

BRAIN DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR (BDNF) PASCACEDERA KEPALA BERAT SEBAGAI FAKTOR PERAMALAN PERJALANAN PENYAKIT

{(Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) as a Prognostic Factor in Severe Head Injury)}

Ridha Dharmajaya

ABSTRACT

Severe head injury result in primary and secondary brain damage. The secondary brain damage produces a more worse effect than the primary one. Therefore, the process of the secondary brain damage should be prevented in order to obtain a maximum result of patient management. The difficulty is to make sure, whether the secondary brain damage is already very bad or, on the other hand, is still in a positive condition, causing patient management to have a good result. The prognostic decision, is the most important thing in patient management. The objective of this research was to find an accurate prognostic factor which is simple and non invasive for severe head injury for each time lapse, 24, 48, 72 and 120 hours after the brain damage which had caused the head injury. The installation of an intracranial pressure (ICP) monitor for the first 24 hours, after the head injury, followed by taking a cerebrospinal fluid sample for BDNF examination at the first 24 hours, 48 hours, 72 hours and 120 hours as well. Enzyme Linked Immunosorbent Assay was used to determine BDNF. Each subject was assessed by Glasgow Outcome Scale classification, three months after the injury. The result of this research was that BDNF at 48 hours after head injury showed a significant difference ($p < 0.05$) between good and bad Glasgow Outcome Scale classification. Thus, it can be concluded that patients with an increase in BDNF (>6.16 pg/mL) 48 hours after head injury, may have a good prognosis.

Key words: Brain derived neurotrophic factor, prognostic factor, severe head injury

ABSTRAK

Kasus cedera kepala berat didapati ada tingkat primer dan sekunder. Kejadian cedera kepala sekunder menimbulkan dampak yang lebih berat dibandingkan dengan yang primer. Proses cedera kepala sekunder harus dicegah untuk mendapatkan hasil pengobatan yang terbaik. Di samping itu ada kesulitan untuk menentukan apakah cedera kepala sekunder ini sudah begitu berat, sehingga pengobatan akan memberikan hasil yang percuma atau cederanya ini masih dalam tahap yang layak untuk ditolong, agar memberikan hasil yang baik. Dalam tatalaksana pengobatan diperlukan penentuan peramalan perjalanan penyakit yang teliti. Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan pengetahuan faktor peramalan perjalanan penyakit yang teliti, mudah dan tidak invasif bagi pasien cedera kepala berat dengan cara membandingkan kekuatan dari waktu, yaitu setelah 24, 48, 72 dan 120 jam mendapat cedera. Di subjek penelitian ini dipasang monitor tekanan intrakranial pada 24 jam pertama pascacedera kepala. Pengambilan sampel cairan serebrospinal, untuk pemeriksaan *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) dilakukan dalam empat kesempatan, yaitu pada 24 jam, 48, 72 dan 120 pascacedera kepala. Pengukuran BDNF dilakukan dengan menggunakan *Enzyme linked immunosorbent assay*. Seluruh subjek penelitian dinilai derajat hasilnya dengan menggunakan penggolongan *Glasgow Outcome Scale* (GOS) setelah tiga bulan pascacedera kepala. Hasil mengukur BDNF 48 jam pascacedera kepala, menunjukkan perbedaan yang bermakna, yaitu $p < 0,05$ dalam menentukan GOS baik atau GOS buruk. Berdasarkan kajian ini dapat disimpulkan bahwa penderita dengan peningkatan BDNF pada 48 jam pasca trauma ($>6,16$ pg/mL), memiliki peramalan perjalanan penyakit yang baik.

