB) adalah astrosit, maka kerusakan pada astrosit akan menyebabkan GFAP lebih mudah beredar di dalam darah. Pada saat di dalam darah ini GFAP akan mengalami proses yang disebut sitrulinasi. GFAP mengandung 2 arginin dan 1 *aromatic residue*. Pada saat astrogliosis arginin ini akan mengalami sitrulinasi yang membutuhkan air dan enzim *Peptidylarginine deaminases (PADs)*. Proses sitrulinasi merupakan post-translasional dari asam amino *arginin* (Gambar-10) pada protein GFAP menjadi asam amino sitrulin. Perubahan asam amino arginine (gambar 9) menjadi sitruline (gambar 11) ini memiliki konsekwensi perubahan pada struktur dan fungsi protein. <sup>14,41</sup>

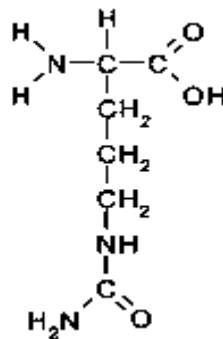
Arginine mempunyai muatan positif pada pH normal, sedangkan sitruline tidak bermuatan. Hal ini akan meningkatkan ke-hidrofobitasan protein, sehingga protein akan lebih terbuka dan mudah berikatan dengan molekul lain di dalam darah. Dalam keadaan normal protein yang mengandung residu sitruline adalah *Mitotic Binding Proteins (MBP)*, *fillargin*, beberapa protein histon, sementara *fibrin* dan *vimentin* akan mengalami sitrulinasi hanya selama kematian sel. Reaksi arginine menjadi sitruline di mana salah satu terminal atom nitrogen dari arginine di gantikan dengan atom oksigen yang akan menghasilkan sitruline dan produk sampingan berupa amonia (NH<sub>3</sub>)<sup>41,42</sup>.



Gambar-8. Asam amino Arginine<sup>39</sup>



Gambar-9. Reaksi sitrulinasi dari asam amino arginine<sup>41</sup>

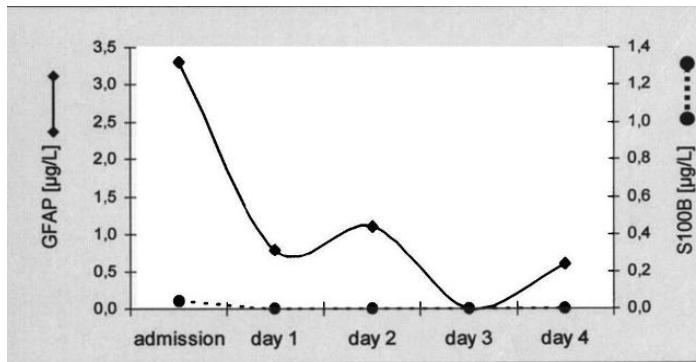


Gambar-10. Asam amino Sitruline<sup>41</sup>

GFAP hanya ditemukan di sitoskeleton astrosit dan titer nya akan meningkat pada saat astrosit mengalami astrogliosis. Hal ini dibuktikan oleh beberapa penelitian yang menunjukkan bahwa GFAP akan diekspresikan ke dalam plasma darah segera setelah terjadi cedera otak, dan GFAP tidak akan diekspresikan pada pasien dengan trauma lain tanpa adanya cedera otak <sup>11,43</sup>. Pada SSP yang mengalami cedera, astrosit akan mengalami respon reaksi yang disebut *astroglyosis*. Astrogliosis ini ditandai dengan ekspresi GFAP yang cepat dan banyak oleh sel astrosit <sup>43,44</sup>

Pada sebuah penelitian perbandingan antara *biomarker* otak protein S-100 $\beta$  dengan GFAP, ditemukan bahwa konsentrasi ekspresi GFAP plasma darah pada pasien yang mengalami iskemia otak adalah 28 kali nilai normal dan untuk protein S-100 $\beta$  hanya sekitar 18 kali nilai normal <sup>9</sup>. Besarnya titer GFAP pada plasma/serum darah mempunyai korelasi dengan luasnya kerusakan otak. Kenaikan kadar GFAP yang signifikan terjadi 2 jam setelah terjadinya iskemia <sup>11</sup> dan masih berlanjut sampai 4 hari (Gambar-11) <sup>11,45</sup>.

GFAP ini spesifik dihasilkan oleh astrosit pada saat proses astrogliosis. Hal ini sangat berbeda dengan protein S100 $\beta$  yang dihasilkan oleh berbagai jaringan <sup>44,45,46</sup>.



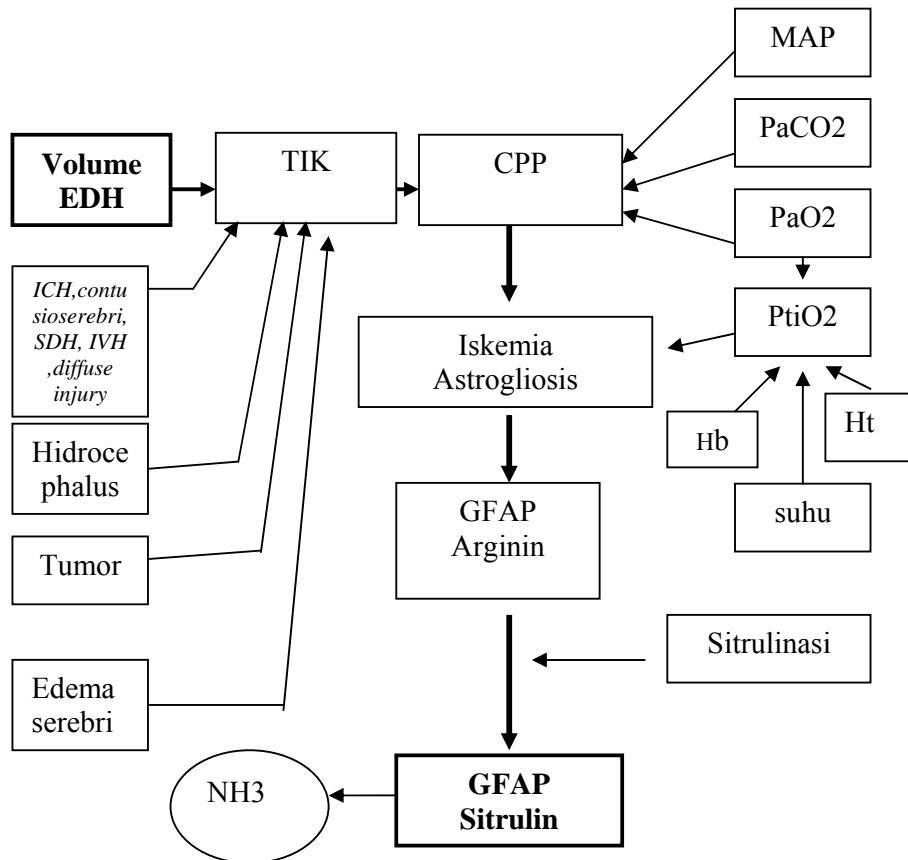
Gambar-11. Ekspresi GFAP dibandingkan S-100B.<sup>14</sup>

