

**PENGARUH KOAGULOPATI TERHADAP *GLASGOW
OUTCOME SCALE* PENDERITA CEDERA KEPALA
BERAT DENGAN GAMBARAN *CT SCAN DIFFUSE
INJURY***

**THE INFLUENCE OF COAGULOPATHY ON GLASGOW
OUTCOME SCALE IN SEVERE HEAD INJURY PATIENT'S
WITH CT SCAN RESULT DIFFUSE INJURY**



**Tesis
untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat
Sarjana S-2 dan memperoleh keahlian dalam bidang Ilmu
Bedah**

Radian Tunjung Baroto

**PROGRAM PASCASARJANA
MAGISTER ILMU BIOMEDIK
DAN
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
ILMU BEDAH
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2007**

TESIS

PENGARUH KOAGULOPATI TERHADAP *GLASGOW OUTCOME SCALE* PENDERITA CEDERA KEPALA BERAT DENGAN GAMBARAN *CT SCAN DIFFUSE INJURY*

disusun oleh :

Radian Tunjung Baroto

Telah dipertahankan di depan Tim Penguji
pada tanggal 6 Agustus 2007
dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui ,
Komisi Pembimbing

Pembimbing I

Pembimbing II

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

Prof. dr. Lisyani Suromo, SpPK (K)
NIP. 130 354 869

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, Agustus 2007

Penulis

RIWAYAT HIDUP SINGKAT

A. IDENTITAS

Nama : dr.Radian Tunjung Baroto
NIM PPDS I Bedah : G3A001007
Tempat / Tgl lahir : Semarang / 26 Juni 1974
Agama : Katolik
Jenis kelamin : Laki-laki
Istri : dr. Lidya Diah Wulandari Sidharta
Anak : Gabriela Ferenina Damayanti

B. Riwayat Pendidikan

1. SD : Lulus tahun 1986
2. SMP : Lulus tahun 1989
3. SMA : Lulus tahun 1992
4. FK UNDIP Semarang Jawa Tengah : Lulus tahun 1999
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 Pengaruh koagulopati terhadap *Glasgow Outcome Scale* penderita cedera kepala berat dengan gambaran *CT scan diffuse injury*.

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.Lisyani Suromo, SpPK(K) 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. dr. Budi Riyanto, MSc. SpPD (KPTI) selaku 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 Handoyo, 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 alm. dr. Sumitro Wiryotenoyo, SpKJ dan V. Sri Rahayu Ningsihkusumandari selaku kedua orang tua saya yang telah memberikan dukungan moril dan materiil untuk keberhasilan studi saya.
10. Tesis ini kupersembahkan untuk istriku tercinta dr. Lidya Diah Wulandari Sidharta dan anakku Gabriella Ferenina Damayanti.

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, Agustus 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 BAGAN.....	xi
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
ABSTRAK	xiv
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1. Latar belakang	1
1.2. Rumusan masalah	4
1.3. Tujuan penelitian	4
1.4 Manfaat penelitian	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1. Cedera kepala.....	6
2.2. <i>Outcome</i> cedera kepala	8

2.3. <i>Glasgow Outcome Scale</i>	10
2.4 Tipe lesi intrakranial berdasar <i>CT scan</i>	11
2.5. Skor trauma.....	12
2.6. Koagulopati.....	12
BAB 3 KERANGKA TEORI DAN KONSEP	20
3.2. Kerangka teori	20
3.3. Kerangka konsep	21
BAB 4 HIPOTESIS	22
BAB 5 METODE PENELITIAN	23
5.1. Desain penelitian	23
5.2. Tempat dan waktu	23
5.3. Populasi dan sampel.....	23
5.4. Kriteria inklusi dan eksklusi.....	24
5.5. Identifikasi dan operasionalisasi variabel.....	24
5.6. Alur penelitian	28
5.7. Cara kerja	29
5.8. Manajemen dan analisis data	29
BAB 6 HASIL PENELITIAN	30
6.1. Deskriptif	31
6.2. Pengaruh faktor independen, variabel pengganggu dengan <i>outcome</i>	34

BAB 7 PEMBAHASAN	35
BAB 8 SIMPULAN DAN SARAN	39
8.1. Simpulan	39
8.2. Saran	40
DAFTAR PUSTAKA	41

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Fotomikrografi polesan imunofluoresensi jaringan otak manusia...	8
Gambar 2. Skema pembekuan darah	14
Gambar 3. Aktivasi koagulasi jalur ekstrinsik	15
Gambar 4. Aktivasi koagulasi jalur intrinsik	15

DAFTAR BAGAN

	Halaman
Bagan 1. Alur Penelitian.....	28
Bagan 2 Alur penderita selama penelitian	30

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Skala koma Glasgow (<i>Glasgow Coma Scale</i>).....	6
Tabel 2. TCDB <i>Classification of head injury based on CT</i>	10
Tabel 3. Hubungan umur dengan <i>outcome</i> (GOS).....	31
Tabel 4. Hubungan derajat GCS dengan <i>outcome</i> (GOS).....	31
Tabel 5. Hubungan <i>diffuse injury</i> dengan <i>outcome</i> (GOS)	32
Tabel 6. Hubungan parameter koagulasi dengan <i>outcome</i> (GOS).....	32
Tabel 7. Hubungan PT <i>outcome</i> (GOS).....	33
Tabel 8. Analisis multivariat regresi logistik umur, PT, APTT, TT, <i>diffuse injury</i> , dan GCS dengan <i>outcome</i> (GOS).....	34

DAFTAR LAMPIRAN

1. Lampiran Ethical Clearance
2. Lampiran Informed consent
3. Lampiran Hasil SPSS

ABSTRAK

Pengaruh koagulopati terhadap *Glasgow Outcome Scale* penderita cedera kepala berat dengan gambaran *CT scan diffuse injury*

Latar belakang : Koagulopati pada cedera kepala berat disebabkan oleh pelepasan tromboplastin dari jaringan parenkim otak yang mengalami kerusakan parah ke sistemik. Kondisi ini mungkin mempengaruhi *outcome* pada pasien cedera kepala berat. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui *outcome* penderita cedera kepala berat yang mengalami koagulopati dengan gambaran *CT scan diffuse injury*.

Metode : Studi kohort pada 50 pasien *diffuse injury* GCS 5-8, usia dewasa, *injury severity score* kurang dari 16, yang dirawat di bagian Bedah Saraf RSUP Dr. Kariadi Semarang antara bulan November 2005 hingga Juni 2007. Parameter koagulopati diperiksa PT, APTT, TT, jumlah trombosit darah tepi, kadar fibrinogen. Pada penderita dinilai *Glasgow Outcome Scale* sebulan setelah cedera. Data dianalisis menggunakan analisis univariat dan untuk mengetahui pengaruh parameter koagulasi terhadap *outcome* penderita dengan analisis multivariat bersama variabel pengganggu, perhitungan rasio risiko relatif (RR) serta perhitungan *attributable risk* (AR) dengan memakai batas kebermaknaan $p < 0,05$.

Hasil : Hasil PT memanjang terhadap *outcome* bermakna secara statistik ($p=0,045$) $RR=6,102$ (95% CI 1,040-35,791) serta $AR=35\%$ pada kelompok *diffuse injury* III dan IV serta kelompok GCS 5 dan 6. Pengaruh APTT memanjang ($p=0,178$) dan TT memanjang ($p=0,548$) terhadap *outcome* tidak bermakna secara statistik.

Simpulan : PT memanjang berpengaruh terhadap *outcome* buruk.

Kata kunci : cedera kepala berat, *diffuse injury*, koagulopati, *outcome*

ABSTRACT

The influence of coagulopathy on Glasgow Outcome Scale severe head injury patients with CT scan result diffuse injury.

Background : Coagulopathy in severe head injury is caused by thromboplastin which is released from parenchymal brain damage to the systemic circulation. This condition maybe influenced the outcome of severe head injury patient who suffered from coagulopathy with CT Scan resulted diffuse injury.

Method : Cohort study was conducted in 50 adults patients diffuse injury GCS 5-8, injury severity score under 16, and hospitalized in Neurosurgery department Dr. Kariadi Hospital Semarang between November 2005 to June 2007. The detected coagulopathy parameters were PT, APTT, TT, thrombocyte, and fibrinogen plasma level. Then subjects were examined using Glasgow Outcome Scale (GOS) one month after injured. Data were analyzed using univariable , multivariable , relative risk ratio calculation (RR), and attributable risk calculation (AR).

Result : The result showed a significantly prolonged of PT levels against GOS values ($p=0,045$), $RR=6,102$ (95% CI 1,040-35,791) and $AR=35\%$ in group of diffuse injury III and IV also in GCS 5 and 6. The influence prolonged APTT ($p=0,178$) and prolonged TT ($p=0,548$) on outcome were not statistically significant.

Conclusion : Prolonged PT had the influence toward bad outcome

Keyword : severe head injury, diffuse injury, coagulopathy, outcome.

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1.Latar belakang

Cedera kepala merupakan penyebab kematian terbesar pada kelompok umur di bawah 45 tahun, dan dari kasus trauma yang berakhir dengan kematian, cedera kepala merupakan penyebab utama kematian lebih dari 70 persen kasus. Insidensi cedera kepala di banyak negara berkisar antara 200-300 / 100.000 populasi per tahun. Di Amerika Serikat cedera kepala setiap tahunnya diperkirakan mencapai 500.000 kasus. Dari jumlah di atas, 10 % penderita meninggal sebelum tiba di rumah sakit, sedangkan yang sampai di rumah sakit, 80 % termasuk cedera kepala ringan (*Glasgow Coma Scale* (GCS) 13-15), 10 % cedera kepala sedang (GCS 9- 12) dan sisanya (10%) cedera kepala berat (GCS kurang dari atau sama dengan 8).¹

Dalam mengelola penderita cedera kepala dapat timbul penyulit yang akan memperburuk *outcome* dari penderita. Beberapa peneliti mengelompokkan komplikasi pada penderita cedera kepala menjadi dua kelompok yaitu komplikasi intrakranial dan komplikasi ekstrakranial. Komplikasi ekstrakranial adalah komplikasi organ ekstra kranial selama perawatan yang dapat mengenai paru, kardiovaskuler, pembuluh darah perifer, gastrointestinal, ginjal, hati, gangguan keseimbangan elektrolit, koagulopati, dan sepsis.^{2,3,4,5} Salah satu masalah serius pada

cedera kepala adalah timbulnya koagulopati. Dalam laporan terdahulu insiden koagulopati pada cedera kepala mencapai 15-35%, pada pasien cedera kepala berat dapat terjadi lebih dari 60%.⁵ Koagulopati disebabkan oleh pelepasan faktor jaringan dan koagulan lain yang berasal dari parenkim otak yang rusak ke sirkulasi sistemik. Akibat selanjutnya jalur ekstrinsik pembekuan darah akan teraktivasi yang menyebabkan terjadinya kerusakan endothelial dan aktivasi jalur intrinsik pembekuan darah, sehingga timbul petechiae, pembekuan yang memanjang dan perdarahan pada bermacam-macam organ.^{5,6,7,8}