Kata Kunci: Brain derived neurotrophic factor, faktor terkait peramalan perjalanan penyakit, cedera kepala berat

PENDAHULUAN

Cedera kepala memiliki angka kejadian yang cukup tinggi sebagai salah satu penyebab kecacatan dan kematian akibat trauma. Menurut Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) tahun 2004 didapatkan antara 132–367 kejadian trauma kepala dalam 100.000 populasi.¹ Ditinjau dari kerusakan jaringan yang terjadi, cedera kepala dapat melibatkan seluruh komponen kepala, mulai dari: kulit, tengkorak

hingga jaringan otak beserta pembuluh darah dan selaputnya.²

Cedera kepala sedang dan berat dapat menyebabkan kerusakan otak yang lebih berat dibandingkan dengan yang ringan. Cedera kepala sedang dan berat berdampak lanjutan pada saat benturan terjadi. Cedera kepala yang langsung disebabkan oleh benturan disebut cedera primer, sedangkan yang merupakan dampak lanjutan dari benturan langsung disebut cedera sekunder.³

Cedera kepala adalah akibat terjadi gangguan perfusi otak. Penghantaran dan penyerapan oksigen yang terganggu dapat menyebabkan pembengkakan sel otak. Pembengkakan sel otak ini mengakibatkan volume otak semakin bertambah. Hukum *Monroe Kelli* menyatakan bahwa volume intrakranial adalah volume otak ditambah dengan cairan otak dan darah yang mengalir di dalam pembuluhnya. Sesuai dengan hukum tersebut, volume otak yang bertambah akan mengganggu keseimbangan dari seluruh volume intrakranial.³

Seluruh volume intrakranial tersebut terletak di rongga tulang tertentu yang disebut tengkorak (kranium). Rongga tengkorak ini bersifat rigid dan tidak lentur. Sisa rongga tengkorak di luar volume otak, cairan otak dan darah, adalah sangat terbatas. Bila terjadi penambahan masa di dalam rongga tengkorak akan menyebabkan pergeseran kenormalan anatomis dan meningkatkan tekanan dalam rongga tersebut. Peningkatan tekanan ini disebut peningkatan tekanan intrakranial (TIK).⁴

Peningkatan TIK akan semakin mengganggu kinerja fisiologis otak. Aliran darah di otak menjadi terganggu dan lebih lanjut dapat memperberat kejadian iskemia dan gangguan metabolisme otak. Proses ini adalah dampak lanjutan di cedera kepala sekunder dan dapat berlangsung hingga 48 sampai 72 jam pascatrauma.^{3,4}

Dampak lanjutan cedera kepala sekunder tersebut semakin menambah beban tekanan di dalam rongga tengkorak. Hal tersebut berakibat terjadi kematian sel otak dan memperberat kondisi patologis otak. Di titik dekomensasi tertentu, saat rongga tengkorak tidak mampu menahan volume yang semakin meningkat, terjadilah herniasi yang mengakibatkan kematian.^{3,4}

Kejadian cedera kepala sekunder dapat menimbulkan dampak yang lebih berat dibandingkan dengan yang primer. Oleh sebab itu, proses cedera kepala sekunder harus dicegah untuk mendapatkan hasil mengobati yang terbaik. Namun, dijumpai kesulitan untuk menentukan tingkat cedera kepala sekunder, apakah keadaan ini sudah begitu berat sehingga pengobatan akan memberikan hasil yang tidak tepatguna. Ataukah cedera kepala sekunder ini masih dalam tahap yang layak untuk ditolong, karena masih akan memberikan hasil yang baik. Dengan demikian, yang diperlukan dalam tatalaksana pengobatan adalah menentukan peramalan perjalanan penyakit.

Kondisi klinis awal seperti *Glasgow Coma Scale* (GCS), reaksi pupil dan saraf gerak memiliki keterbatasan dalam menilai hal terkait patologis yang lebih dalam, misalnya pada tingkat sel. Namun, sekarang lebih digunakan *Glasgow Outcome Scale* (GOS) untuk menggambarkan kondisi klinis lanjut.