Kenaikan ekspresi GFAP ini diduga berhubungan dengan penurunan aktivitas *glutamine synthase* intraseluler. Martinez dkk, menemukan bahwa pada tikus setelah hari ke tujuh pasca trauma, hanya dijumpai sedikit titer GFAP pada plasma, hal ini diduga karena adanya inhibisi polimerasi GFAP oleh protein S-100 $\beta$ <sup>11,30,41,43</sup>. Hal inilah yang diinterpretasikan sebagai mekanisme *adaptive respons* dari astrosit terhadap iskemia<sup>10,11,45</sup>

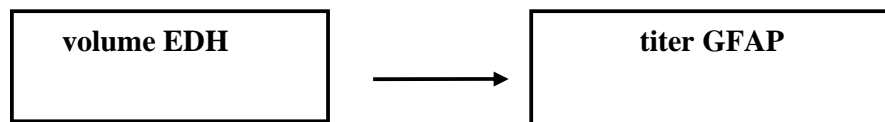
## BAB 3

### KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS

#### 3.1. Kerangka teori



### 3.2. Kerangka Konsep



### 3.3. Hipotesis Penelitian

Peningkatan volume hematoma epidural (EDH) berhubungan dengan peningkatan titer GFAP plasma darah.



## **BAB 4**

### **METODE PENELITIAN**

#### **4.1. Rancangan penelitian :**

Penelitian ini merupakan penelitian *observasional klinis* dengan desain *cross sectional*.

#### **4.2. Sampel penelitian**

Penderita cedera kepala dengan lesi intrakranial berupa hematoma epidural yang dikelola di bagian bedah saraf Rumah Sakit dr. Kariadi Semarang.

Kriteria Inklusi:

- a. Penderita Cedera Kepala dengan lesi intrakranial berupa hematoma epidural (EDH) tanpa ada edema serebri dan SOL lain baik tumor ataupun perdarahan non EDH dibuktikan dengan CT Scan
- b. Penderita sadar, atau tidak sadar tetapi ada riwayat Lucid Interval
- c. Umur penderita dewasa (umur 14-50 tahun)
- d. Penderita langsung datang dari tempat kejadian dan belum mendapat terapi.
- e. Waktu kejadian terjadinya lucid sampai tiba di RS tidak lebih dari 12 jam.
- f. Suhu rektal 36°C - 38°C

Kriteria Eksklusi:

- a. MAP < 95 mmHg saat diperiksa

- b. PaCO<sub>2</sub> arteri < 35 mmHg saat diperiksa
- c. PaO<sub>2</sub> arteri > 90 mmHg saat diperiksa
- d. Nilai Hb < 12,1 gr% saat diperiksa
- e. Hematokrit < 30% atau jumlah eritrosit < 4,1 juta/mm<sup>3</sup>

Besar sampel menurut WHO dengan *One- Sample Situation* minimal <sup>47</sup>:

$$n = \frac{Z_{1-\alpha}^2 P(1-P)}{d^2}$$

Z<sub>1-α</sub> dengan *Confident Interval* 95% = 1,96

d = tingkat ketepatan absolut = 0,25

P = 0,35

sehingga pada tabel *Sample size for confidence level 95%* didapatkan jumlah n adalah 14 sampel.

#### **4.3. Waktu dan lokasi penelitian**

Penelitian dan pengumpulan data dilakukan sejak *Ethical Clearance* disetujui sampai sampel penelitian tercukupi (13 Desember 2006 – 13 Februari 2007). Sampel didapatkan dari penderita yang datang ke Instalasi rawat darurat RS dr. Kariadi Semarang. Proses pembuatan sediaan plasma darah dilakukan di laboratorium Patologi Klinik RS. Dr. Kariadi Semarang, sedangkan pemeriksaan ELISA pada sampel GFAP dari plasma darah dilakukan di Laboratorium Bioteknologi Fak. Kedokteran UNDIP.

#### **4.4. Variabel penelitian**

##### 4.4.1. Variabel bebas

Sebagai variabel bebas adalah volume epidural hematoma berdasarkan CT-Scan. (Skala variabel : rasio)

##### 4.4.2. Variabel tergantung

Sebagai variabel tergantung adalah : Nilai kadar GFAP plasma darah. (Skala variabel : interval )

##### 4.4.3. Definisi operasional

1. Volume Epidural Hematom diukur secara otomatis dengan estimasi dari alat CT-Scan 3-D merk Siemens Somatom Emotion<sup>R</sup> milik RS. Dr. Kariadi Semarang.
2. GFAP adalah kadar GFAP plasma darah vena perifer (vena cephalica) penderita, dan diukur dengan alat ELISA reader merk Biotrak II milik laboratorium Bioteknologi Fak. Kedokteran UNDIP, dengan metoda duplo (setiap sampel dibagi dua pemeriksaan dan hasilnya dirata-rata), satuan yang dipakai adalah ng/mL

#### **4.5. Spesimen dan alat penelitian**

##### 4.5.1 Sampel untuk penelitian

Plasma darah 3 cc dari sampel yang akan diperiksa.

