

Hasil penelitian

**HUBUNGAN KADAR D-DIMER TERHADAP *GLASGOW OUTCOME SCALE*
PENDERITA CEDERA KEPALA DENGAN PERDARAHAN
INTRASEREBRAL DI RSUP DR. M. DJAMIL PADANG**



Tesis

**Diajukan ke Fakultas Kedokteran Universitas Andalas sebagai pemenuhan salah
satu syarat untuk mendapatkan gelar Dokter Spesialis Bedah Umum**

Oleh :

dr. Yugo Alison Orintarya

No. CHS : 1550303207

Pembimbing :

Dr. Syaiful Saanin, SpBS

Dr. Hesty Lidya Ningsih, SpBS

BAGIAN ILMU BEDAH

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS ANDALAS

RSUP. DR. M. DJAMIL PADANG

2020

LEMBARAN PENGESAHAN

Bahwa Penelitian ini berjudul :

**HUBUNGAN KADAR D-DIMER TERHADAP *GLASGOW OUTCOME SCALE*
PENDERITA CEDERA KEPALA DENGAN PERDARAHAN INTRASEREBRAL DI
RSUP DR. M. DJAMIL PADANG**



TESIS

dr. Yugo Albin Oriantarya

No. CHS : 1550303207

DISETUJUI OLEH

Penelitian ini sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan
Pendidikan Spesialis Bedah Umum Fakultas Kedokteran
Universitas Andalas

Dibacakan tanggal : 28 Juli 2020 dan telah dikoreksi

Pembimbing I

Dr. Syaiful Namin SpBS

Pembimbing II

dr. Hesty Lidya Ningsih SpBS

Ketua Bagian

Dr. dr. Duan Khambri, SpB(K)Onk, M.Kes
NIP 19670506 199509 1 001

Ketua Program Studi

Dr. dr. Alvarino, SpB, SpU
NIP 19660423 199203 0 002

ABSTRAK

Hubungan Kadar D-Dimer terhadap *Glasgow Outcome Scale* penderita Cedera Kepala dengan Perdarahan Intraserebral di RSUP Dr. M. Djamil Padang

Yugo Alison Orintarya¹, Syaiful Saanin¹, Hesty Lidya Ningsih¹

Bagian Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

Latar Belakang dan Tujuan. Perdarahan intraserebral traumatik adalah area perdarahan yang homogen dan konfluen yang terdapat di dalam parenkim otak disebabkan oleh gaya akselerasi dan deselerasi akibat trauma. Komplikasi yang paling sering terjadi pada cedera kepala akibat perdarahan intraserebral traumatik adalah terjadinya koagulopati. Prognosis kondisi ini dapat diprediksi dengan elevasi tingkat D-dimer. *Glasgow Outcome Scale* (GOS) adalah salah satu skala yang digunakan untuk mengukur *outcome* pasien setelah cedera otak traumatik.

Metode. Penelitian ini merupakan penelitian prospektif dengan pendekatan *cohort*. Pengambilan data dilakukan di IGD dan ruang rawatan bedah RSUP Dr. M. Djamil Padang dari bulan Juni sampai bulan Juli 2020, dengan jumlah sampel minimum sebanyak 30 sampel. Data dilakukan analisis bivariat dengan uji *Chi-Square* dan penghitungan *OR* (*Odds Ratio*) secara statistik.

Hasil. Dari 30 sampel yang diteliti, didapatkan hasil pemeriksaan kadar D-Dimer yang dilakukan pada hari pertama rawatan dan hari kelima rawatan didapatkan 22 pasien (73,3%) mengalami penurunan kadar D-dimer dan 8 pasien (26,7%) mengalami peningkatan D-dimer, sedangkan *outcome* rawatan pasien yang dinilai dari *Glasgow Outcome Scale* didapatkan 21 pasien (70%) dengan *outcome* baik dan 9 pasien (30%) dengan *outcome* buruk.

Kesimpulan. Terdapat hubungan bermakna antara kadar D-dimer terhadap *outcome* penderita cedera kepala dengan perdarahan intraserebral dengan *P-Value* = 0,000 (< 0,05). Pada penelitian ini juga didapatkan *OR* (*Odds Ratio*) sebesar 9,625 dengan *CI* 95% (2,502-37,021), dari hasil *OR* dapat disimpulkan bahwa secara statistik pasien cedera kepala dengan perdarahan intraserebral dengan kadar D-dimer yang mengalami peningkatan berpeluang 9 kali lebih besar mengalami *outcome* atau prognosis yang buruk.