Pada saat pengukuran tekanan intrakranial, apabila terjadi peningkatan tekanannya dalam waktu tiga sampai sepuluh hari, ini menunjukkan peramalan perjalanan penyakit tertentu yang buruk. Meskipun pengukuran tekanan intrakranial memerlukan tindakan tertentu yang invasif, tetap tidak dapat menggambarkan apa yang terjadi di sel otak. Demikian pula halnya dengan tolak ukur radiologis. Beberapa kasus dengan *Diffuse Axonal Injury* (DAI) tampak normal di CT Scan walaupun cedera tersebut dapat menimbulkan kerusakan otak yang bersifat menetap.^{5,6}

Untuk menentukan peramalan perjalanan penyakit cedera kepala diperlukan sarana penunjang yang dapat menggambarkan kondisi intrasel di otak. Biomarker tingkat seluler dapat menggambarkan kondisi patologis sel saraf. Ada beberapa biomarker seluler yang saat ini tengah berkembang, yaitu *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) yang diambil dari sampel cairan serebrospinal. Hal ini diyakini memberikan gambaran yang lebih baik tentang sel otak dibandingkan dengan biomarker yang diambil dari serum.⁷⁻⁹

BDNF adalah sejenis protein yang merupakan bagian dari neurotropin dan merupakan keluarga dari *Nerve Growth Factor*. BDNF bekerja di neuron susunan saraf pusat dan perifer. BDNF dapat membantu neuron bertahan hidup dan merangsang pertumbuhan yang baru dan sinaps. Otak yang berisi BDNF bekerja aktif di hipokampus, korteks dan dasar dari lobus frontal.¹⁰

Hicks *et al.*¹¹ melakukan penelitian tentang neurotropin, khususnya BDNF di cedera kepala dan memperoleh hasil bahwa BDNF meningkat antara 24–72 jam pertama pascatrauma.¹¹ Korhonen *et al.*¹² menemukan ada peningkatan kadar BDNF dalam cairan serebrospinal bayi yang menderita asfiksia. Telitian ini menyimpulkan bahwa peningkatan BDNF merupakan peristiwa tertentu yang disebabkan oleh kerusakan otak di pasien asfiksia dengan hipoksia atau iskemia otak.¹² Beberapa telitian lainnya menyebutkan bahwa penurunan BDNF yang terjadi berhubungan dengan hasil yang kurang baik, yaitu terhadap kemampuan kognitif pasien.^{13,14}

Penelitian lanjutan yang menyangkut fungsi BDNF dihubungkan dengan prognosis pasien cedera kepala masih memerlukan kajian dan telaahan lebih lanjut. Bilamana waktu terbaik dalam menilai peningkatan BDNF tertentu sebagai gambaran khusus kerusakan otak masih belum diketahui. Penelitian ini akan mengamati pasien cedera kepala berat, hubungannya dengan hasil dengan menggunakan penggolongan *Glasgow Coma Scale* (GOS) setelah tiga bulan pascatrauma. Tolak ukur terkait peramalan perjalanan penyakit yang digunakan dalam penelitian ini adalah BDNF pada 24, 48, 72 dan 120 jam pascaccedera.

METODE

Rancangan penelitian, lokasi dan populasi

Penelitian ini merupakan kajian pengamatan analitik prospektif. Penelitian ini dilakukan di Instalasi Gawat Darurat dan *Ruang Intensive Care Unit (ICU)*, dan Ruang Rawat Inap Rumah Sakit Islam Malahayati, Medan, Sumatera Utara. Pemeriksaan sampel dilakukan di Laboratorium Fisiologi Molekuler Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang, Jawa Timur. Penelitian dimulai dengan mengidentifikasi subjek penelitian trauma kepala berat, tanpa dampak atau faktor bahaya. Kemudian diamati kadar BDNF terkait serebrospinal selama 24, 48, 72 dan 120 jam, selanjutnya variabel tersebut akan dihubungkan dengan GOS untuk melihat seberapa besar pengaruhnya sebagai faktor prognostik.