##### 4.5.2. Reagensia

Reagensia yang dipergunakan adalah :

- Human Antibody Anti-GFAP, Cat. No.: RD 192072200, buatan BioVendor Laboratory Medicine, Inc.
- Antibody anti-GFAP terlabel Biotin 13 ml
- Streptavidin-HRP *Conjugated* 13 ml
- GFAP *Master Calibrator liofilik* 25 ng
- Larutan *Quality Control High* 1 vial
- Larutan *Quality Control Low* 1 vial
- Pelarut kalibrator 9 ml
- Larutan Buffer 13 ml
- Larutan pencuci konsentrat (10x) 100ml
- Larutan substrat 13 ml
- *Stop Solution* (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 0.2 M) 13 ml

Alat yang dipergunakan adalah :

Diagnostik :

- 3D-CT Scanning merk Siemens Somatom Emotion<sup>R</sup> (Incl : Volume Object Processing Unit + Positive film Digital Printer).
- Blood Gas Analyzer unit
- Spectrum Analyzer untuk pemeriksaan darah rutin

Pemeriksaan ELISA

- *Microtiter Strips* yang dilapisi *captured polyclonal Anti-GFAP Antibody* 96 sumuran.
- *ELISA Reader* Biotrak II (Amersham Bioscience) + Washer unit.
- Tabung reaksi 60 tabung

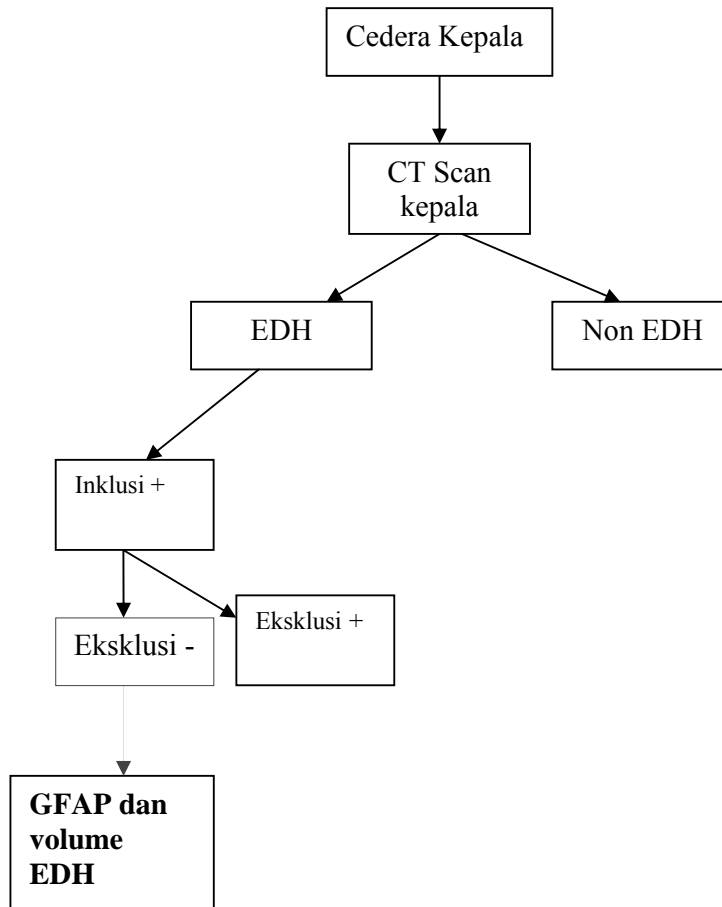
- Sentrifuge microtube merk Heraceis Biofuge 13 (13.000 RpM)
- Sentrifuge heparin-tube merk REVCO (2100 RpM)
- Pipet mikro 10-10.000  $\mu$ L dan *disposable tips*
- Pipet *Multichannel* 100  $\mu$ L
- *Microplate shaker*
- *Microtitration plate washer*
- Aquadestilata.
- *DeepFreeze* merk REVCO ULT 790-3-V31
- *Freezer*
- Inkubator 25°C
- Timer

#### **4.6. Pelaksanaan penelitian**

Penderita yang datang setelah memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi dimasukkan sebagai subyek penelitian. Pengambilan spesimen darah dilakukan minimal 2 jam setelah kejadian dan maksimal 12 jam setelah kejadian. Setelah diambil darah dari vena perifer vena cephalica sebanyak 6 mL dan disentrifugasi, maka diambil plasma darah yang muncul. Kemudian disimpan di dalam lemari es dengan suhu -18°C. Bila seluruh sampel sudah terkoleksi, maka baru dilakukan pemeriksaan ELISA.

#### 4.7. Alur kerja

Eksklusi -



#### 4.8. Analisis data

Setelah data terkumpul dilakukan *data cleaning*, *coding* dan tabulasi. Analisa data meliputi uji hypothesis dan analisis deskriptif. Data disajikan dalam bentuk tabel rerata, SD, dan median. Kemudian dilakukan dilakukan uji normalitas data dengan uji *Shapiro-Wilk* . Pada uji korelasi dilakukan dengan uji korelasi *Pearson* apabila variable bebas dan tergantung skala interval dan distribusi data pada uji *Shapiro-Wilk* normal.<sup>48</sup>

Batas derajat kemaknaan adalah apabila  $P \leq 0,05$ . Analisa data dilakukan dengan *software* SPSS Ver. 10.0 for Windows<sup>49</sup>.

## BAB 5

### HASIL

#### 5.1. Deskriptif

Selama 13 Desember 2006 – 13 Februari 2007 didapatkan 97 pasien yang didiagnosa cedera kepala. Seluruh pasien disebabkan oleh trauma tumpul.

Distribusi pasien menurut jenis kelamin sesuai *tabel 1*.