Uji skrining laboratorik untuk kejadian koagulopati ialah pemeriksaan jumlah trombosit, PT (*Prothrombin Time*), APTT (*Activated Partial Thromboplastin Time*), TT (*Thrombin Time*) dan kadar fibrinogen.^{9,10,11} Bila terjadi koagulopati pada cedera kepala berat, maka akan didapatkan penurunan jumlah trombosit dan pemanjangan masa prothrombin plasma, masa thromboplastin parsial teraktivasi, masa trombin, serta penurunan kadar fibrinogen. Jumlah trombosit menurun karena trombosit terperangkap oleh fibrin ketika terjadi pembentukan mikrotrombi yang terus-menerus yang tidak dimbangi oleh kecepatan produksinya. Selain itu juga karena terjadinya agregasi trombosit yang diaktifkan oleh trombin. Memanjangnya masa protrombin plasma terutama disebabkan menurunnya aktivitas faktor-faktor pembekuan pada jalur ekstrinsik dan jalur bersama yaitu fibrinogen, protrombin, faktor V, X, dan VII. Memanjangnya masa tromboplastin parsial teraktivasi terutama disebabkan oleh menurunnya aktivitas faktor-faktor pembekuan pada jalur intrinsik dan jalur bersama

yaitu fibrinogen, protrombin, faktor V,X,VIII,IX,XI dan XII. Kadar fibrinogen akan menurun karena akan terdegradasi menjadi produk degradasi fibrin (FDP).^{5,6,7,8,9,11,12,13}

Prognostik pada cedera kepala dapat diprediksi berdasarkan GCS, tipe lesi intrakranial, peninggian tekanan intra kranial, pemeriksaan neurologi dan adanya koagulopati.^{14,15,16,17} Tipe lesi intrakranial disimpulkan berdasarkan gambaran *CT scan* saat masuk yang dapat digunakan untuk menilai *gross pathology* yang terjadi. Klasifikasi dari *Traumatic Coma Data Bank* tahun 1991 berdasar temuan *CT scan* maka penderita dapat dikategorikan ada indikasi operasi atau tidak.^{14,15} Penderita dengan gambaran *CT scan diffuse injury* termasuk kategori yang tidak perlu operasi. Penderita dengan temuan *CT scan evacuated mass* tanpa adanya *midline shift* memiliki risiko rendah kematian atau peninggian tekanan intrakranial, dengan kata lain yang menjalani operasi memiliki kecenderungan tidak mengalami peningkatan tekanan intrakranial serta mempunyai *outcome* yang lebih baik.¹⁵ *Outcome* penderita cedera kepala dapat dinilai menggunakan *Glasgow Outcome Scale (GOS)*. Hal ini karena parameter tersebut telah banyak digunakan oleh peneliti-peneliti dari luar negeri. Terdiri 5 kategori yaitu : *Good* dan *Moderate Disable* dikatakan *outcome* yang baik, dan buruk pada *Severe Disable, Vegetatif* dan *Death*.^{14,15,16}

Olson dan kawan-kawan meneliti adanya abnormalitas hemostasis pasien dengan cedera kepala serta dibandingkan keluarannya dengan hasil signifikan.⁶ Kaufman dan kawan-kawan juga meneliti pasien cedera kepala yang mengalami *DIC*

dikorelasikan dengan klinis, laboratoris dan temuan patologi setelah pasien meninggal.⁸ Kearney dan kawan-kawan meneliti korelasi koagulopati dengan *outcome* pasien cedera kepala berat dengan hasil signifikan.⁷ Pada penelitian ini akan digali lebih lanjut pengaruh koagulopati terhadap *outcome* yang dinilai dengan *Glasgow Outcome Scale* pada pasien cedera kepala berat dengan gambaran *CT scan diffuse injury* dengan alasan pada penelitian terdahulu semua tipe lesi intra kranial dimasukkan dalam sampel penelitian. Padahal ada tipe *evacuated mass* dari gambaran *CT scan* mempunyai *outcome* yang lebih baik bila dilakukan operasi definitif. Bila tipe *evacuated mass* yang mempunyai *outcome* lebih baik ikut dalam sampel penelitian maka akan menjadi bias dalam penelitian. Oleh karena itu pada penelitian ini akan menelaah lebih mendalam pengaruh koagulopati dengan *outcome* pada pasien cedera kepala berat dengan gambaran *CT scan diffuse injury* yang juga karena hal ini belum pernah diteliti di Indonesia.

1.2. Rumusan Masalah :

Berdasarkan latar belakang diatas maka rumusan masalah sebagai berikut :
adakah pengaruh koagulopati terhadap *outcome* penderita cedera kepala berat yang disertai gambaran *CT scan diffuse injury*.

1.3. Tujuan penelitian

1.3.1. Tujuan Umum :

Tujuan umum dari penelitian ini adalah mengetahui seberapa besar pengaruh koagulopati terhadap *outcome* penderita cedera kepala berat dengan gambaran *CT scan diffuse injury*.

1.3.2 .Tujuan Khusus :

1. Membuktikan pemanjangan PT, APTT dan TT berpengaruh terhadap *outcome* penderita cedera kepala berat dengan gambaran *CT scan diffuse injury*.
2. Membuktikan jumlah trombosit darah tepi dan kadar fibrinogen plasma darah tepi kurang dari angka normal berpengaruh terhadap *outcome* penderita cedera kepala berat dengan gambaran *CT scan diffuse injury*.

1.4. Manfaat Penelitian

1. Memberi informasi tentang kemungkinan pengaruh terjadinya koagulopati terhadap *outcome* penderita cedera kepala berat yang disertai gambaran *CT scan diffuse injury*.
2. Diharapkan dapat memberi informasi untuk perencanaan terapi dan pengelolaan penderita cedera kepala dengan baik dan benar.
3. Sebagai data awal untuk penelitian yang lebih lanjut.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Cedera kepala

Cedera kepala menyebabkan secara signifikan separo kematian dari seluruh pasien akibat trauma. Hampir 75% dari korban fatal kecelakaan memperlihatkan bukti cedera kepala pada *postmortem*. Di Amerika Serikat insiden cedera kepala diperkirakan 200 per 100.000 orang. Sekitar 80 % merupakan cedera kepala ringan, 10 % cedera kepala sedang dan 10 % cedera kepala berat. Angka mortalitasnya masing-masing adalah 0 %, 7 %, dan 36 % untuk cedera kepala ringan, sedang dan berat.^{1,14,16}

Pembagian cedera kepala ringan, sedang dan berat berdasarkan atas derajat penurunan tingkat kesadaran penderita, serta ada tidaknya defisit neurologi fokal dengan *Glasgow Coma Scale* (GCS). Penderita dikelompokkan menjadi cedera kepala ringan dengan GCS 13-15, cedera kepala sedang dengan GCS 9-12, serta cedera kepala berat dengan GCS ≤ 8 .^{1,14,16,17}

Tabel 1. Skala koma *Glasgow (Glasgow Coma Scale)*^{1,14,15}

1. Respons membuka mata (Eye atau E)

Skor 4 : membuka mata spontan

3 : membuka mata dengan panggilan

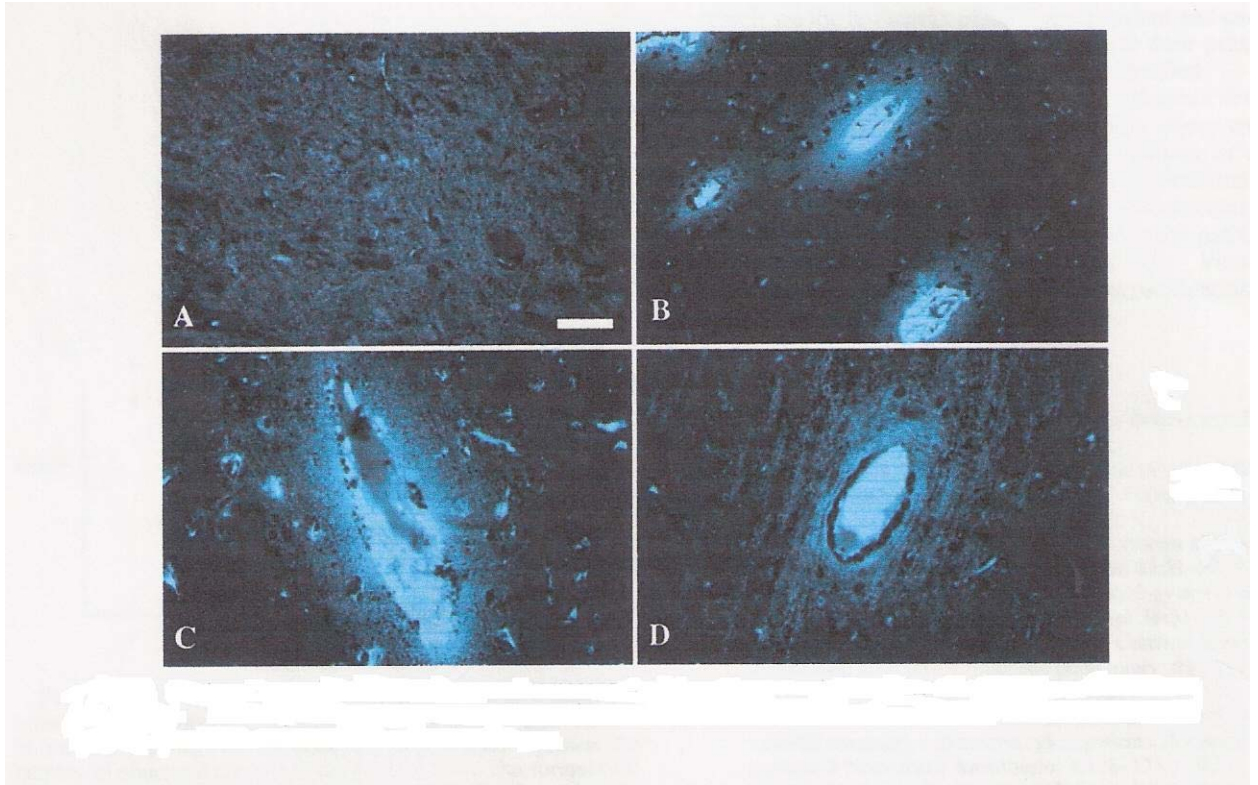
2 : membuka mata dengan rangsang nyeri

- 1 : tidak mau membuka mata sama sekali
2. Respons motorik terbaik (Motor atau M)
- Skor 6 : mengikuti perintah (*following command*)
- 5 : melokalisasi nyeri
- 4 : fleksi normal (*withdrawal* reflek dengan rangsang nyeri)
- 3 : posisi dekortikasi (fleksi ekstremitas atas, dan ekstensi ekstremitas bawah)
- 2 : posisi deserebrasi (ekstensi ekstremitas atas dan ekstensi ekstremitas bawah)
- 1 : tidak ada respon motorik
3. Respons verbal terbaik (verbal atau V)
- Skor 5 : bicara terarah (orientasi baik)
- 4 : bingung (ada disorientasi)
- 3 : kalimat tidak dimengerti (tapi kata-kata masih jelas)
- 2 : kata-kata yang tidak jelas (suara yang tidak dimengerti)
- 1 : tidak ada suara