Dalam penelitian ini didapatkan 16 kasus yang sesuai patokan sebagai peserta dan yang bukan. Mereka yang berpatokan kesertaan adalah laki-laki atau perempuan, berusia antara 20–60 tahun, GCS 5–8, pasien bersedia dipasang monitor tekanan intrakranial, pasien bersedia secara tertulis mengikuti penelitian ini dan menandatangani borang persetujuan (dalam hal ini diwakilkan kepada keluarga pasien yang bertanggung jawab atas yang bersangkutan). Patokan tidak disertakan adalah bila subjek penelitian mengalami pupil midriasis bilateral, pasien memiliki jejas terkait tindakan bedah di CT Scan, yang bersangkutan *multiple trauma*, memiliki riwayat penyakit kronis, tumor serebri dan infeksi. Sedangkan patokan pengeluaran adalah apabila pasien yang diwakili oleh keluarganya menyatakan menolak untuk ikut melanjutkan pada penelitian.

Pengelompokan GOS dinyatakan buruk apabila pasien tidak dapat melakukan kegiatan rutin hariannya tanpa bantuan pembantu, tidak berdaya atau meninggal dunia (GOS 1, 2 dan 3). GOS dinyatakan baik bila pasien sembuh dengan baik atau kecacatan sedang (GOS 4 dan 5). GOS dapat dinilai dalam satu (1) bulan, tiga (3) bulan, enam (6) bulan dan 12 bulan. Dari beberapa pilihan tersebut, waktu pengukuran tiga (3) bulan adalah yang paling bermakna pada pengukuran GOS. Pengukuran sesuai dengan waktu penyembuhan dari cedera otak dan pemulihan pasien cedera kepala.^{15,16}

Pengukuran dan pemeriksaan sampel

Pada pengukuran kadar BDNF, cairan serebrospinal diambil dari jalur hubungan *external ventricular drainage*, sebanyak 5mL, dengan terlebih dahulu dilakukan tindakan aseptik dan antiseptik dengan alkohol 70% dan cairan *betadine*. Pemeriksaan BDNF menggunakan reagensia *Ray Bio(R) Human BDNF Elisa*

Kit, Ray Biotech, dalam bentuk perangkat komponen. Pengukuran menggunakan *Elisa reader* di panjang gelombang 450nm yang telah ditera secara berkala. Dalam kondisi normal kepekatan kadar BDNF dalam cairan serebrospinal diperkirakan sebanyak 6,16pg/mL.¹⁰

Analisis statistik

Data diolah menggunakan program SPSS versi 15, kegunaannya untuk mengetahui apakah data mempunyai sebaran normal atau tidak, secara analitik digunakan uji *Kolmogorov-Smirnov*. Jika nilai $p < 0,05$, maka berarti sebaran tidak normal. Untuk melihat perbedaan rerata yang kelak dapat membedakan hasil, di data yang bersebaran normal digunakan uji T tidak berpasangan. Sedangkan di data yang tidak bersebaran normal digunakan uji *Mann-Whitney*. Batas kemaknaan yang digunakan dalam penelitian ini adalah sebesar 5% dengan ketentuan bila tidak bermakna $p \geq 0,05$, sedangkan jika bermakna, $p < 0,05$.

Kepatutan penelitian

Penelitian ini telah mendapatkan pernyataan lolos kaji kepatutan dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Universitas Brawijaya, Malang, Jawa Timur, yang bernomor: 066/EC/KEPK-S3-JK/03/2011. Sebelum berperan serta pada penelitian ini, setiap keluarga pesasar (subyek) penelitian diminta mengisi lembar persetujuan setelah mendapat penjelasan mengenai hal pokok penelitian, yaitu: tujuan, pemeriksaan yang dilakukan, serta keuntungan dan kerugiannya. Semua data dan keterangan yang didapatkan akan dirahasiakan. Bila merasa dirugikan, maka sewaktu-waktu yang bersangkutan dapat menyatakan pengunduran diri dari penelitian ini.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada penelitian ini didapatkan 16 kasus yang sesuai patokan kesertaan dan tidak dengan deskripsi ciri sebagai berikut: Keseluruhan subyek penelitian ini bermedian usia 27,5 (21–59) tahun dengan kelompok yang terbanyak antara 20–29 tahun (62,5%). Subjek di kelompok usia antara 40–49 tahun tidak didapati, sedangkan yang di kelompok usia antara 50–60 tahun masih didapati sebanyak lima (5) orang (31,3%). Pada penelitian ini didapati bahwa cedera kepala berat lebih banyak di subjek penelitian laki-laki sebanyak 12 orang laki-laki (75%) dan empat (4) orang perempuan (25%). Penyebab cedera kepala di subjek penelitian adalah kecelakaan sepeda motor sebanyak 13 kasus (81,25%) dan kecelakaan mobil sebanyak tiga kasus (18,75%) (lihat Tabel 1).