Jenis kelamin	Jumlah	%
Laki-laki	66	68
Perempuan	31	32
Total	97	100

Distribusi pasien menurut usia sesuai *tabel 2*.

Usia	Jumlah	%
<14 tahun	10	11
15-50 tahun	73	75
>50 tahun	14	14
Total	97	100



Distribusi pasien berdasarkan tingkat kesadaran menurut *Glasgow Coma Scale* (GCS) sesuai *tabel 3*.

<b>GCS</b>	<b>Jumlah</b>	<b>%</b>
Cedera Kepala Ringan(GCS 14-15)	48	49
Cedera Kepala Sedang (GCS 9-13)	35	36
Cedera Kepala Berat (GCS 3-8)	14	25
Total	97	100

Dari seluruh pasien cedera kepala , 74 pasien dilakukan pemeriksaan CT Scan *cranioserebral*. Distribusi pasien menurut jenis lesi dari pemeriksaan CT Scan *cranioserebral* sesuai *tabel 4*.

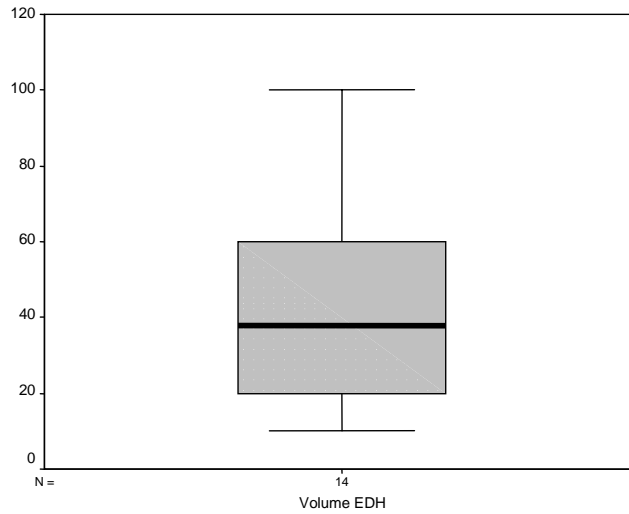
<b>Jenis Lesi</b>	<b>Jumlah</b>	<b>%</b>
Cedera difus	35	47
EDH	17	22
ICH	4	5
SDH	6	8
Kontusio serebri	3	4
Lain-lain	9	12
Total	74	100

Pengambilan data pasien hematoma epidural (EDH) dilakukan selama 13 Desember 2006 sampai 13 Februari 2007 di bagian bedah instalasi gawat darurat RSUP Dr Kariadi Semarang didapatkan 17 pasien, tidak didapatkan pasien yang masuk kriteria eksklusi. Akan tetapi ada 3 pasien tidak memenuhi kriteria inklusi yaitu 2 pasien yang datang lebih dari 12 jam sejak trauma dan 1 pasien disertai lesi lain berupa kontusio serebri. 14 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak masuk dalam kriteria eksklusi semua bersedia menjadi subyek penelitian. Hasil perhitungan data volume hematoma epidural 14 pasien subyek penelitian yang disajikan pada *tabel 5*.

*Tabel-5.* Nilai hasil penghitungan volume hematoma epidural (EDH)

EDH	
Min	10 cc
Max	100 cc
Mean	45,071 cc
SD	± 31,111 cc
Median	38 cc

Grafik *Boxplot* yang menggambarkan distribusi frekuensi volume hematoma epidural seperti tampak pada gambar 12.

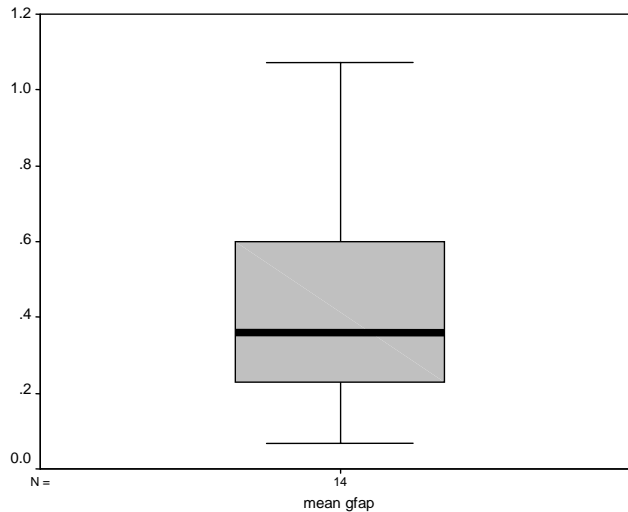


Hasil perhitungan data titer GFAP plasma 14 pasien subyek penelitian disajikan pada *tabel 6*.

*Tabel-6.* Nilai rata-rata hasil penghitungan titer GFAP pada plasma darah

GFAP	
Min	0,0684 ng/mL
Max	1,0721 ng/mL
Mean	0,4614 ng/mL
SD	± 0,339877 ng/mL
Median	0,360925 ng/mL

Grafik *Boxplot* yang menggambarkan distribusi frekuensi titer GFAP plasma darah seperti tampak pada gambar 13.