Cedera saraf pusat khususnya otak, diawali dengan *insult* primer, cedera yang terjadi pada saat *insult* primer disebut cedera primer. Cedera primer ini dapat terjadi dalam berbagai derajat kerusakan sel, yaitu hancurnya integritas sel, distorsi sel dan gangguan metabolisme sel. Mekanisme kerusakan otak pada trauma kepala antara lain : (1) *mechanichal injury* dari neuron/axon,(2) perdarahan intrakranial, (3) edema,

(4) iskemia yang disebabkan oleh pembengkakan otak atau penekanan massa.^(2,3,17)

Setelah cedera primer dapat terjadi cedera sekunder pada otak, yaitu semua kejadian atau perubahan yang merupakan beban metabolik baru pada jaringan yang sudah mengalami cedera. Cedera sekunder ini dapat bersifat intrakranial ataupun sistemik. Cedera yang bersifat intrakranial antara lain kenaikan tekanan intra kranial, herniasi, vasospasme dan kejang/epilepsi. Cedera yang bersifat sistemik antara lain hipotensi, hipoksemia dan anemia, serta koagulopati.^{2,3,4,5} Investigasi terkini cedera sekunder pada cedera kepala terpusat pada *biochemical* dan mekanisme seluler seperti *excitotoxicity* dan disrupsi sitoskeletal. Pada laporan khusus mengenai autopsi pada eksperimen binatang dan manusia, *abundant fibrin microthrombi* terdapat pada pembuluh darah cerebral, paling banyak pada sekitar kontusio cerebral.⁵



Gambar. 1 Fotomikrografi memperlihatkan polesan imunofluorescensi potongan jaringan otak manusia yang dilakukan eksisi pembedahan. A. Tidak didapatkan fluorescensi. B-D : Kontusio cerebri; fluorocensi disekitar pembuluh darah memperlihatkan mikrotrombi dalam pembuluh darah dan ekstrasvasi darah. Dikutip dari Sherman dan Stein.⁵

2.2. Outcome cedera kepala

Setelah cedera kepala prognosis pasien dapat diprediksi berdasarkan kriteria klinis kedalaman koma, masih adanya reflek *brain stem*, tipe lesi intrakranial, dan peningkatan intrakranial.^{14,15,16,20,21,22,23} Outcome penderita cedera kepala berat dipengaruhi oleh GCS pasca resusitasi, umur, pengukuran tekanan intrakranial, dan kategori lesi intrakranial berdasar *CT scan*.¹⁴ Disebutkan bahwa semakin skor GCS meningkat maka terjadi penurunan angka mortalitas yang terjadi. Khusus untuk penderita cedera kepala berat dengan GCS 3 atau 4 dan yang disertai gangguan reflek-reflek batang otak prognosinya amat jelek, kecuali pada perdarahan epidura

dengan riwayat *interval lucid* yang jelas. Meskipun dengan tindakan yang agresif, angka kematian mencapai 89 %, sisanya bertahan pada keadaan vegetatif.¹ Pengaruh umur terhadap *outcome* telah diteliti oleh Vollmer dan kolega. Mereka menyebutkan bayi dan balita mempunyai mortalitas yang tinggi berkaitan dengan episode hipoksia yang lama. Setelah itu angka mortalitasnya relatif konstan sampai umur 35 tahun yang kemudian naik secara dramatis. Masing-masing tipe lesi intrakranial mempunyai *outcome* yang berbeda. Sesuai dengan data yang diperoleh TCDB bahwa bila terjadi proses tekanan intrakranial yang tinggi yang terekam pada *CT scan* maka secara signifikan mempengaruhi *outcome*.¹⁴

Derajat koagulopati juga dapat digunakan untuk memprediksi *outcome*. Banyak peneliti mengemukakan bila pasien datang disertai koagulopati yang berat maka *outcomenya* akan semakin buruk.^{5,6,7,17} *Outcome* penderita cedera kepala berat dapat dinilai dengan *Glasgow Outcome Scale* (*GOS*). Sebagai parameter untuk menilai *outcome* penderita cedera kepala skala *Glasgow Outcome* yang terdiri 5 kategori :
14,16,20,24,25

1. *Death (D)* : Meninggal
2. *Severe disable (SD)* : Sadar tetapi tergantung pada orang lain dalam kehidupan sehari-hari.
3. *Vegetatif (V)* : bangun tanpa respons
4. *Moderate disable (MD)* : tidak tergantung orang lain tetapi ada kecacatan untuk kembali ke pekerjaannya sehari-hari secara psikis.

5. *Good recovery (G)* : dapat menjalankan kehidupan dan bekerja normal

Outcome dikatakan baik pada kriteria G dan MD, buruk pada SD, V dan D.

GOS dapat diterapkan pada pasien dalam rentang waktu yang fleksibel. Pada laporan-laporan sebelumnya para penulis menilai GOS pasien pada saat masuk, 24 jam pasca cedera, 3 hari pasca cedera, saat penderita pulang, hingga 24 bulan pasca trauma.

14,16,20,23,26,27

2.3 *Glasgow Outcome Scale*

Glasgow Outcome Scale dikembangkan pertama kali oleh Jennet dan Bond pada tahun 1975. Mereka mengembangkan GOS dengan tujuan mengklasifikasi bermacam-macam kondisi *outcome* yang terdapat pada pasien pasca cedera kepala. Seperti yang telah disebutkan sebelumnya GOS terdiri 5 kategori. Kategori GOS mulai dari *Good recovery (GOS 5)* hingga *Death (GOS 1)*.²⁴ Banyak peneliti telah menggunakan GOS sebagai pengukuran utama *outcome* karena dapat mendeskripsikan secara umum *outcome* dari pasien.^{14,15,16,17,24} Beberapa peneliti dalam studi mereka mengkombinasikan kategori dalam GOS dengan tujuan menciptakan *outcome* kategori yang lebih luas. Choi dan kawan-kawan (1983), Narayan dan kawan-kawan (1981), dan Young dan kawan-kawan (1981) membuat kategori *outcome* baik dan buruk. *Outcome* baik terdiri dari kategori *good recovery* atau *moderate disability*, *outcome* buruk pada pasien yang mengalami *severe disability*, *persisten vegetative state or death*. Dengan membuat kriteria *outcome* ini lebih luas, peneliti dapat menggambarkan akurasi yang lebih baik pada prediksinya.

Bertolak belakang dari hal di atas beberapa peneliti memilih pengukuran *outcome* lebih spesifik berdasar level kecacatan yang diderita. Instrumen yang dipakai seperti *disability rating scale (DRS)*, *the functional independence measure (FIM)*, *the Rancho Los Amigos levels of cognitive functioning scale (LFCS)*, dan *community integration questionnaire (CIQ)*. Instrumen tersebut telah digunakan pada berbagai studi dan berguna untuk merehabilitasi pasien pasca trauma kepala.²⁴

2.4. Tipe lesi intrakranial berdasar *CT scan*

Setelah trauma pada kepala, jaringan otak dapat cedera dengan didapatkan adanya kontusio, laserasi atau hematoma. Lesi tersebut dapat terdeteksi dengan *CT scan* dengan gambaran densitas tinggi atau campuran. Lesi ini menyebabkan efek massa pada seluruh parenkim cerebral. Dengan klasifikasi dari *Traumatic Coma Data Bank* thn 1991 (tabel 2) berdasar gambaran *CT scan* maka penderita dapat digolongkan perlu tindakan operasi atau tidak perlu. Sebagai contoh penderita dengan kategori *CT scan evacuated mass* tanpa adanya *midline shift* memiliki resiko rendah kematian atau peninggian tekanan intrakranial, dengan kata lain pasien yang memerlukan tindakan operasi memiliki kecenderungan tidak mengalami peningkatan tekanan intrakranial serta mempunyai *outcome* yang lebih baik.^{15,16}

Tabel 2 : TCDB Classification of Head Injury based on CT^{14,15}

Diffuse Injury I *No visible intracranial pathology on CT*

Diffuse Injury II *Cistern present; Midline shift 0-5 mm/ or lession densities present*
(may include bone fragment or foreign body)

No high or mixed density lesion > 25 ml

Diffuse Injury III Cistern compressed or absent; Midline shift 0-5 mm

(swelling) No high or mixed density lesion > 25 ml

Diffuse Injury IV Midline shift > 5mm; no high or mixed density lesion > 25 ml

(shift)

Evacuated mass Any lesion surgically evacuated

Non-evacuated mass High or mixed density lesion > 25 ml not evacuated

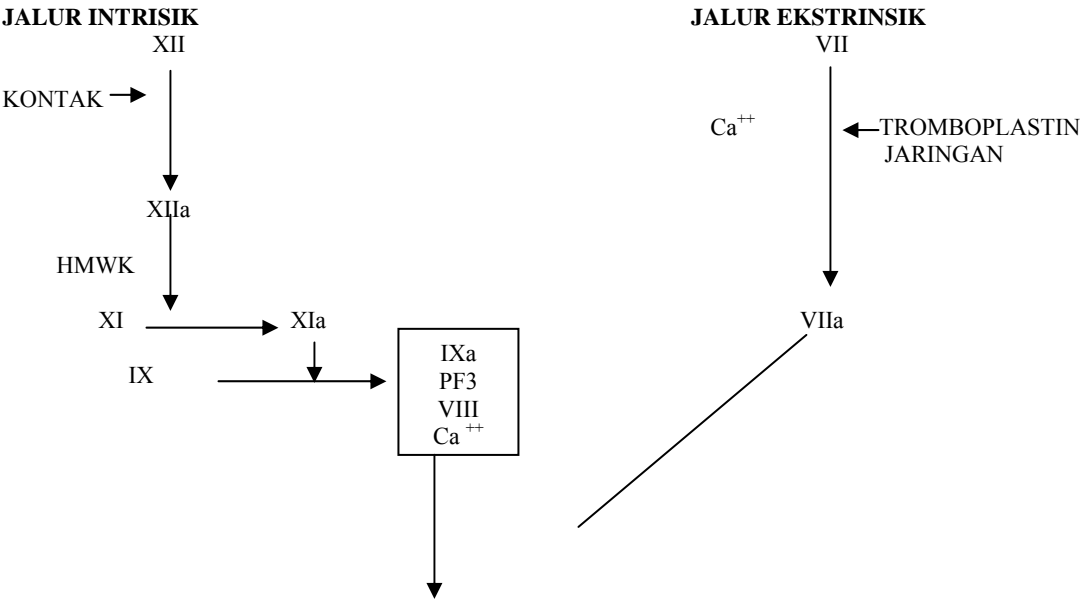
2.5. Skor trauma

Trauma mayor ekstrakranial dapat mempengaruhi keadaan penderita secara umum yang dapat mempengaruhi timbulnya cedera sekunder. Dikatakan trauma mayor apabila *Injury Severity Score (ISS)* > 16, dimana ISS merupakan jumlah kuadrat dari derajat/nilai tertinggi *Abbreviated Injury Scale (AIS)* pada cedera tiga sistem terberat. Penilaian AIS berdasarkan cedera anatomis meliputi : Eksternal, Kepala (termasuk wajah), Leher, Thorak, Abdomen / organ pelvis, Spinal, dan Ekstremitas dan tulang-tulang pelvis. Masing-masing sistem dinilai secara anatomis terhadap cedera yang terjadi dengan kriteria : Cedera *ringan* nilai 1, *sedang* nilai 2, *berat tidak berbahaya* nilai 3, *berat dan berbahaya* nilai 4, *kritis* nilai 5.¹⁸ Semakin tinggi ISS maka pengaruh timbulnya cedera sekunder semakin besar, juga akan mempengaruhi status koagulasi penderita.