Angka nilai GCS diukur berdasarkan penilaian pada saat pasien masuk rumah sakit setelah dilakukan resusitasi. Hasil mengukur untuk mendapatkan rerata nilai GCS subjek penelitian adalah berkisar 6, dengan nilai GCS terbanyak adalah enam (6). Sesuai dengan patokan kesertaan, maka seluruh subjek penelitian masuk dengan nilai GCS cedera kepala berat (lihat Tabel 1). Berdasarkan gambaran CT Scan dari seluruh subjek penelitian, tampak gambaran terbanyak adalah *diffuse injury* II (68,75%) dan sebagian dijumpai *diffuse injury* III (31,25%). Di subjek tidak didapati gambaran *diffuse injury* I dan IV, *evacuated mass lesion*, serta *nonevacuated mass lesion*. Data gambaran CTScan pasien menunjukkan kasus *diffuse injury* II dan III. Pemeriksaan CT Scan dengan gambaran *diffuse injury* II, gambaran girus dan sulkus yang kabur, sisterna yang masih terbuka. Di lima pasien didapatkan *diffuse injury* III, gambaran sisterna yang tertekan tanpa ada pergeseran garis tengah lebih dari 5 mm (lihat Tabel 1).

Berdasarkan hasil mengamati GOS setelah tiga bulan, maka diperoleh nilai tengah GOS ialah

Tabel 1. Sebaran subyek penelitian berdasarkan kelompok usia, jenis kelamin, penyebab trauma kepala, penggolongan GCS, gambaran CT-Scan, dan hasil memeriksa GOS setelah tiga (3) bulan

Tolok ukur	Jumlah (n)	%
Kelompok usia:		
20-29	10	62,5
30-39	1	6,3
40-49	0	-
50-60	5	31,3
Jenis kelamin:		
Laki-laki	12	75
Perempuan	4	25
Penyebab trauma kepala:		
Kecelakaan sepeda motor	13	81,3
Kecelakaan mobil	3	18,7
Penggolongan GCS:		
5	2	12,5
6	5	31,3
7	5	31,3
8	4	25
Gambaran CT-Scan:		
Diffuse Injury II	11	68,8
Diffuse Injury III	5	31,3
Hasil memeriksa GOS setelah tiga (3) bulan:		
1	2	12,5
2	1	6,3
3	1	6,3
4	8	50
5	4	25
Penggolongan GOS setelah tiga (3) bulan		
Buruk	4	31,3
Baik	12	68,6
Jumlah keseluruhan	16	100

sebanyak empat (4), dengan jumlah subjek penelitian terbanyak, yang juga terdapat di GOS 4. Di kelompok hasil, dibagi menjadi dua yaitu baik dan buruk. Maka dalam penelitian ini diperoleh jumlah subjek penelitian yang dikelompokkan buruk sebanyak empat (4) orang (31,3%) dan termasuk dalam yang baik sebanyak 12 orang (68,6%) (lihat Tabel 1).