Kata Kunci. Perdarahan Intraserebral, D-dimer, *Glasgow Outcome Scale*

ABSTRACT

Colleration Between D-Dimer and Glasgow Outcome Scale in Traumatic Head Injury with Intracerebral Hemorrhage in Dr. M. Djamil Hospital Padang

Yugo Alison Orintarya¹, Syaiful Saanin¹, Hesty Lidya Ningsih¹

Surgery Department Faculty of Medicine Andalas University

Background. Traumatic Intracerebral Hemorrhage is The homogeneous and confluent bleeding areas contained within the brain parenchyma are caused by the acceleration and deceleration force due to trauma. The most common complication in the head injury due to traumatic intracerebral bleeding is the occurrence of coagulopathy. The Prognosis of this condition can be predicted with D-dimer level elevation. The Glasgow Outcome Scale (GOS) is one of the scales used to measure the Outcome of the patient after a traumatic brain injury.

Method. This research is a prospective study with a cohort approach. Data retrieval is conducted at IGD and RSUP Dr. M. Djamil Padang Surgical treatment Room from June to July 2020, with a minimum number of samples as many as 30 samples. The Data is conducted bivariate analysis with Chi-Square tests and Odds Ratio calculation in statistical.

Result. From 30 samples studied, D-dimer test results were conducted on the first day of treatment and the fifth day of treatment was acquired 22 patients (73.3%) decreased D-dimer and 8 patients (26.7%) D-dimer enhancement. The results of patient assessed from Glasgow Outcome Scale results gained 21 patients (70%) with good outcome and 9 patients (30%) with poor outcome.

Conclusion. There is correlation between D-dimer level and intracerebral haemorrhage with P-Value = 0.000 (< 0.05). In this study, OR (Odds Ratio) of 9.625 with CI 95% (2502-37021), from the results OR it could be concluded that the patient injured statistically with intracerebral haemorrhage with D-dimer level that had increased of 9 times become poor prognosis.

Keywords. *Intracerebral Haemorrhage, D-dimer, Glasgow Outcome Scale*

KATA PENGANTAR

Bismillahir Rahmanir Rahim

Alhamdulillah, segala puji syukur penulis pajatkan kehadirat Allah *subhanahu wa ta'ala* atas segala karunia dan ridho-Nya, sehingga tesis dengan judul **“HUBUNGAN KADAR D-DIMER TERHADAP GLASGOW OUTCOME SCALE PENDERITA CEDERA KEPALA DENGAN PERDARAHAN INTRASEREBRAL DI RSUP DR. M. DJAMIL PADANG”** ini dapat diselesaikan. Penelitian ini merupakan salah satu syarat dalam menyelesaikan pendidikan keahlian di Bidang Ilmu Bedah pada Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.

Ucapan terima kasih sebesar-besarnya saya sampaikan kepada dr. Syaiful Saanin, SpBS dan dr. Hesty Lidya Ningsih, SpBS selaku pembimbing yang telah banyak memberikan saran dan masukan hingga selesainya penelitian ini. Rasa terima kasih saya sampaikan kepada Dr. dr. Daan Khambri, Sp.B(K)Onk, M.Kes selaku Ketua Bagian Ilmu Bedah FK UNAND/RSUP Dr. M. Djamil dan Dr. dr. Alvarino, Sp.B, Sp.U selaku Ketua Program Studi PPDS Ilmu Bedah FK UNAND yang telah memberikan kesempatan dan membimbing saya selama menjalani pendidikan.

Rasa Hormat dan terima kasih setulus-tulusnya kepada guru-guru kami ; Prof. dr.Kamardi Thalut, Sp.B, dr. Rivai Ismail, Sp.B, dr. Juli Ismail, Sp.B, Sp.BTKV, Prof. dr. Azamris, SpB(K)Onk, Prof. Dr. dr. Menkher Manjas, Sp.B, SpOT FICS, Dr. dr. Yusirwan Yusuf, Sp.B, Sp.BA, Dr. dr. Yevri Zulfikar, Sp.B,Sp.U, Dr. dr. Rafli Rustam, Sp.B(K)V, dr. Jon Efendi, Sp.B, Sp.BA, dr. M. Iqbal Rivai, Sp.B-KBD, dr. Juni Mitra, Sp.B-KBD, dr. Deddy Saputra, Sp.BP-RE, dr. Adrian Riza, Sp.OT, M.Kes, dr. Vendry