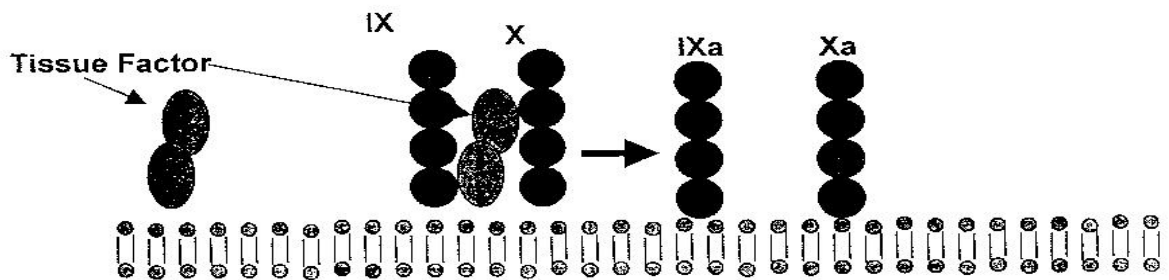
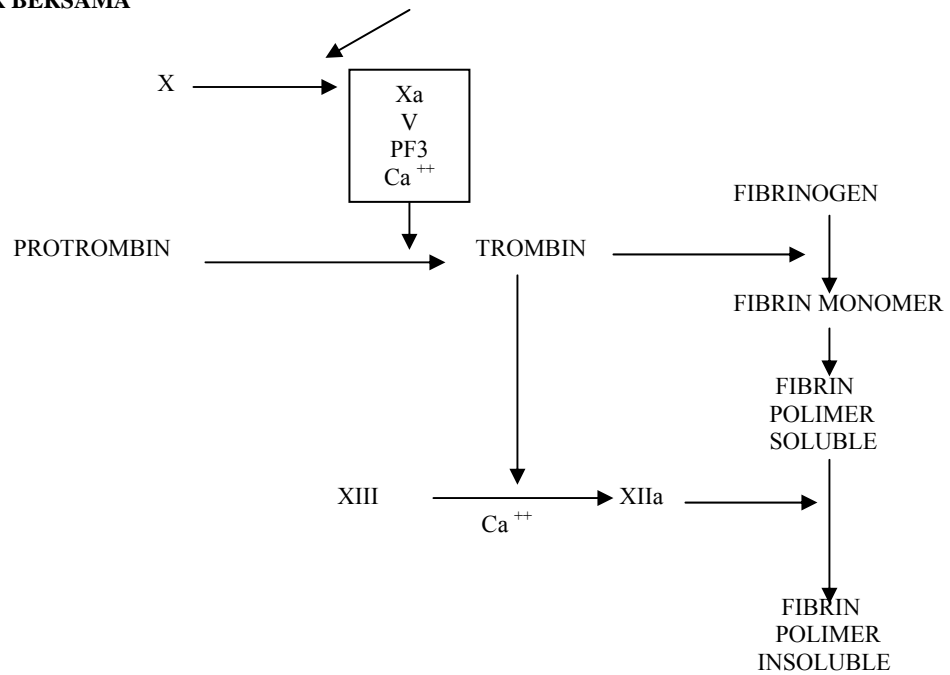
2.6. Koagulopati

Ada beberapa sistem yang berperan dalam sistem hemostasis yaitu sistem vaskuler, trombosit, dan pembekuan darah.^{9,10,11,12,13} Koagulasi adalah proses kompleks pembentukan jendalan darah. Koagulasi dimulai dengan terdapatnya kerusakan pembuluh darah pada lapisan endothel. Trombosit kemudian membentuk gumpalan untuk menutup daerah yang rusak; hal ini disebut hemostasis primer. Hemostasis sekunder terjadi secara simultan dengan adanya protein dalam plasma disebut faktor koagulasi untuk membentuk benang-benang fibrin yang memperkuat gumpalan dari trombosit. Secara klasik proses pembekuan dibagi dalam tiga jalur. Jalur intrinsik (*contact activation pathways*) dan jalur ekstrinsik (*tissue factor*) keduanya mengaktivasi jalur bersama dari faktor X, trombin dan fibrin. Disamping itu juga membutuhkan kofaktor seperti vitamin K, ion kalsium dan phospholipid untuk menjaga fungsi pembekuan darah. Selain itu ada mekanisme penghambatan proses koagulasi oleh inhibitor yaitu protein C (sebagai kofaktor inhibitor), antitrombin dan TFPI (*tissue factor pathway inhibitor*). Bila terdapat abnormalitas dari inhibitor mengakibatkan peningkatan trombosis. Dan proses yang tak kalah penting adalah fibrinolisis. Fibrinolisis adalah proses degradasi dan penyerapan dari jendalan darah (produk dari koagulasi). Enzim utama yang berperan adalah plasmin yang mengatur bermacam-macam aktivator dan inhibitor.^{9,13,19}

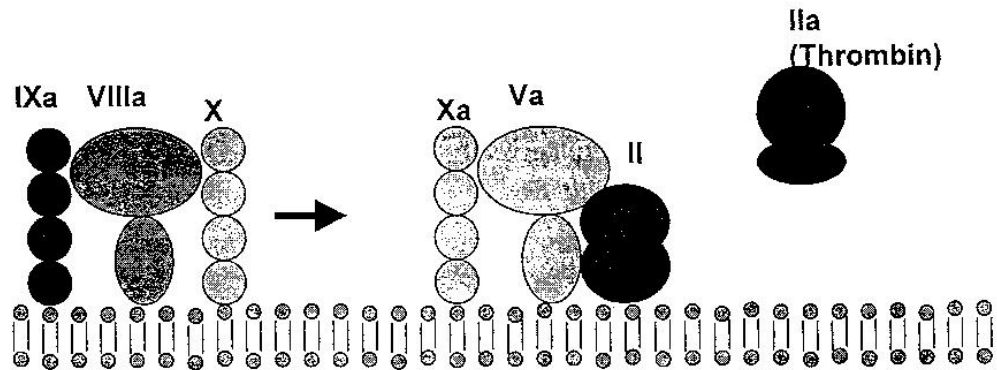
Gb.2 Skema pembekuan darah ^{9,10,11,19}



JALUR BERSAMA



Gambar. 3 aktivasi koagulasi jalur ekstrinsik : tissue factor/factor VII complex terikat pada permukaan phospholipid mengaktifkan faktor IX dan faktor X. Dikutip dari Gastineau.¹²



Gambar. 4 aktivasi koagulasi jalur intrinsik : faktor IXa yang terikat dengan faktor VIIIa dengan adanya calcium pada permukaan phospholipid mengubah faktor X menjadi faktor Xa, lalu faktor Xa berikatan dengan faktor Va dan ditambah faktor II akan membentuk thrombin. Dikutip dari Gastineau.¹²

Koagulopati adalah proses patologis yang menyebabkan kegagalan hemostasis atau mekanisme untuk menghentikan dan mencegah perdarahan. Pasien dengan cedera kepala berat dapat ditemukan koagulopati secara klinis dan laboratoris terutama pada kejadian cedera jaringan otak langsung. Koagulopati yang terjadi pada penderita cedera kepala berat karena pelepasan faktor jaringan (salah satunya tromboplastin yang kaya di jaringan otak) dan koagulan lain dari parenkim otak yang rusak masuk ke peredaran darah sistemik mempengaruhi proses pembekuan darah.^{5,6,7,11,12,13}

Tromboplastin ditemukan dalam konsentrasi tinggi pada jaringan parenkim otak. Bila terjadi cedera kepala disertai kerusakan parenkim otak maka tromboplastin akan mengaktivasi faktor koagulasi pada tingkat lokal. Jika kerusakan parenkim di otak cukup besar maka semakin besar kadar tromboplastin yang lepas masuk ke

peredaran darah sistemik dan menyebabkan tidak terkontrolnya aktivasi faktor pembekuan darah sehingga dapat mengakibatkan koagulopati sistemik atau DIC (*Disseminated Intravaskular Coagulation*).^{5,6,7,12,13,17} DIC adalah suatu sindroma di mana terjadi pembentukan fibrin yang menyebar di pembuluh darah kecil yang terjadi sebagai akibat terbentuknya trombin. Proses ini dimulai dengan munculnya aktivitas prokoagulan dalam sirkulasi darah. Terjadi pemakaian trombosit berlebih dan berbagai faktor pembekuan dalam membentuk fibrin, yang kemudian diikuti dengan fibrinolisis sekunder. Gambaran klinis DIC bervariasi dari perdarahan akut yang berat sampai kelainan yang ringan dengan lebih menonjolnya manifestasi trombotik.^{5,7,8,13,17} Beberapa faktor yang mempengaruhi gambaran klinis ini adalah jenis penyebab, kecepatan dan berat ringannya proses; serta kemampuan sistem retikuloendotelial untuk membersihkan hasil aktivasi sistem pembekuan dan fibrinolisis. Pada keadaan akut, penurunan faktor pembekuan dan trombosit sangat mencolok. Sebaliknya pada keadaan kronik, terjadi kompensasi (atau bahkan kompensasi berlebih). Mungkin pula DIC tidak jelas secara klinis dan baru diketahui dari hasil pemeriksaan hematologis.^{5,6,7,8,13} Beberapa peneliti telah melaporkan adanya indikasi erat pasien cedera kepala berat dengan *hypercoagulable state* saat masuk mempunyai *outcome* buruk. *National Traumatic Coma Data Bank* telah mengkonfirmasi bahwa ada hubungan kuat antara DIC penderita pada saat masuk dengan *outcome* buruk.¹⁷

Pemeriksaan laboratorium yang akan didapatkan pada pasien cedera kepala disertai koagulopati adalah (1) penurunan jumlah trombosit darah tepi, (2) pemanjangan masa plasma protrombin, (3) pemanjangan masa tromboplastin parsial teraktivasi, (4) pemanjangan masa trombin, serta (5) penurunan kadar fibrinogen plasma. Sedangkan pada DIC pemeriksaan laboratorium menunjukkan kondisi ke-5 hal di atas terjadi bersama-sama.^{9,11,12,13} Jumlah trombosit darah tepi berkurang akibat trombosit terperangkap oleh fibrin sewaktu pembentukan mikrotrombi yang terus-menerus yang di lain pihak tidak dimbangi oleh kecepatan produksinya. Selain itu juga karena terjadinya agregasi trombosit yang diaktifkan oleh trombin. Pemanjangan masa protrombin plasma terutama karena menurunnya aktivitas faktor-faktor pembekuan pada jalur ekstrinsik dan jalur bersama yaitu fibrinogen, protrombin, faktor V, X, dan VII. Pemanjangan masa tromboplastin parsial teraktivasi terutama akibat oleh menurunnya aktivitas faktor-faktor pembekuan pada jalur intrinsik dan jalur bersama yaitu fibrinogen, protrombin, faktor V, X, VIII, IX, XI dan XII.^{9,11,12,13} Pemecahan fibrinogen menjadi produk degradasi fibrinogen hal itulah yang menjadi kausa penurunan kadar fibrinogen secara kuantitas.^{11,12,17} Tes-tes untuk sistem pembekuan darah dapat digolongkan atas tes saring dan tes khusus. Tes saring penting untuk menjamin integritas secara keseluruhan sistem koagulasi dan untuk menentukan di mana letak kelainan dari jalur intrinsik, ekstrinsik dan jalur bersama, yang meliputi :^{10,19}