Berdasarkan hasil analisis statistik, diperoleh nilai yang bermakna pada pemeriksaan kadar BDNF dalam membedakan tingkat GOS (baik dan buruk). Nilai BDNF cairan serebrospinal menunjukkan bahwa hanya pada pemeriksaan 48 jam pascaccederalah yang memberi nilai kemaknaan $<0,05$, yaitu sebesar 0,04 dibandingkan dengan yang 24, 72, dan 120 jam pascatrauma (lihat Tabel 2 dan 3). Data bersebaran normal disajikan dalam bentuk rerata $\bar{x} \pm SB$ (Simpang Baku); dan yang (data bersebaran normal) disajikan dalam bentuk nilai median) (minimum-maksimum)

Dari hasil memeriksa BDNF didapatkan kadar yang meningkat pada 24 jam pertama dan kemudian semakin meningkat pada jam pemeriksaan berikutnya, hingga akhirnya menurun pada pemeriksaan 120 jam pascaccedera. Wu¹⁷ menunjukkan bahwa peningkatan kadar BDNF di cedera kepala berfungsi sebagai penyembuhan dan sebagai upaya pengurangan dampak penurunan kognitif dan peningkatan kemampuan pembentukan sel saraf. Pada penelitian tersebut peneliti menunjukkan bahwa keberadaan BDNF endogen dan pro BDNF yang turut digantikan dengan pemberian tambahan dalam gizinya.¹⁷

Tabel 2. Hasil memeriksa kadar BDNF cairan serebrospinal pascaccedera 24, 48, 72 dan 120 jam

No. pasien	Kadar Brain Derived Neurotrophic Factor (pg/mL)			
	24 jam	48 jam	72 jam	120 jam
1	6,43	8,6	8,18	8,53
2	6,8	6,13	6,13	6,19
3	6,06	6,06	6,40	6,60
4	6,4	5,99	5,89	5,89
5	7,79	8,63	7,89	7,94
6	8,28	8,65	9,19	6,59
7	6,83	7,54	7,64	7,87
8	5,99	5,96	6,36	6,73
9	8,68	8,85	9,59	6,70
10	7,40	8,14	8,11	8,21
11	6,83	6,06	5,92	6,13
12	8,58	8,45	9,99	6,43
13	6,36	6,4	6,4	6,6
14	7,1	5,99	6,23	6,6
15	6,03	6,19	6,06	6,23
16	7,03	7,64	7,71	7,98
Nilai	7,04 $\pm$ 0,89	6,97	7,02	6,6
		(5,96-8,85)	(5,89-9,99)	(5,89-8,53)

Tabel 3. Perbedaan kebermaknaan kadar BDNF cairan serebrospinal dengan GOS baik dan buruk pada 24,48,72 dan 120 jam pascaccedera

Waktu pemeriksaan	Kadar BDNF (nilai p)
24 jam	0,23
48 jam	0,04 ⁺
72 jam	0,22
120 jam	0,74

Pada penelitian ini didapatkan peningkatan kadar BDNF pascaccedera kepala. Hal ini sebagai petanda tertentu bahwa telah terjadi perbaikan khas dan respons tubuh terhadap cedera. Namun, subjek pada penelitian ini tidak diberikan aturan makan dengan penggantian khusus, sehingga kadar BDNF endogen terpakai dan menurun pada pemeriksaan 120 jam pascaccedera.

Kadar BDNF yang menurun pada pemeriksaan 120 jam pascaccedera masih tetap di atas kadar normal BDNF. Hal ini menunjukkan respons tubuh untuk penyembuhan tetap berlangsung.