Rivaldi, Sp.B(K)V, Dr. dr. Roni Eka Sahputra, Sp.OT (K), dr. Rizki Rahmadian, Sp.OT(K), dr. Yahya Marpaung, Sp.B, dr. Anbiar Majas, Sp.B-KBD, Dr. dr. Etriyel MYH, Sp.U, dr. Hermansyah Sp.OT, dr. M. Riendra, Sp.BTKV, dr. Benny Raymond, Sp.BP-RE, dr. Avit Suchitra, Sp.B-KBD, dr. Ari Oktavenra, Sp.B, dr. Budi Pratama Arnofyan, Sp.B Sp.BA, dr. Rini Suswita, SpB(K)BD, dr. Irwan, SpB(K)BD, dr. Hendra Maska, Sp.OT, dr. Ade Ricky Harahap, SpBS, dr. Peri Eriad Yunir, SpU, dr. Hippocrates Kam, SpB(K)V, dr. Aulia Rahman, SpBTKV, dr. Fory Fortuna, SpBP-RE yang telah mendidik, membimbing, menanamkan kedisiplinan, memupuk rasa tanggung jawab serta berbagi ilmu dan pengalaman kepada saya selama menjalani pendidikan.

Kepada sejawat residen bedah Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, saya menyampaikan ucapan terima kasih atas bantuan, kerjasama dan dukungannya selama ini.

Teristimewa terimakasih untuk Ibunda saya, Resdawati dan ayah saya, Ali Yasin yang telah menjadi orang tua terbaik dalam membesarkan, mendidik, dan mencurahkan kasih sayang kepada saya serta selalu mendoakan saya dan berkorban untuk saya hingga saat ini. Terimakasih yang tidak terhingga juga untuk kakak dan adik-adik saya, Jim Brilliant Birnes, (alm) LG. Abraham, Queenta Angela, Muhammad William KP yang telah memberikan bantuan, dukungan dan doa kepada saya. Terimakasih yang tidak terhingga juga untuk mertua saya, bapak dr. Suir Syam, Mkes. MMR dan Ellya Warni serta seluruh keluarga besar atas perhatian, sokongan dan doanya selama menjalani pendidikan ini.

Terkhusus untuk Istri saya, dr. Estelita yang dengan sabar dan penuh perhatian selalu menemani dan mendampingi saya dan selalu memberikan semangat dan dukungan

dan telah banyak berkorban selama masa pendidikan ini. Tidak lupa juga terima kasih kepada anak-anak saya, Muhammad Arkananta Orintarya dan Muhammad Ryouta Alfatih Orintarya yang selalu menjadi penyemangat dan pengobat hati serta selalu mendoakan saya.

Padang, Juli 2020



Penulis

DAFTAR ISI

ABSTRAK.....	i
ABSTRACT	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR GAMBAR.....	ix
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
DAFTAR SINGKATAN.....	xii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus.....	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
1.4.1 Bidang Akademik.....	4
1.4.2 Bidang Pelayanan.....	5
1.4.3 Bidang Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Cedera Kepala.....	6
2.1.1 Definisi.....	6
2.1.2 Epidemiologi Cedera Kepala	6
2.1.3 Klasifikasi Cedera Kepala	7
2.1.4 Patofisiologi Cedera Kepala.....	10
2.2 Perdarahan Intraserebral	12
2.2.1 Definisi.....	12
2.2.2 Etiologi.....	12
2.2.3 Tatalaksana.....	13
2.3 Koagulopati pada Cedera Kepala dengan Perdarahan Intraserebral.....	14
2.3.1 Patofisiologi Koagulopati pada Perdarahan Intraserebral.....	14

2.3.2 Hipotesis Faktor Jaringan.....	16
2.3.3 Pemeriksaan penunjang untuk menilai koagulopati.....	17
2.4 D-dimer	18
2.4.1 Definisi D-dimer	18
2.4.2 Struktur dan sintesis D-dimer.....	19
2.4.3 Peran pemeriksaan D-dimer	21
2.4.4 Metode pemeriksaan D-dimer	21
2.4.5 Bahan Pemeriksaan D-dimer.....	22
2.4.6 Interpretasi hasil tes D-dimer	22
2.5 <i>Glasgow Outcome Scale</i>	23
2.6 Kerangka Teori	25
BAB III KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN	26
3.1 Kerangka Konsep.....	26
3.2 Hipotesis Penelitian	29
BAB IV METODE PENELITIAN	30
4.1 Desain Penelitian	30
4.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	30
4.3. Populasi dan Sampel	30
4.3.1. Populasi.....	30
4.3.2. Sampel.....	30
4.3.3 Kriteria Inklusi	30
4.3.4 Kriteria Eksklusi.....	31
4.4 Jumlah Sampel.....	31
4.5 Cara Pemilihan Sampel.....	32
4.6 Proses Pengambilan Data.....	32
4.7 Definisi Operasional	33
4.8 Etika Penelitian	35
4.9 Tahapan Penelitian.....	35
4.9.1 Tahap Persiapan	35
4.9.2 Tahap Pelaksanaan	35
4.9.3 Tahap Akhir Penelitian.....	35
4.9.4 Pengolahan dan Analisis Data.....	35