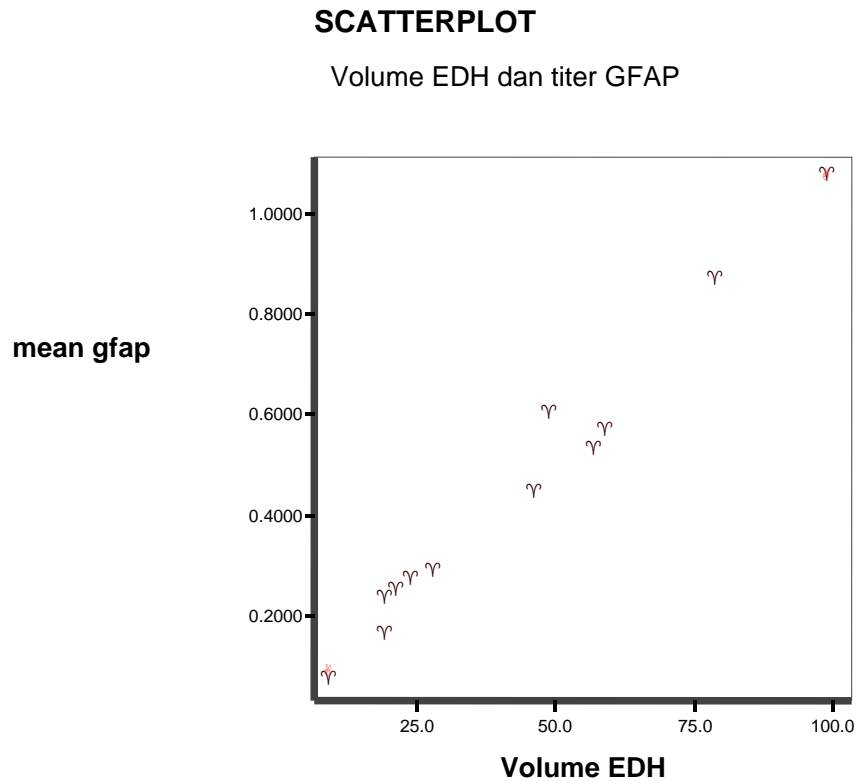
## 5.2. Uji normalitas data

Sebelum dilakukan analisa dilakukan eksplorasi data terlebih dahulu. Dari pengujian dengan *Shapiro-Wilk test* didapatkan nilai signifikansi untuk data volume hematoma epidural  $p=0,093$  ( $p > 0,05$ ) dan data titer GFAP plasma darah  $p=0,102$  ( $p > 0,05$ ). Dari hasil uji tersebut disimpulkan bahwa baik data volume hematoma epidural maupun titer GFAP plasma berdistribusi normal. (lampiran 3).

## 5.3. Uji Korelasi

Uji hipotesis pada kedua variabel tersebut di atas dilakukan dengan uji korelasi *Pearson*. Pada kedua variabel tersebut diatas ternyata menunjukkan adanya korelasi positif yang sangat kuat. Dari uji korelasi *Pearson* di dapatkan bahwa titer GFAP mempunyai korelasi positif yang bermakna ( $p = 0,000$ ) terhadap jumlah volume EDH, dengan koefisien korelasi sebesar  $+ 0,992$ . Bila

volume EDH meningkat, maka titer GFAP plasma yang ditemukan dalam plasma darah akan meningkat juga. Dari gambaran *Scatterplot* untuk memperlihatkan pola hubungan antara 2 variabel seperti tampak pada gambar 14.



Gambar 14. *Scatterplot* hubungan antara peningkatan volume hematoma epidural dengan peningkatan titer GFAP plasma .

Terlihat sebaran data yang mengarah ke kanan atas menunjukkan kecenderungan bahwa semakin tinggi volume hematoma epidural , semakin tinggi titer GFAP plasma darah

## **BAB 6**

### **PEMBAHASAN**

Selama 2 bulan pengambilan data didapatkan 97 pasien cedera kepala, dengan laki-laki (68%) lebih banyak daripada wanita, usia produktif 15-50 tahun (75%) lebih banyak dari kelompok usia lain. Sebagian besar pasien datang dengan tingkat kesadaran GCS 14-15 sebanyak 49%. Dari hasil pemeriksaan CT Scan kranioserebral didapatkan sebagian besar adalah lesi difus (47%), sementara EDH menempati urutan kedua sebanyak 22 %.

Dari 17 pasien EDH yang masuk instalasi rawat darurat tidak didapatkan pasien yang masuk kriteria eksklusi, akan tetapi ada 3 pasien yang tidak memenuhi kriteria inklusi yaitu 2 pasien datang 12 jam setelah trauma dan 1 pasien dengan lesi lain berupa kontusio serebri.

Dari gambaran *boxplot* baik volume hematoma epidural maupun titer GFAP tidak didapatkan data yang *outlier*. Kemudian dari uji normalitas data dengan *Shapiro-Wilk* didapatkan distribusi data yang normal dan diteruskan dengan uji korelasi *Pearson*. Pada hasil uji korelasi didapatkan adanya korelasi positif yang kuat antara peningkatan volume hematoma epidural (EDH) dengan peningkatan titer Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) plasma dengan koefisien korelasi sebesar +0,992.

Kenaikan GFAP ini sangat mungkin terjadi pada otak yang mengalami iskemia. Seperti yang telah disebutkan di awal penelitian ini bahwa GFAP akan

diekspresikan ke dalam plasma darah segera setelah terjadi cedera otak, dan GFAP tidak akan diekspresikan pada pasien dengan trauma lain tanpa adanya cedera otak<sup>11,46</sup>. Pada suatu penelitian ditemukan bahwa konsentrasi GFAP serum darah akan meningkat  $\pm 28$  kali nilai normal<sup>9</sup>, pada penelitian ini nilai kadar serum tertinggi didapatkan pada volume EDH tertinggi yaitu 100 cc dengan nilai kadar GFAP 1,0721 ng/mL, atau 32 kali nilai maksimum normal yaitu 0,033 $\mu$ g/L (0,033ng/mL)<sup>14</sup>.