Beberapa telitian menunjukkan bahwa BDNF adalah molekul kunci untuk neuroplastisitas terjadi. Sesuai dengan penelitian ini, dinyatakan bahwa peningkatan BDNF di saraf pusat merupakan respons tertentu terhadap rangsangan inflamasi, yaitu sebagai pelindung saraf khusus.¹⁵⁻²² Pada pemeriksaan BDNF 24 jam pertama kebanyakan subjek menunjukkan nilai BDNF yang tinggi di atas 6,16pg/mL, sedangkan kadar BDNF menunjukkan nilai yang rendah hingga di bawah 6pg/mL. Nilai yang rendah tersebut diikuti peningkatan pada pemeriksaan berikutnya. Peningkatan BDNF sebagai petanda umpan balik tertentu menjadikan proses cedera kepala (pemulihan) mengalami peningkatan sejak pemeriksaan awal dan didapati kecenderungan meningkat hingga kondisi proses cedera otak tersebut menurun. Kadar BDNF mengalami kecenderungan menurun pada pemeriksaan berikutnya dan cedera kepala sekunder masih terjadi (antara 48–72 jam pascaccedera), hal ini menunjukkan kegagalan pemulihan otak. Kadar BDNF pada pemeriksaan 48 jam pascaccedera hingga di bawah 6,16pg/mL diikuti penurunan kadar BDNF pada pemeriksaan berikutnya menentukan kondisi GOS pasien. Hal ini seiring dengan edema otak yang mencapai puncaknya pada 48–72 jam pascatrauma (lihat Tabel 4).

SIMPULAN

Di pasien cedera kepala berat terjadi peningkatan kadar BDNF dalam cairan serebrospinal. Peningkatan kadar BDNF adalah respons perbaikan terhadap kondisi

Tabel 4. Kadar BDNF cairan serebrospinal 48 Jam pascaccedera dan GOS subjek penelitian

No.	Kadar Brain Derived Neurotrophic Factor (pg/mL) dalam 48 jam	GOS
1	5,96	5
2	5,99	3
3	5,99	4
4	6,06	4
5	6,06	4
6	6,13	4
7	6,19	4
8	6,4	5
9	7,54	5
10	7,64	4
11	8,14	5
12	8,45	4
13	8,6	4
14	8,63	1
15	8,65	2
16	8,85	1

Catatan: Nilai kebermaknaan hubungan kadar BDNF cairan serebrospinal 48 Jam pascaccedera dengan GOS adalah 0,04 ($p < 0,05$)

cedera otak pasien. Pemeriksaan kadar BDNF 48 jam pascaccedera kepala adalah tolok ukur yang bermakna sebagai respons perbaikan yang menentukan GOS pasien terjadi. Sebagai saran hendaknya ditetapkan aturan kesepakatan tertentu pada penanganan cedera kepala berat yang menekankan pada pemeriksaan BDNF 48 jam pascaccedera sebagai peramalannya, yang dapat meramalkan kondisi GOS pasien cedera kepala berat setelah tiga bulan.

DAFTAR PUSTAKA

- Soemantri S, Budiarto LR, Sandjaja. Status Kesehatan Masyarakat Indonesia. Dalam: Survey Kesehatan Nasional, Badan Penelitian dan Pengembangan Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta. 2004; 34-36.
- Servadei F, Merry GS. Mild Head Injury in Adults. Dalam: Wynn HR editor. Youmans: Neurological Surgery. Ed ke 5., Vol IV. United State of America, Saunders, 2004; 5065-5081.
- Lindsay KW, Bone I. Neurology and Neurosurgery Illustrated, 4th Ed., United States of America, Edinburgh, Churchill Livingstone, 2004; 214-216.
- American College of Surgeons Committee on Trauma. Advanced Trauma Life Support (ATLS) for Doctors: Student Course Manual, 7th Ed., United States of America, 2004; 154-156.
- Maas AIR, Steyerberg EW, Butcher I, Danvers R, Lu J, Marmarou A, Mushkudiani NA, McHugh GS, Murray GD. Prognostic Value of Computerized Tomography Scan Characteristics in Traumatic Brain Injury: Results from The IMPACT Study. *J of Neurotrauma*. 2007; 24(2): 303-314.
- Smith M. Monitoring Intracranial Pressure in Traumatic Brain Injury. *Inter Anesth Res Soc* 2008; 106 (1) : 240-248.
- Schnichen J, Grosheva M, Kiryakova S, Hübbers CU, Sinis DE, Skouras, Ankerme, Kaidoglou AK, Fries WU, Irintchev A, Dunlop A, Angelova N. Recovery of Whisking Function after Manual