4.10 Bagan Alur Penelitian.....	36
4.11 Jadwal Penelitian	37
BAB V HASIL PENELITIAN	38
5.1 Karakteristik Sampel.....	38
5.2 Analisis Bivariat.....	42
BAB VI PEMBAHASAN	44
BAB VII PENUTUP	48
7.1 Kesimpulan	48
7.2 Saran	48
DAFTAR PUSTAKA.....	50



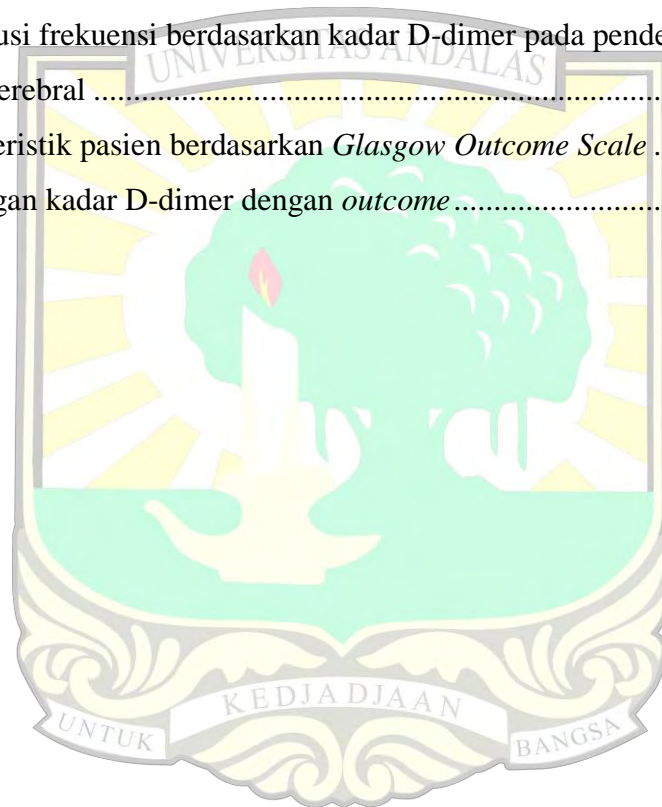
DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Patofisiologi Cedera Kepala	12
Gambar 2.2 CT scan Perdarahan Intracerebral	13
Gambar 2.3 Skema Pembekuan Darah	16
Gambar 2.4 Fibrinogenolisis	19
Gambar 2.5 Skematik struktur molekul D-dimer	19
Gambar 2.6 Alur pembentukan cross-linked fibrin	20
Gambar 2.7 Skema Pembentukan D-dimer	21
Gambar 2.8 Kerangka Teori	25
Gambar 3.1 Kerangka Konsep	26
Gambar 4.1 Bagan Alur Penelitian	36



DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Klasifikasi Cedera Kepala	8
Tabel 2.2 Penilaian GCS pada anak dan dewasa	9
Tabel 4.1 Jadwal Penelitian	37
Tabel 5.1 Karakteristik pasien berdasarkan kategori usia	38
Tabel 5.2 Karakteristik pasien berdasarkan jenis kelamin	39
Tabel 5.3 Karakteristik pasien berdasarkan GCS awal masuk	40
Tabel 5.4 Distribusi frekuensi berdasarkan kadar D-dimer pada penderita dengan perdarahan intraserebral	41
Tabel 5.5 Karakteristik pasien berdasarkan <i>Glasgow Outcome Scale</i>	41
Tabel 5.6 Hubungan kadar D-dimer dengan <i>outcome</i>	43