Volume di atas  $\pm 20$ cc ternyata akan menyebabkan titer GFAP meningkat yaitu sekitar 0,2285 ng/mL atau 7 x nilai normal. Peningkatan titer ini menunjukkan bahwa jaringan otak mengalami iskemia berat. Iskemia ini disebabkan karena adanya penambahan tekanan intrakranial berupa penambahan komponen darah hal ini menyebabkan tekanan perfusi otak berkurang<sup>32</sup>. Seperti diketahui bahwa tekanan perfusi otak (CPP) itu didapatkan dari tekanan arteri rata-rata (*MAP=Mean Arterial Pressure*) dikurangi tekanan intrakranial (*ICP=Intra Cranial Pressure*)

$$CPP = MAP - ICP.$$

Penurunan perfusi otak disebabkan karena meningkatnya tekanan intrakranial (TIK) yang tidak terkompensasi oleh peningkatan *Mean Arterial Pressure* (MAP).<sup>7,8,32</sup>

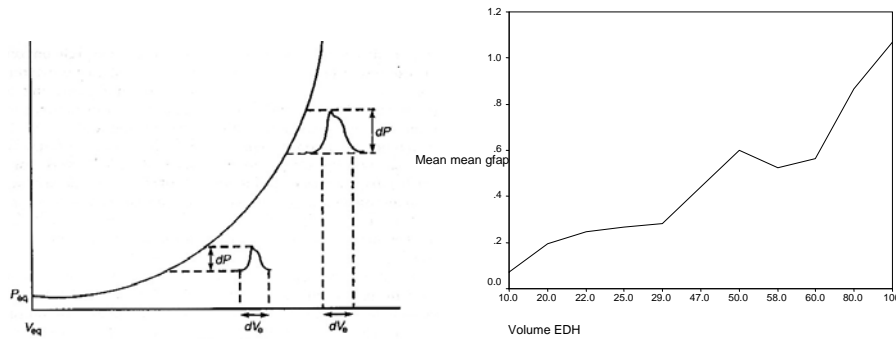
Peningkatan titer GFAP juga bisa disebabkan oleh jaringan otak di bawah lesi massa yang mengalami penekanan sehingga terjadi gangguan vaskularisasi dan mengalami iskemia.<sup>11,45</sup>

Sesuai Doktrin '*Monroe-Kelly*', kompartemen intrakranial pada orang dewasa adalah *incompressible* sehingga volume intrakranialnya tetap. Hal ini mengakibatkan suatu keadaan *ekuilibrium*, di mana bila terjadi kenaikan tekanan/volume salah satu komponen (seperti darah, LCS, dan jaringan otak), akan terjadi kompensasi penurunan volume komponen lain. Seperti diketahui bahwa parenkim otak merupakan sub komponen terbesar dengan berat 1100-1200 gram, kemudian vaskuler dengan volume 150 ml dan LCS yang memiliki volume 150 ml.<sup>25,26</sup>

Pada saat terjadi penurunan perfusi otak karena penambahan volume hematoma epidural maka ada 2 respon tubuh yang terjadi yaitu autoregulasi pembuluh darah untuk meningkatkan MAP dan mengatur *compliance* otak dengan cara menurunkan resistensi vena sehingga terjadi perpindahan cairan LCS ke sistem vena. Akan tetapi pada suatu saat akan terjadi kerusakan sistem autoregulasi pembuluh darah yang disebut *pressure-passive flow* dan hilangnya fungsi *compliance* karena keterbatasan volume LCS dan darah. Pada saat itu perfusi otak sudah tidak terkendali sehingga proses iskemia otak meningkat tajam.<sup>8,25,26,32</sup>

Pada penelitian ini jumlah sampel penelitian sangat sedikit sehingga sulit untuk memastikan pada volume berapakah tubuh sudah tidak bisa mengkompensasi penambahan volume hematoma epidural .





**Gambar- 15 , grafik peningkatan tekanan intrakranial dengan laju penambahan volume (sesuai doktrin Monroe-Kelly, dan peningkatan titer GFAP terhadap laju penambahan volume EDH**

Dari grafik laju volume terhadap kenaikan tekanan intrakranial (sesuai doktrin *Monroe-Kelly*), dapat dilihat bahwa pada laju volume tertentu akan terjadi kenaikan tekanan intrakranial yang cukup tajam. Hal ini dikarenakan pada volume tersebut rongga intrakranial kehilangan kemampuan *complianceny*a, sehingga tekanan intrakranial akan meningkat dengan drastis. Bila kita membandingkan gambaran kedua grafik di atas, pada grafik volume EDH terhadap titer GFAP dapat dilihat bahwa pada volume tertentu akan terjadi kenaikan titer GFAP yang cukup drastis. Dari kedua grafik tersebut di atas dapat dilihat bahwa dengan laju pertambahan volume, baik tekanan intracranial maupun titer GFAP akan mengalami kenaikan. Pada volume tertentu baik tekanan intracranial maupun titer GFAP akan mengalami kenaikan yang cukup tajam. Diperkirakan titer GFAP meningkat drastis setelah volume EDH sekitar 30 cc. Pada volume inilah diperkirakan tubuh sudah tidak bisa mengkompensasi penambahan volume hematoma epidural. Kemungkinan ada korelasi positif antara kenaikan tekanan intrakranial dengan peningkatan ekspresi GFAP plasma, hal ini masih perlu diteliti lebih lanjut. Perlu penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih

besar dan sampel dengan volume hematoma epidural lebih dari 30 cc yang lebih banyak.

## **BAB 7**

### **SIMPULAN DAN SARAN**

#### **7.1. Simpulan**

Terdapat hubungan positif yang kuat antara peningkatan volume hematoma epidural (EDH) dengan peningkatan titer GFAP plasma sehingga GFAP merupakan prediktor yang baik untuk value volume EDH.