1. Tes PT (*Prothrombin Time*); adalah tes untuk menentukan defisiensi dari jalur ekstrinsik dan bersama. Hal-hal yang dapat mempengaruhi hasil adalah penggunaan antikoagulan oral, heparin, kepekaan reagen tromboplastin, kadar kalsium dan teknik pemeriksaan yang salah. Interpretasi memanjang pada :
 - a. Penanganan terhadap obat-obat antikoagulan oral
 - b. Penyakit hati
 - c. Defisiensi vitamin K
 - d. Defisiensi F.VII, X,V, protrombin dan fibrinogen
2. Tes APTT (*Activated Partial Thromboplastin Time*); adalah tes saring terhadap jalur intrinsik dan bersama yang digunakan untuk mendeteksi defisiensi terhadap semua faktor dari jalur intrinsik dan bersama Hal-hal yang dapat mempengaruhi hasil tes ini adalah heparin, kepekaan reagen tromboplastin, kadar kalsium dan teknik pemeriksaan yang salah. Interpretasi memanjang pada :
 - a. Jika terjadi defisiensi satu atau lebih dari faktor-faktor koagulasi intrinsik dan jalur bersama (F.XII, XI, IX, VIII, X, V, Protrombin dan fibrinogen)
 - b. DIC
 - c. Penyakit hati
 - d. Hemofilia
3. Tes TT (*Thrombin Time*); adalah tes yang mengukur waktu yang dibutuhkan untuk membentuk bekuan dari plasma setelah penambahan trombin dalam

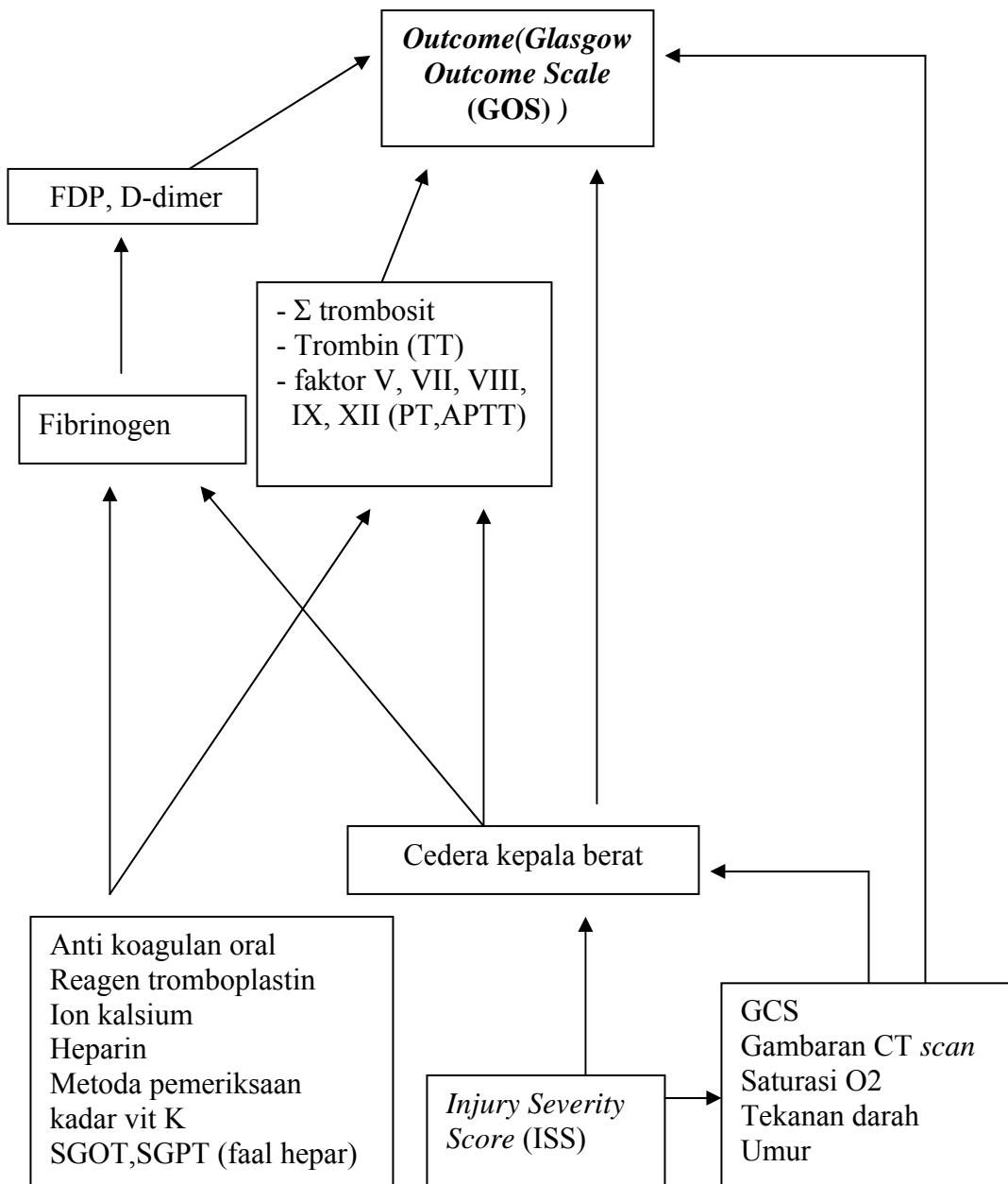
sejumlah fibrinogen normal. Hal-hal yang dapat mempengaruhi hasil adalah penggunaan antikoagulan oral, heparin, kadar dan fungsi fibrinogen dan teknik pemeriksaan yang salah. Interpretasi : memanjang pada :

- a. Penurunan nilai fibrinogen
 - b. Disfungsi molekul fibrinogen
 - c. Terapi heparin
 - d. Peninggian produk degradasi fibrinogen (FDP)
4. Tes fibrinogen, adalah tes yang dipakai untuk mengukur kadar (kuantitas) fibrinogen dan tidak dapat mendeteksi adanya kelainan fungsi fibrinogen. Interpretasi : memanjang pada :
- a. Peninggian produk degradasi fibrinogen (FDP)
 - b. Heparin lebih daripada 5 U.S.P unit/ ml

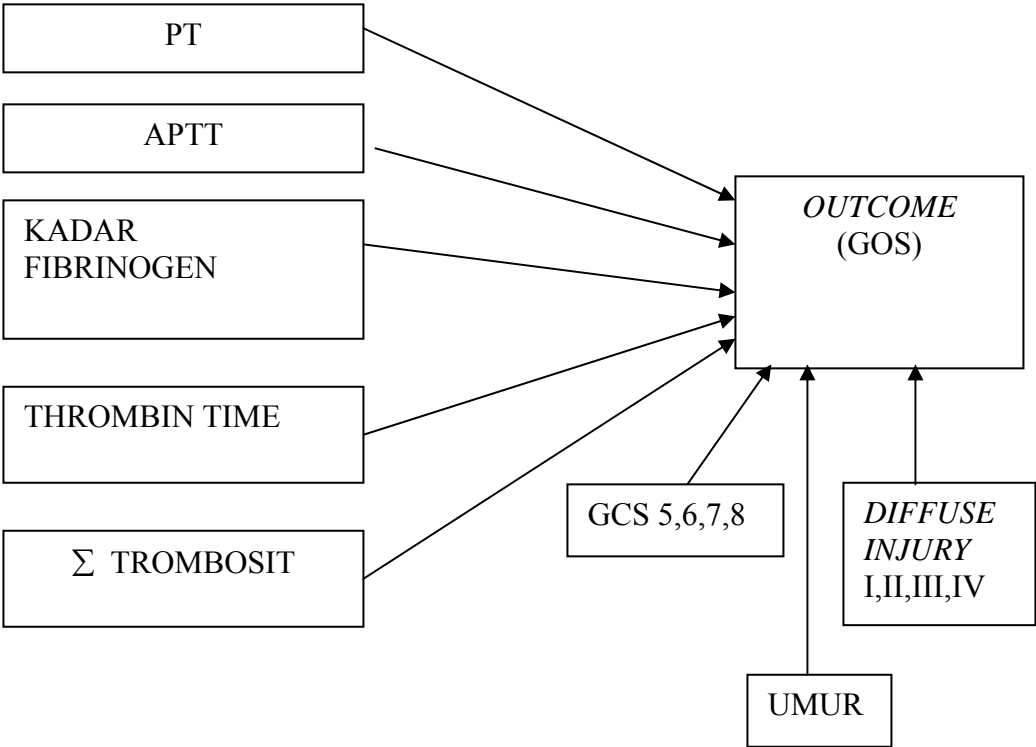
BAB 3

KERANGKA TEORI DAN KONSEP

3.1. Kerangka teori



3.2 Kerangka konsep



BAB 4

HIPOTESIS

Dari kerangka teori tersebut kami susun hipotesis sebagai berikut :

1. Ada pengaruh pemanjangan PT, APTT dan TT terhadap *outcome* penderita cedera kepala berat dengan gambaran *CT scan diffuse injury*.
2. Ada pengaruh jumlah trombosit darah tepi kurang dari angka normal dan kadar fibrinogen plasma darah tepi kurang dari normal terhadap *outcome* penderita cedera kepala berat dengan gambaran *CT scan diffuse injury*.

BAB 5

METODE PENELITIAN

5.1. Desain penelitian

Penelitian dilakukan dengan desain *cohort study* pada penderita cedera kepala berat yang memenuhi kriteria inklusi yang datang ke Instalasi Rawat Darurat RSUP Dr. Kariadi Semarang dan dirawat di bagian Bedah Saraf RSUP Dr. Kariadi Semarang.

5.2. Tempat dan Waktu

Penelitian dilakukan di bagian Bedah Saraf dan Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Kariadi Semarang mulai November 2005 – Juni 2007.

5.3. Populasi dan Sampel

5.3.1. Populasi

Subyek penelitian adalah semua penderita cedera kepala yang dirawat di bagian Bedah Saraf RSUP Dr. Kariadi selama periode November 2005 – Juni 2007.