- Stimulation of Denervated Vibrissal Muscles Requires Brain-Derived Neurotrophic Factor and Its Receptor Tyrosine Kinase B. *J. Neurosci* 2010; 170 (1) : 372-380.
8. Soule J, Messaoudi E. Brain Derived Neurotrophic Factor and Control of Synaptic Consolidation in The Adult Brain. *Biochemical Society Transactions* 2006; 34: 600-604.
9. Takeuchi Y, Miyamoto E, Fukunaga K. Analysis on The Promoter Region of Exon IV Brain-Derived Neurotrophic Factor in NG108-15 Cells. *J Neurochem* 2002; 83 (1): 67-69.
10. Salehi Z, Mashayekhi F. Brain-Derived Neurotrophic Factor Concentrations in The Cerebrospinal Fluid of Patients with Parkinson's Disease. *J of Clin Neuroscience* 2009; 16 (1): 90-93.
11. Hicks RR, Chunying L, Lixin Z, Dhillon HS, Prasad MR, Seroogy KB. Alterations in BDNF and trkB mRNA Levels in The Cerebral Cortex Following Experimental Brain Trauma in Rats. *J Neurotrauma* 1999; 16 (6): 501-510.
12. Korhonen L, Riihonen R, Nawa H, Lindholm D. Brain Derived Neurotrophic Factor is Increased in Cerebrospinal Fluid of Children Suffering from Asphyxia. *Neuroscience Letters* 1998; 240: 151-154.
13. Chen X, Li Y. Gender and Environmental Effects on Regional Brain Derived Neurotrophic Factor Expression after Experimental Traumatic Brain Injury. *Neuroscience* 2005; 135: 11-17.
14. Griesbach GS, Hovda A, Gomez-Pinilla F, Sutton L. Voluntary Exercise or Amphetamine Treatment, but not The Combination, Increases Hippocampal Brain-Derived Neurotrophic Factor and Synapsin I Following Cortical Contusion Injury in Rats. *Neuroscience* 2008; 154: 530-540.
15. Mehta SS. Biochemical Serum Markers in Head Injury: An Emphasis on Clinical Utility. *Clin Neurosurg*. 2010; 57: 134-140.
16. Wilson JTL, Laura EL, Pettigrew LEL. Structured Interviews for The Glasgow Outcome Scale and The Extended Glasgow Outcome Scale: Guidelines for Their Use. *J Neurotrauma* 1998; 15 (8): 573-585.
17. Wu A, Ying Z, Pirilla PG. Dietary Omega-3 Fatty Acids Normalize BDNF Levels, Reduce Oxidative Damage and Counteract Learning Disability after Traumatic Brain Injury in Rats. *J of Neurotrauma* 2004; 21(10): 1457-1467.
18. Oliveira CO, Ikuta N, Regner A. Outcome Biomarkers Following Severe Traumatic Brain Injury. *Rev Bras Ter Intensiva* 2008; 20 (4): 411-421.
19. Raabe A, Gromis C, Seifert V. Serum Markers of Brain Damage and Outcome Prediction in Patients After Severe Head Injury. *Brit J of Neurosurg* 1999; 13 (1): 56-59.
20. Saha RN, Liu X, Pahan K. Up-Regulation of BDNF in Astrocytes by TNF- α : A Case for The Neuroprotective Role of Cytokine. *J Neuroimmune Pharmacol* 2006; 1 (33): 212-222.
21. Vecino E, Grespo DG, Monica G, Martinez-Mill L, Sharma SC, Carrascal E. Rat Retinal Ganglion Cells Co-Express Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) and Its Receptor TrkB. *Vision Res* 2002; 42 (2): 151-157.
22. X. Chen, Li CY, Kline E, Dixon E, Zafonte RD, Wagner K. Gender and Environmental Effects on Regional Brain Derived Neurotrophic Factor Expression after Experimental Traumatic Brain Injury. *Neuroscience* 2005; 135 (1): 11-17.