#### **7.2. Saran**

- Perlu dilakukan penelitian lanjutan mengenai hubungan titer GFAP dengan prognosis pada pasien-pasien cedera kepala.
- Perlu dilakukan penelitian terhadap perkembangan kenaikan tingkat kesadaran pasien-pasien cedera kepala yang mengalami koma dihubungkan dengan perubahan titer GFAP plasma darah.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Salinas P. Closed head trauma. In: Penar PL, Talavera F editors. Traumatic brain injury. May 2006. Available from:  
URL: <http://www.emedicine.com/med/topic3403.htm>
2. Dawodu ST. Definition, epidemiology, pathophysiology. In: Yadav RR, Talavera F editors. Traumatic brain injury. July 2005. Available from:  
URL: <http://www.emedicine.com/PMR/topic212.htm>
3. Tolia C, Sgouros S. Initial evaluation and management of CNS injury. *Emedicine*; 2005. Available from: URL: <http://www.emedicine.com/med/topic3216.htm>
4. Hammond J. Trauma: priorities, controversies, and special situation. In: Norton JA, Bollinger RR, Chang AE, Lowry SF. Editors. Basic science and clinical evidence. 9<sup>th</sup> ed. New York: Springer-Verlag New York Inc; 2001. p. 252.
5. Raymond HA, Herbert JP. Advanced trauma life support program for physician. Chicago: American College of Surgon; 1993. p. 172-3.
6. American College of Surgon Committee on Trauma. ATLS for doctor. Jakarta: Komisi Trauma IKABI; 1997. p. 48 – 89.
7. The Wikipedia free encyclopedia. Intracranial pressure. Adelaide: Wikimedia Foundation Inc; 2006. p. 1-4. Available from: URL: [http://en.wikipedia.org/wiki/Intracranial\\_pressure](http://en.wikipedia.org/wiki/Intracranial_pressure)
8. Valadka AB, Narayan RK. Injury to the cranium. In: Feliciano DV, Moore EE, Mattox KL. editors. Trauma. 3<sup>rd</sup> ed. Connecticut : Appleton and Lange; 1999. p. 267-70, 273-5.
9. Kaul N, Dash HH. What's new in monitoring in severe head injury. Muscat-Oman: Khoula Hospital; 2003. p. 1-7. Available from: URL: <http://www.theiaforum.org/july2003.htm>
10. Missler U, Wietmann M, Wiesmann, G. Measurement of glial fibrillary acidic protein in human blood: analytic method and preliminary clinical results. *Clinical chemistry J*. 2004;45:p 138-41. Available from: URL: <http://www.aacc.com/EMERG/topic167.htm>
11. Pelinka LE, Kroepfl A, Krenn M, Buchinger W, Redl H, Raabe A. Glial fibrillary acidic protein in serum after traumatic brain injury. In: Biochemical markers for brain damage. Lund, Sweden: Lund University Hospital; 2003. p. 69. Available from: URL: <http://www.ijccm.org/article.asp?issn=0972-5229>

12. Muranyi M, Ding C, QingPing H, Lin Y, Li Ping-An. Streptozotocin-induced diabetes causes astrocyte death after ischemia and reperfusion injury. *Diabetes* 2006;55:349-55. Available from: URL: <http://diabetes.diabetesjournals.org/cgi/reprint/55/2/349>
13. Katherine HP, Pinar H, Stopa EG, Faris RA.,Grazyna B, Sadowska R et al. White matter injury after cerebral ischemia in ovine fetuses. *Pediatric Research* 2002;51:768-76. Available from: URL: <http://www.pedresearch.org/cgi/reprint/51/6/768>
14. Herrmann M, Vos P, Wunderlich MT, Chris HMM, Lamers KJB. Release of glial tissue-specific proteins after acute stroke: A comparative analysis of serum concentration of protein S-100 $\beta$  and Glial Fibrillary Acidic Protein. *Stroke J* 2000;31:2670. Available from: URL: <http://stroke.ahajournals.org/cgi/content/abstract/31/11/2670>
15. Price DD, Wilson SR. Epidural hematoma. In: McNamara RM, Talavera F editors. *Traumatic brain injury*. March 2006. Available from: URL: <http://www.emedicine.com/EMERG/topic167.htm>
16. Ghajar J, Gordon D, Hartl R et al. Surgical management of acute epidural hematomas. New York: Brain Trauma Foundation; 2005. p. 22-3, 27-34. Available from: URL: [http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?ss=15&doc\\_id=9439&nbr=5060](http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?ss=15&doc_id=9439&nbr=5060).
17. Scaletta T. Subdural Hematoma. In: Kulkarni R, Talavera F, Halamka J, Krause RS editors. *Trauma and orthopedics*. May 2006. Available from: URL: <http://www.emedicine.com/med/topic2885.htm>
18. Hord ED. Hydrocephalus. In: Murro AM, Talavera F, Caselli RJ, Benbadis SR, Lorenzo N editors. *Behavioral neurology and dementia*. April 2006. Available from: URL: <http://www.emedicine.com/neuro/topic161.htm>
19. James Wilson, Omar Islam. Normal Pressure Hydrocephalus. In: Lucien ML, Coombs BD, Salamon GM, KrasnyRM, Smirniotopoulos JG editors. *Brain/Spine*. November 2005. Available from: URL: <http://www.emedicine.com/radio/topic479.htm>
20. Iskandar J. Gambaran CT-Scan pada tumor otak. Medan: FK-USU; 2002. p. 1-8. Available from: URL: <http://library.usu.ac.id/download/fk/bedah-iskandar%20japardi57.pdf>
21. Dong GN, Eung YK, Jae WR, Kwang HL, Hong GR, Sam SK et al. CT sign of brain swelling without concomitant parenchymal hypoattenuation: comparison with diffusion- and perfusion-weighted MR imaging. *Neuroradiology J* 2005;235:948-92. Available from: URL: <http://radiology.rsna.org/cgi/reprint/235/3/992>