5.3.2. Besar sampel

Sampel yang diperlukan pada penelitian tersebut menggunakan tehnik *consecutive* sampling. Besar sampel ditentukan dengan rumus sebagai berikut⁽²⁴⁾ :

$$n=2 \left[\frac{(Z\alpha + Z\beta)s}{(X1-X2)} \right]^2$$

s = simpang baku kedua kelompok, s = 1,5

X1-X2 = perbedaan klinis yang diinginkan X1 = 3, X2 = 2

Z α = tingkat kemaknaan, 1,960

Z β = *power*, 1,282

n = 47 ~ 50

5.4. Kriteria inklusi dan eksklusi

5.4.1. Kriteria inklusi :

- a. Penderita cedera kepala berat semua jenis kelamin
- b. berumur dewasa (lebih dari 14 tahun)
- c. GCS 5 - 8
- d. hasil pemeriksaan *CT scan* kranIOCerebral dengan kesimpulan *diffuse injury*
- e. *Injury Severity Score* < 16

5.4.2. Kriteria Eksklusi :

a. Penderita menjalani operasi definitif

5.5. Identifikasi dan operasionalisasi variabel

5.5.1 Identifikasi variabel

5.5.1.1 Variabel tergantung : *Glasgow Outcome Scale*

5.5.1.2 Variabel bebas :

- PT (*Prothrombin Time*)
- APTT (*Activated Partial Thromboplastin Time*)
- TT (*Thrombin Time*)
- Jumlah Trombosit
- Kadar fibrinogen

5.5.1.3 Variabel pengganggu :

- Umur
- GCS 5, 6,7, dan 8
- *Diffuse injury* I, II, III, dan IV

5.5.2 Operasionalisasi variabel :

5.5.2.1 *Glasgow Outcome Scale*

Glasgow Outcome Scale (*GOS*) adalah suatu skala pengukuran *outcome* pada cedera kepala yang dipakai untuk menyatakan prognosis, dinyatakan 1 bulan setelah cedera, yang terdiri 5 kategori :

1. *Death (D)* : Meninggal

2. *Vegetatif (V)* : bangun tanpa respon
3. *Severe disable (SD)* : Sadar tetapi tergantung pada orang lain dalam kehidupan sehari-hari.
4. *Moderate disable (MD)* : tidak tergantung orang lain tetapi ada kecacatan untuk kembali ke pekerjaannya sehari-hari secara psikis.
5. *Good recovery (G)* : dapat menjalankan kehidupan dan bekerja normal

Outcome dikatakan baik pada kriteria G dan MD, buruk pada SD, V dan D. Data skala nominal.

5.5.2.2 Parameter Koagulasi terdiri dari :

- i. Jumlah trombosit, adalah parameter koagulasi yang ditetapkan dengan menghitung jumlahnya pada sediaan darah tepi dengan metoda otomatis dan dinyatakan dalam ribu per mm^3 , angka normal : $148.000 - 440.000/\text{mm}^3$
- ii. PT , adalah parameter koagulasi yang ditetapkan dengan metoda otomatis dan dinyatakan dengan satuan dalam detik, angka normal : 10 – 15 detik
- iii. APTT , adalah parameter koagulasi yang ditetapkan dengan metoda otomatis dan dinyatakan dengan satuan dalam detik, angka normal : 26 – 36 detik

- iv. TT dalam serum, adalah parameter koagulasi yang ditetapkan dengan metoda otomatis dan dinyatakan dengan satuan dalam detik, angka normal 10,7-13,7 detik
- v. Kadar fibrinogen, adalah parameter koagulasi yang ditetapkan dengan metoda otomatis dan dinyatakan dengan satuan mg/dl, angka normal 180-350 mg/dl

Data skala nominal.

5.5.2.3 Variabel pengganggu, terdiri dari :

- Umur, adalah usia penderita yang diketahui saat diperiksa yang dinyatakan dalam tahun. Umur dibagi menjadi dua kelompok yaitu di bawah 35 tahun (14-34 tahun) dan di atas 35 tahun (35 tahun ke atas).¹⁴ Data skala nominal.
- GCS, adalah skala pengukuran tingkat kesadaran sesuai dengan skala coma dari Glasgow, terdiri dari :

Respons membuka mata (Eye atau E)

Skor 4 : membuka mata spontan

3 : membuka mata dengan panggilan

2 : membuka mata dengan rangsang nyeri

1 : tidak mau membuka mata sama sekali

Respons motorik terbaik (Motor atau M)

Skor 6 : mengikuti perintah (*following command*)

5 : melokalisasi nyeri

4 : fleksi normal (*withdrawal* reflek dengan rangsang nyeri)

3 : posisi dekortikasi (fleksi ekstremitas atas, dan ekstensi ekstremitas bawah)

2 : posisi deserebrasi (ekstensi ekstremitas atas dan ekstensi ekstremitas bawah)

1 : tidak ada respon motorik

Respons verbal terbaik (verbal atau V)

Skor 5 : bicara terarah (orientasi baik)

4 : bingung (ada disorientasi)

3 : kalimat tidak dimengerti (tapi kata-kata masih jelas)

2 : kata-kata yang tidak jelas (suara yang tidak dimengerti)

1 : tidak ada suara

yang merupakan penjumlahan skor total E, M, dan V dengan nilai 5, 6, 7 dan 8. Data skala nominal.

- *Diffuse injury*, adalah kesimpulan hasil pembacaan *CT scan* sesuai dengan kategori TCDB tahun 1991 yang terdiri : ^{14,15}

Diffuse Injury I *No visible intracranial pathology on CT*

Diffuse Injury II *Cistern present; Midline shift 0-5 mm/ or lession densities present (may include bone fragment or foreign body) No high or mixed density lession >25 ml*

Diffuse Injury III Cistern compressed or absent; Midline shift 0-5mm

(swelling) No high or mixed density lesion > 25 ml

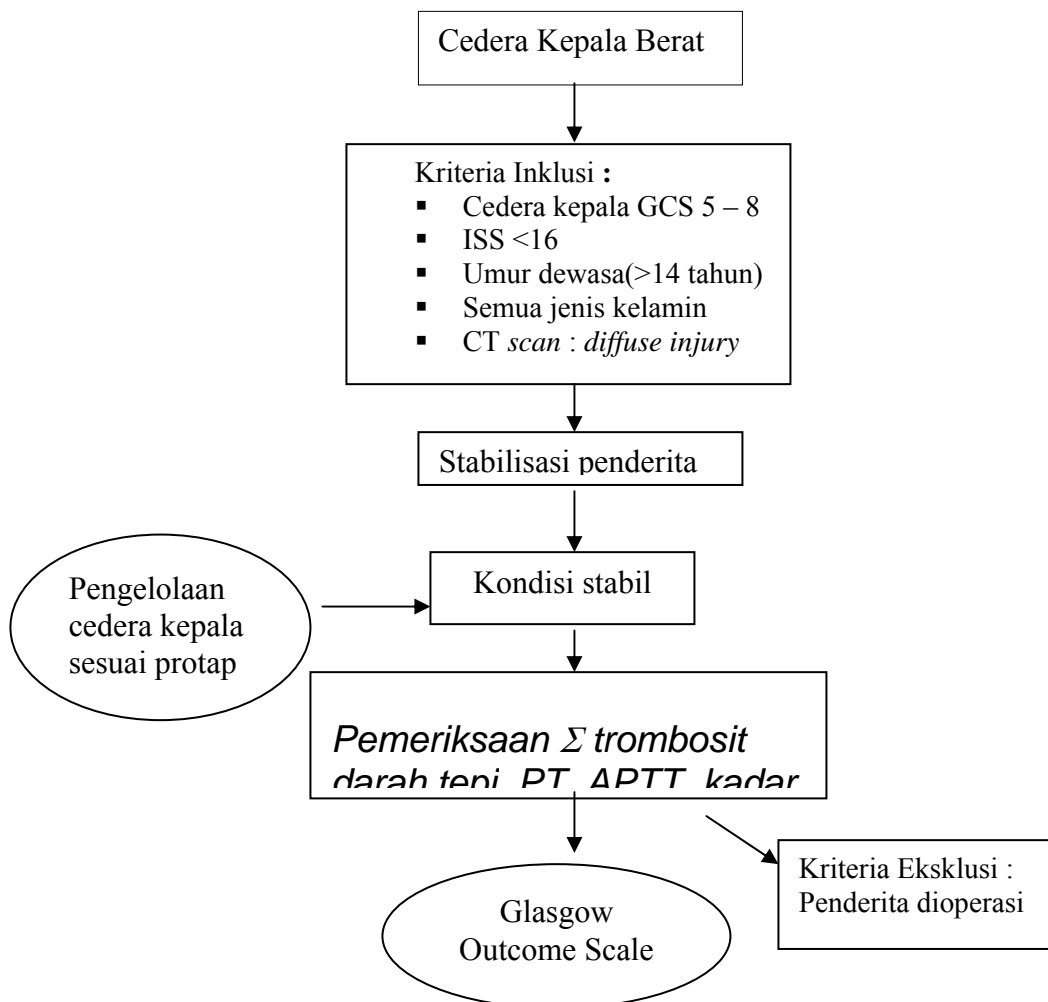
Diffuse Injury IV Midline shift > 5mm; no high or mixed density

(shift) lesion > 25 ml

Data skala nominal.

5.6 Alur penelitian

Bagan-1. Alur penelitian



5.7. Cara Kerja

1. Dokter pemeriksa adalah residen tahap IV atau tahap III yang telah menjalani stase di SMF Bedah Saraf yang bertugas di Instalasi Rawat Darurat, hasil pemeriksaan dicatat pada formulir yang telah disediakan.
2. Setiap subyek penelitian yang telah memenuhi kriteria inklusi mendapatkan penanganan awal sesuai ATLS dan setelah kondisi stabil dilakukan pencatatan identitas penderita meliputi nama, umur, jenis kelamin.
3. Selanjutnya dilakukan pemeriksaan standar berupa pengukuran tanda vital (tensi, nadi dan RR), GCS, ISS, dan pemeriksaan laboratorium darah rutin.
4. Dilakukan pemeriksaaan *CT scan* kraniocerebral
5. Setiap subyek penelitian mendapat terapi penatalaksanaan cedera kepala berat yang berlaku dan dirawat di SMF Bedah Saraf RSUP Dr. Kariadi Semarang dan dilakukan pemeriksaan jumlah trombosit, PT, APTT, TT, kadar fibrinogen.
6. Evaluasi GOS dilakukan terhadap semua penderita 1 bulan pasca trauma.

5.8. Manajemen dan analisis data

Pengelolaan data dilakukan dengan secara manual dan komputer dengan menggunakan program SPSS 11.0 dan data *base*⁽²⁵⁾ Penyajian hasil penelitian dalam bentuk deskriptif serta menggunakan analisis bivariat dan untuk mengetahui pengaruh paramater koagulasi terhadap *outcome* penderita dilakukan analisis

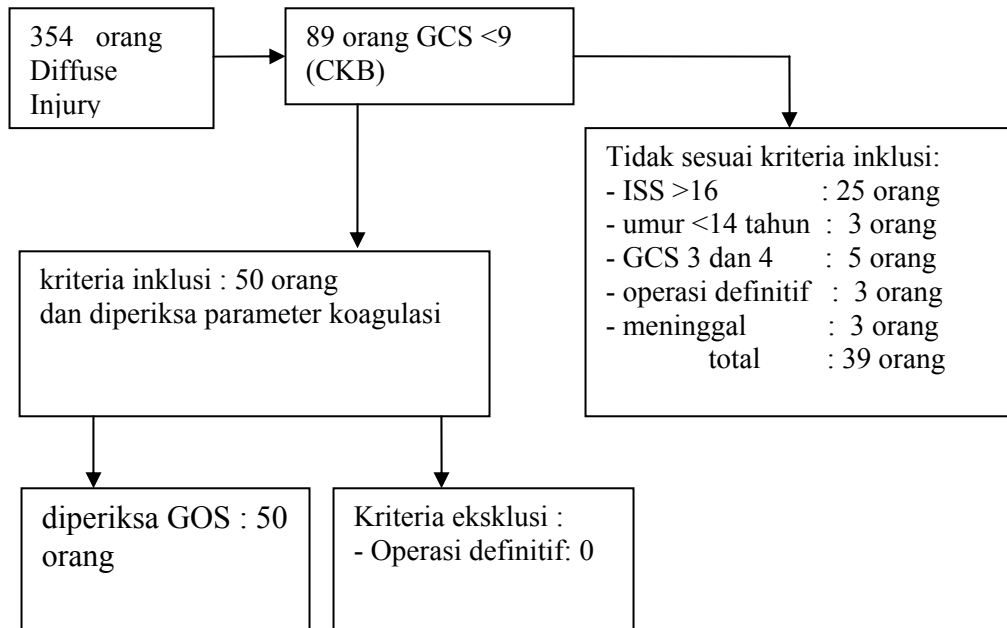
multivariat regresi logistik bersama variabel pengganggu , perhitungan rasio risiko relatif serta perhitungan *attributable risk*. Penelitian dilakukan dengan desain *cohort study* dengan interval kepercayaan 95 % dan batas kemaknaan yang diterima apabila $p < 0,05$.

BAB 6

HASIL PENELITIAN

Selama periode penelitian antara bulan November 2005 hingga Juni 2007, terdapat 354 penderita dengan diagnosis *diffuse injury* (DI) yang dirawat di SMF Bedah Saraf dan SMF Bedah RSUP Dr. Kariadi Semarang. Dari jumlah tersebut didapatkan 89 penderita dengan GCS<9. Dari 89 orang tersebut didapatkan Injury severity score>16 sejumlah 25 orang, umur<14 tahun sebanyak 3 pasien, GCS 3-4 sejumlah 5 orang , penderita yang menjalani operasi definitif 3 orang serta 3 orang meninggal sebelum sempat diperiksa laboratorium parameter koagulasi. 50 orang sisanya penderita cedera kepala berat dengan gambaran *CT scan diffuse injury* yang memenuhi kriteria inklusi.

Bagan-2. Alur penderita selama periode penelitian :



6.1. Deskripsi data .

1. Jenis kelamin responden

Dari 50 pasien didapatkan pria sejumlah 39(78%) dan 11(22%) wanita.

2. Umur responden

Tabel 3. Hubungan umur dengan *outcome* (GOS)

Kelompok umur	Frekuensi	<i>Outcome</i>	
		Buruk	Baik
14-34 tahun	23	8	15
35 tahun ke atas	27	14	13
<i>Jumlah</i>	50	22	28

Dari tabel 3 setelah dilakukan analisis bivariat dengan *Pearson Chi-square* didapatkan nilai $p= 0,226$.

3. GCS

Tabel 4. Hubungan derajat GCS dengan *outcome* (GOS)

GCS	Frekuensi	<i>Outcome</i>	
		Buruk	Baik
5	3 (100%)	3 (100%)	0 (0%)
6	7 (100%)	5 (71%)	2 (29%)
7	15 (100%)	9 (60%)	6 (40%)
8	25 (100%)	5 (20%)	20 (80%)
<i>Jumlah</i>	50	22	28

Dari tabel 4 dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok 1 adalah GCS 5 dan 6 dan kelompok 2 GCS 7 dan 8. Setelah dilakukan analisis bivariat *Pearson Chi-square* didapatkan nilai $p= 0,010$.

4. Diffuse injury

Tabel 5. Hubungan *diffuse injury* dengan *outcome* (GOS)

<i>Diffuse injury</i>	Frekuensi	<i>Outcome</i>	
		Buruk	Baik
I	5 (100%)	1 (25%)	4 (75%)
II	26 (100%)	6 (23%)	20 (77%)
III	9 (100%)	7 (78%)	2 (22%)

IV	10 (100%)	8 (80%)	2 (20%)
Jumlah	50	22	28

Dari tabel 5 dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok 1 adalah *diffuse injury* tipe I dan II dan kelompok 2 *diffuse injury* tipe III dan IV. Setelah dilakukan analisis bivariat *Pearson Chi-square* didapatkan nilai $p=0,000$.

Tabel 6. Hubungan parameter koagulasi dengan *outcome* (GOS)

Variabel	<i>outcome</i> buruk		<i>outcome</i> baik		nilai p
	n	%	n	%	
PT					
Memanjang	13	26	7	14	0,015
Normal	9	18	21	42	
APTT					
Memanjang	9	18	11	22	0,907
Normal	13	26	17	34	
TT					
Memanjang	12	24	18	36	0,485
Normal	10	20	10	20	
Trombosit					
<148.000/mm ³	0	0	0	0	
Normal	28	56	22	44	
Kadar fibrinogen					
<180 mg/dL	0	0	0	0	
Normal	2	4	6	12	

Keterangan : nilai p dari uji komparabilitas dengan *Pearson Chi-Square* (χ^2)

Karena hanya PT yang mempunyai nilai signifikan ($p=0,015$) maka dilanjutkan dengan perhitungan *Atributable risk* (AR).³³

Tabel 7. Hubungan PT dengan *outcome*(GOS)

PT	<i>Outcome</i>	
	Buruk	Baik
Memanjang	13	7
Normal	9	21

$$\begin{aligned}
 \text{Rumus } \textit{Attributable risk} \text{ (AR)} &: \frac{a}{(a + b)} - \frac{c}{(c+d)} \\
 &: \frac{13}{13+7} - \frac{9}{9+21} \\
 &: 0,35 = 35 \%
 \end{aligned}$$

Seluruh pasien menunjukkan jumlah trombosit darah tepi dalam kisaran normal . Dari hasil pengolahan data didapatkan paling rendah jumlah trombosit responden adalah 186.000/mm³ dan paling tinggi 409.000/mm³. Dengan demikian tidak dapat dilakukan uji statistik lebih lanjut. Terdapat 42 pasien (84%) yang menunjukkan kadar fibrinogen >350 mg/dL dan 8 orang (16%) yang normal. Seluruh responen tidak mengalami kadar fibrinogen kurang dari 180 mg/dL, oleh karena itu tidak dapat dilakukan uji statistik. Dengan perincian 2 orang mengalami kadar fibrinogen normal dengan *outcome* buruk, 6 orang mengalami kadar fibrinogen normal dengan *outcome* baik. Sedangkan yang mempunyai kadar fibrinogen >350 mg/dL dengan *outcome* buruk 20 orang dan 22 orang dengan *outcome* baik.

6.2. Pengaruh faktor independen, variabel pengganggu terhadap *outcome*

Tabel 8. Analisis multivariat regresi logistik umur, PT, APTT, TT, *diffuse injury* (DI) dan GCS terhadap *outcome*.

Variabel	B	SE	Sig	RR	95% CI for RR	
					Lower	Upper
Umur	0,762	0,852	0,371	2,142	0,403	11,377
PT	1,809	0,903	0,045	6,102	1,040	35,791
APTT	1,331	0,987	0,178	3,783	0,546	26,200
TT	0,482	0,880	0,548	1,620	0,289	9,097
DI *	3,300	1,174	0,005	27,123	2,718	270,703
GCS **	2,153	1,093	0,049	8,606	1,010	73,309

Keterangan : * DI III dan IV dibanding DI I dan II

** GCS 5 dan 6 dibanding GCS 7 dan 8

Dari tabel 8 menunjukkan yang bermakna secara statistik adalah PT, DI dan GCS.

Sedangkan Umur, APTT, dan TT tidak bermakna secara statistik.

BAB 7

PEMBAHASAN

Selama periode penelitian bulan November 2005 hingga Mei 2007 terdapat 354 penderita dengan diagnosis *diffuse injury* di mana 50 penderita CKB dengan *diffuse injury* yang dirawat di SMF Bedah Saraf RS Dr. Kariadi yang memenuhi kriteria inklusi.

Dari 50 pasien kaum pria lebih dominan dibandingkan dengan kaum wanita yaitu laki-laki 39 orang (78%) dan perempuan 11 orang (22%). Hal ini umumnya disebabkan karena kaum pria lebih banyak melakukan aktifitas/ kegiatan sehari-hari dibandingkan wanita.

Dari 50 penderita yang diperiksa yang mempunyai *outcome* buruk sebesar 22 orang sedangkan yang mempunyai *outcome* baik sebesar 28 orang. Dari hasil penelitian memperlihatkan bahwa semakin GCS rendah *outcome* yang didapat semakin buruk. Pada kelompok *diffuse injury* memperlihatkan semakin tinggi levelnya *outcome* yang didapat semakin buruk. Hasil ini sesuai dengan data yang diperoleh dari TCDB¹⁴ yang menyimpulkan semakin tinggi tingkat *diffuse injury* semakin buruk *outcomenya* juga semakin rendah skor GCS semakin buruk *outcomenya*.

Dari analisis multivariat regresi logistik dapat diketahui bahwa risiko relatif PT 6,102 paling tinggi bila dibandingkan risiko relatif pada APTT (3,783), TT (1,620) pada kelompok *diffuse injury* III dan IV serta kelompok GCS 5 dan 6. Hasil ini menunjukkan bahwa pemanjangan PT merupakan yang paling berpengaruh pada *outcome* buruk cedera kepala berat dengan AR= 35%. AR PT hanya sebesar 35% hal ini dikarenakan ada faktor lain yang berpengaruh yaitu *diffuse injury* dan GCS. *Diffuse injury* III dan IV serta GCS 5 dan 6 mempunyai nilai p=0,005 dan p=0,049; hal tersebut berarti bahwa variabel tersebut juga berpengaruh terhadap *outcome* buruk. Dari analisis multivariat regresi logistik dengan menggunakan persamaan :

$$P = \frac{1}{1+e^{-(a+b_1x_1+b_2x_2+b_3x_3+\dots+b_ix_i)}}$$

P adalah peluang terjadinya efek

X1 sampai xi adalah variabel prediktor dan perancu

b1 sampai bi adalah koefisien regresi

a adalah konstanta

e adalah bilangan natural

kita dapat memprediksi *outcome* pada pasien. Sebagai contoh ada pasien dengan diagnosis *diffuse injury* II, GCS 6, disertai PT memanjang maka peluang untuk terjadinya *outcome* buruk adalah sebagai berikut :

$$P = \frac{1}{1+e^{-(-14,039 + (1,809 \times 1)+(3,300 \times 0)+(2,153 \times 1)}}$$

$$= \frac{1}{1+e^{10,077}}$$

$$= 0,42$$

$$= 42\%$$

Maka pasien tersebut mempunyai peluang terjadinya *outcome* buruk sebesar 42%.