22. Zauner A, Muizelaar J P. Brain metabolism and cerebral blood flow. In: Reilly P, Bullock R. Editors. Head injury. 3rd ed. London: Chapman and Hall Medical. 2004. p.90-9.
23. Smith WS. Pathophysiology of focal cerebral ischemia: a therapeutic perspective. Journal of vascular and interventional radiology, 2004. 15: S3-S12. Available from: URL:  
<http://www.jvir.org/cgi/reprint/51/6/768>
24. Ullman JS, Sin Anthony. Epidural hemorrhage. In: Nosco MG, Talavera F editors. Traumatic brain injury. May 2006. Available from:  
URL: <http://www.emedicine.com/med/topic2898.htm>
25. Rosner MJ. Pathophysiology and management of intracranial pressure monitoring. In: Andrew BT. Editor. Neurosurgical intensive care. 3rd ed. New York: Mc Graw-Hill. 2002. p 122-9.
26. Mendelau AD, Crawford PJ. Primary and secondary brain injury. In: Reilly P, Bullock R. Editors. Head injury. 3rd ed. London: Chapman and Hall Medical. 2004. p.71-86
27. Piper I. Intracranial pressure and elastance. In: Reilly P, Bullock R. Editors. Head injury. 3rd ed. London: Chapman and Hall Medical. 2004. p.101-17
28. Bullock RM, Randall C, Ghajar J et al. Surgical management of traumatic brain injury. New York: Brain Trauma Foundation; 2005. p. 7-8, 10-1. Available from: URL: <http://www.neurosurgery-online.com/pt/re/neurosurg/toc.00006123-200603001-00000.htm>
29. Congress of neurological surgeons. Diagnosis and management of head trauma. St Louis, Missouri: Education and Innovation; 2006. Available from: URL: <http://www.neurosurgeon.org/education/medStudCur/curriculum.asp?inPage=b1>
30. Servadei F, Avella DD, Brambilla GL et al. Practical application of the American guideline: the Italian experience. Cesena-Italy: Neurotraumatology study group of the Italian Society for neurosurgery (SINch); 2004. p. 127-9. Available from: URL: [http://www.emn-neurotrauma.de/publications/1999\\_congress4\\_tenerife/127emn99.pdf](http://www.emn-neurotrauma.de/publications/1999_congress4_tenerife/127emn99.pdf)
31. Haselsberger K, Pucher R, Auer LM. Prognosis after acute subdural or epidural haemorrhage. Acta neurochirurgica J 2005;90(4): 111-6. Available from:  
URL: <http://www.springerlink.com/content/g4n85179m7742p72/>
32. Marin-Caballeros AJ, Murillo-Cabezas F, Dominguez-Roldan JM, Cayu A, Rincon-Ferrari MD, Valencia J et al. Cerebral perfusion pressure and risk of brain hypoxia head injury: a prospective observational study. Crit Care

- J 2005;9(6): 670-6. Available from: URL:  
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1414023>
33. North B .Intracranial pressure monitoring.In :.Reilly P, Bullock R.Editors. Head injury. 3 rd ed. London:Chapman nad Hall Medical.2004. p.209-16.  
 Available from: URL:  
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=141402>
34. Pelinka LE.Serum marker of traumatic brain injury: Are they useful?.Indian journal of critical care medicine.2004.volume 8.p:190-3.  
 Available from: URL:  
<http://www.ijccm.dcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1414023>
35. The Wikipedia free encyclopedia. Glial cell. Adelaide: Wikimedia Foundation Inc; 2006. p. 1-6. Available from: URL:  
[http://en.wikipedia.org/wiki/Glial\\_cell](http://en.wikipedia.org/wiki/Glial_cell)
36. The Wikipedia free encyclopedia. Astrocyte. Adelaide: Wikimedia Foundation Inc; 2006. p. 1-3.  
 Available from: URL: <http://en.wikipedia.org/astrocyte>
37. BioVendor Laboratory. Human GFAP ELISA[pamphlet]. BioVendor Laboratory Medicine Inc, Czech Republic;2006. RD-192072200. Available from: URL: <http://www.biovendor.com/pdf/RD192072200.pdf>
38. The Wikipedia free encyclopedia. Intermediate filament. Adelaide: Wikimedia Foundation Inc; 2006. p. 1-3.  
 Available from: URL: [http://en.wikipedia.org/wiki/Intermediate\\_filament](http://en.wikipedia.org/wiki/Intermediate_filament)
39. Siobhan A, Corbett AF, Ramsey AF. Normal cell structure and function. In: Norton JA, Bollinger RR, Chang AE, Lowry SF. Editors. Basic science and clinical evidence. 9<sup>th</sup> ed. New York: Springer-Verlag New York Inc; 2001. p. 32-3.
40. The Wikipedia free encyclopedia. Vimentin. Adelaide: Wikimedia Foundation Inc; 2006. p. 1-3. Available from: URL:  
<http://en.wikipedia.org/wiki/Vimentin>
41. The Wikipedia free encyclopedia. Citrullination. Adelaide: Wikimedia Foundation Inc; 2006. p. 1-6. Available from: URL:  
<http://en.wikipedia.org/wiki/Citrullination>
42. Sherman Luciano W, MD. Human Physiology. 5<sup>th</sup> ed. Caledonia: McGraw-Hill, Inc; 1990. p. 48-50.
43. The Wikipedia free encyclopedia. Glial fibrillary acidic protein. Adelaide: Wikimedia Foundation Inc; 2006. p. 1-2.  
 Available from: URL:  
[http://en.wikipedia.org/wiki/Glial\\_fibrillary\\_acidic\\_protein](http://en.wikipedia.org/wiki/Glial_fibrillary_acidic_protein)

44. Nylén K, Nelligard B, Rosengren L. Increased levels of serum Glial fibrillary acidic protein (GFAP) in patient with severe head injury. In: Biochemical markers for brain damage. Lund, Sweden: Lund University Hospital; 2003. p. 78. Available from: URL: <http://www.bmbd.lu.se/Documents/BMBD%20Program%20book%202005.pdf>
45. Willoughby KA., Kleindienst A, Christian M, Tao C, Judith KM, Earl FE et al. S100B protein is released by in vitro trauma and reduces delayed neuronal injury. J Neurochem 2004;91:1284-91. Available from: URL: <http://143.225.250.10/CDirettori/SchedeDIP/DBB/scheda.pdf>.
46. Ladish H, Baltimore D, Berk A, Zipursky S, Lawrence, Matsudaira P, Darnell J. Molecular Cell Biology. 3<sup>rd</sup> ed. New York: Scientific American Books; 1996. p. 1051-66.
47. SK Lwanga, S Lemeshow. Sample Size Determination in Health Studies. A Practical Manual. World Health Organization, Geneva 1991 : 6 – 8.
48. Trapp RG, Beth DS. Basic and clinical biostatistics. 10<sup>th</sup> ed. Connecticut (EN): Appleton & Lange; 1994. p. 124-40,162-82.
49. Santoso S. SPSS (Statistical Product and Service Solution). Jakarta: PT. Elex Media Komputindo; 1999. p. 300-80.