Beberapa peneliti telah menyimpulkan bahwa ada korelasi cedera kepala dengan DIC dan gangguan hemostasis pada laporan-laporan yang terdahulu. Olson cs membuktikan bahwa tes hemostasis dapat dijadikan prediktor *outcome* pada cedera kepala⁶. Pada laporan itu juga menyebutkan bahwa makin tinggi abnormalitas tes hemostasis makin buruk *outcome* pada pasien cedera kepala. Kaufman cs meneliti dengan menilai korelasi laboratorium dengan bukti histopatologi hasil otopsi dan berpendapat bahwa makin berat cedera kepala, menghasilkan abnormalitas koagulasi makin besar dan bukti patologis mikrotrombi.⁸ Kearney cs menunjukkan ada hubungan mortalitas setelah cedera kepala dengan penurunan jumlah trombosit, penurunan kadar fibrinogen, dan pemanjangan PT dan APTT yang semuanya konsisten dengan DIC.⁷ Stein cs juga melaporkan bahwa risiko terjadinya cedera sekunder pada trauma kepala meningkat 85% jika tes koagulasi abnormal.³¹ Komplikasi ini sangat signifikan korelasinya dengan pemanjangan PT. Hymel Kent P. cs menulis bahwa pemanjangan PT pada pasien pediatri trauma kepala berhubungan erat dengan rusaknya jaringan parenkim otak dan memperburuk *outcome*.³² Selanjutnya M. Oertel melaporkan bahwa *delayed traumatic intracerebral*

hemorrhage (DTIH) potensial terjadi pada pasien dengan karakteristik laki-laki; usia tua; abnormalitas parameter koagulasi seperti PT, APTT dan jumlah trombosit; dan hasil *CT scan* awal kontusio serebral disertai tanda-tanda tekanan intrakranial tinggi. Pasien dengan kondisi tersebut merupakan indikasi dilakukan *CT scan* ulang untuk mendeteksi adanya DTIH yang dapat memperburuk *outcome*.³⁴

Koagulopati merupakan komplikasi yang bisa terjadi pada cedera kepala berat. Pemanjangan PT, APTT, dan TT merupakan akibat dari faktor jaringan yang keluar dari jaringan otak yang mengalami trauma yang mengaktifkan jalur ekstrinsik dan intrinsik pembekuan darah dan pada beberapa kasus yang berat mengakibatkan DIC. Dalam hal lain pemanjangan PT bisa juga disebabkan defisiensi vitamin K, penyakit hati, defisiensi faktor VII herediter, dan bisa disebabkan karena pelepasan dari faktor jaringan (komplek faktor VII). Pemanjangan PT sendiri dapat disebabkan hanya dari pelepasan dari faktor jaringan yang mengaktifasi koagulasi melalui jalur ekstrinsik. Pada trauma kepala penyebab pemanjangan PT karena adanya faktor jaringan yang berasal dari parenkim otak yang cedera lalu mengaktifkan jalur ekstrinsik pembekuan darah.

Pada penelitian ini masih ada kekurangannya yaitu belum dapat menilai pengaruh koagulopati terhadap masing-masing kelompok GCS dan tiap tipe *diffuse injury*. Hal tersebut disebabkan karena jumlah sampel yang kurang besar.

BAB 8

SIMPULAN DAN SARAN

8.1 Simpulan.

Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa :

1. Pemanjangan APTT dan TT tidak berpengaruh terhadap *outcome* penderita cedera kepala berat dengan gambaran *CT scan diffuse injury*.
2. Jumlah trombosit darah tepi dan kadar fibrinogen plasma tidak berpengaruh terhadap *outcome* penderita cedera kepala berat dengan gambaran *CT scan diffuse injury*.
3. Pemanjangan PT berpengaruh terhadap *outcome* buruk penderita cedera kepala berat dengan gambaran *CT scan diffuse injury* yaitu dengan didapatkan risiko relatif 6 kali dibanding PT yang normal pada kelompok *diffuse injury* III dan IV serta GCS 5 dan 6 ,dan menyebabkan risiko terjadinya *outcome* buruk sebesar 35% . .
4. *Diffuse injury* III dan IV berpengaruh terhadap *outcome* buruk penderita cedera kepala berat gambaran *CT scan diffuse injury* yaitu dengan didapatkan risiko relatif 27 kali dibanding *diffuse injury* I dan II.
5. GCS 5 dan 6 berpengaruh terhadap *outcome* buruk penderita cedera kepala berat gambaran *CT scan diffuse injury* yaitu dengan didapatkan risiko relatif 8 kali dibanding GCS 7 dan 8.

8.2 Saran

1. Untuk mengetahui prognostik pasien cedera kepala berat perlu dilakukan pemeriksaan PT, APTT, TT, hitung jenis, trombosit, fibrinogen dengan sentrasi pada hasil pemanjangan PT .
2. Penelitian lebih lanjut untuk dapat membuktikan pengaruh koagulopati pada masing-masing tipe *diffuse injury* dan pada masing-masing GCS 5,6,7, dan 8. Dan juga penelitian mengenai seberapa besar *diffuse injury* dapat mempengaruhi terjadinya abnormalitas parameter koagulasi.
3. Pemeriksaan *CT scan* ulang untuk pasien dengan karakteristik : laki-laki; usia tua; abnormalitas parameter koagulasi seperti PT, APTT dan jumlah trombosit; dan hasil *CT scan* awal kontusio serebral disertai tanda-tanda tekanan intrakranial tinggi sebagai deteksi awal DTIH dan upaya pencegahan terjadinya *outcome* buruk.

DAFTAR PUSTAKA

1. Muttaqin Z, Pengelolaan cedera kepala, dalam : Majalah M. Med Indonesia, 1998; 33 (4) :161-170
2. Pick J Chesnut RM, Marshal LF, et al, Extrakranial complications of severe head injury, J. Neuro Surgery, 1992; 77 : 901-907.
3. Epstein FM, Ward JD, Becker DP, Medical complications of head injury, in Head Injury, 2nd, Baltimore, 1987 : 390-415
4. Pacult A, Gudeman SK, Medical management of head injury, 9th ed, WB Saunders Co, 1989: 192-220
5. Sherman C, Stein, et all. Intravascular coagulation : a major secondary insult in nonfatal traumatic brain injury, J Neurosurg 2002; 77 : 3-13
6. Olson JD, Kaufman H, Moake J, et all , The incidence and significance of hemostatic abnormalities in patient with head injuries, Neurosurgery, 1989; 24(6) :825-832.
7. Kearney TJ, Bent L, Grade M, et al, Coagulopathy and catecholamines in severe head injury, The Journal of Trauma, 1992; 32(5) : 608-612.
8. Kaufman HH et all. Clinicopathological correlations of disseminated intravascular coagulation in patients with head injury, Neurosurgery 1984;15 : 34-42.

9. Laffan M.A & Manning R.A. Investigation of haemostasis in Dacie S. VJ and Lewis, S.M., Practical Haematology, 8th ed., Churchill Livingstone;1996: 339-366.
10. Gustinawati R dan kawan-kawan .Tes APTT, PT, Fibrinogen dan TT. Dalam : Interpretasi hasil tes laboratorium diagnostik bagian dari standar medik .Hardjoeno dan kawan-kawan. Lembaga penerbitan Unhas Makassar; 2003 :113-127.
11. Tony Loho dan Rahajuningsih Setiabudy . Pemeriksaan laboratorium pada DIC dan fibrinolisis. dalam : Hemostasis dan trombosis. Rahajuningsih Setiabudy eds. Balai penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Jakarta;1992: 71-66.
12. Silman E .Patofisiologi DIC dan fibrinolisis dalam : hemostasis dan trombosis. Rahajuningsih Setiabudy eds. Balai penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Jakarta. 1992: 65-57.
13. Gastineau D A. Initiation and Control of Coagulation.In : Manual of clinical hematology 3 rd. Joseph J. Mazza eds.Lippincott , William & Willkins 2002 :362-355.
14. Marshall LF & Marshall SB. Outcome prediction in severe head injury. In: Neurosurgery 2nd ed volume 2, Wilkins RH and Rengachary S eds. Mc Graw Hill. 1996 : 2721-2717
15. Muttaqin Z. Intrakranial Pathophysiology and neuroimaging.International conference on Recent Advanceds in Neurotraumatology .2002:39-31.

16. Steven L, et al. Prognosis and outcome in severe head injury. In : Head injury, second ed. USA . 1987:464-83
17. Takahashi H, et al. Fibrinolytic parameters as an admission prognostic marker of head injury in patients who talk and deteriorate. J Neurosurg 1997;86 : 768-722
18. Feliciano, More, Mattox. Trauma Scoring System. In : Trauma 3rd ed. Stamford : Appleton & Lange, 1995: 54-67
19. The Wikipedia free encyclopedia. Coagulation. Adelaide: Wikipedia Foundation Inc; 2007. p 1- 8. Available from: URL: <http://en.wikipedia.org/wiki/Coagulation>.
20. Aldrich E. Francois, Eisenberg M. Howard,et.al. Diffuse brain swelling in severely head – injured children : a report from the NIH traumatic coma data bank. 1992; 76: 684-7.
21. Oenel M, Kelly DF, et al .Progressive hemorrhage after head trauma : predictors and consequences of evolving injury. J Neurosurg 2002; 96 :116-109
22. Sharples PM,Start AG,et al. Cerebral blood flow and metabolism in children with severe head injury. Part I : relation to age, glasgow coma score, outcome, intracranial pressure, and time after injury. Journal of Neurology, Neurosurgery, and psychiatry,1995 :58,145-152.
23. Becker DP, Miller JD,Ward JD,et al. The outcome from severe head injury with early diagnosis and intensive management, J. Neurosurgery, Philadelphia: WB. Saunders;1987; 47 : 28-36

24. Mc.Nett M. A review of predictive ability of Glasgow Coma Scale Scores in head injured patient, *J. Neurosci Nurs.* 2007; 39(2):68-75.
25. Sastroasmoro S, Ismael S. *Dasar-dasar metodologi penelitian klinis.* Jakarta : Binarupa Aksara, 2000 : 27-212
26. Santoso S. *SPSS mengolah data statistik secara profesional.* Elex Media Komputindo,1999: 0-185
27. Justin J Nissen, Patricia A Jones, et al. Glasgow head injury outcome prediction Program : an independent assesment, *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67 : 796-799
28. JM Wardhur, VJ Easton, P Statham. Which CT features help predict after head injury? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:188-192
29. G.R. Boto, et al. Severe head injury and risk of early death. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77:1054-1059
30. David F. Signorini, et al. Predicting survival using simple clinical variables : a case in traumatic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66: 20-25
31. Stein SC, Young GS, Tallucci RC, Greenbaum BH, Rose SE. Delayed brain injury after head trauma : significance of coagulopathy.*Neurosurgery* 1992;30:160-165
32. Hymel Kent P. MD et al. Coagulopathy in pediatric abusive head trauma. *Pediatrics* 1997; 99 : 371-375.

33. Hennekens C.H, Buring J.E. Epidemiology in medicine. Mayrent S.L eds.USA
1987: 54-97.
34. M.Oertel, MD et all. Progressive hemorrhage after head trauma : predictor and
consequences of the involving injury. J. Neurosurg 2002; 96: 109-116