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 : Inform Consent

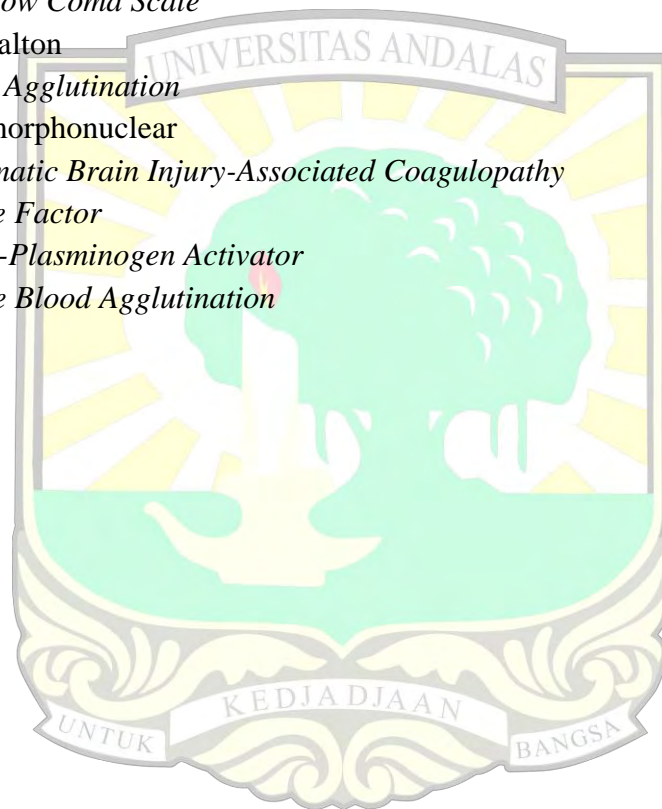
Lampiran 2 : Hasil Uji Statistik

Lampiran 3 : Daftar Sampel



DAFTAR SINGKATAN

ATC	: <i>Acute Traumatic Coagulopathy</i>
ICAM-1	: <i>Intra Cellular Adhesion Molecules-1</i>
DDU	: <i>D-dimer Unit</i>
ELISA	: <i>Enzym Linked Immunosorbent Assay</i>
FDP	: <i>Fibrinogen Degradation Product</i>
FEU	: <i>Fibrinogen Equivalent Unit</i>
GOS	: <i>Glasgow Outcome Scale</i>
GCS	: <i>Glasgow Coma Scale</i>
KDa	: kiloDalton
LA	: <i>Latex Agglutination</i>
PMN	: Polymorphonuclear
TBI-AC	: <i>Traumatic Brain Injury-Associated Coagulopathy</i>
TF	: <i>Tissue Factor</i>
t-PA	: <i>tissue-Plasminogen Activator</i>
WBA	: <i>Whole Blood Agglutination</i>



BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Cedera kepala terjadi pada 2% dari populasi setiap tahunnya dan masih merupakan penyebab utama kematian dan kecacatan pada dewasa muda⁽¹⁾. Berdasarkan data dari *National Center for Injury Prevention and Control, Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), sekitar 1,7 juta penduduk mengalami cedera kepala, dengan 52.000 kasus di antaranya meninggal, sebanyak 275.000 kasus menjalani perawatan di rumah sakit.^(2,3) Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2018, proporsi cedera kepala secara nasional adalah 11,9% dengan proporsi cedera kepala pada provinsi Sumatera Barat 14,3%, dimana pada RSUP Dr. M. Djamil Padang terdapat jumlah kasus cedera kepala pada tahun 2017 sebesar 356 kasus dan pada tahun 2018 sebesar 505 kasus. Cedera kepala sering terjadi pada laki-laki berusia antara 15-24 tahun, dimana angka kejadian cedera kepala pada laki-laki (55,4%) lebih banyak dibandingkan perempuan, dikarenakan mobilitas yang tinggi dikalangan usia produktif.⁽⁴⁾

Menurut *Brain Injury Association of America*, cedera kepala adalah suatu kerusakan pada kepala, bukan bersifat kongenital ataupun degeneratif, tetapi disebabkan oleh serangan atau benturan fisik dari luar, yang dapat mengurangi atau mengubah kesadaran yang mana menimbulkan kerusakan kemampuan kognitif dan fungsi fisik.⁽²⁾ Cedera kepala dapat diklasifikasikan berdasarkan morfologi, tingkat beratnya cedera dan morfologi. Berdasarkan morfologi cedera kepala dibagi menjadi fokal dan difus, dimana perdarahan intraserebral traumatik termasuk dalam cedera kepala fokal.^(5,6) Perdarahan

intraserebral traumatik adalah area perdarahan yang homogen dan konfluen yang terdapat di dalam parenkim otak. Perdarahan intraserebral disebabkan oleh gaya akselerasi dan deselerasi akibat trauma yang menyebabkan pecahnya pembuluh darah yang terletak lebih dalam, yaitu di parenkim otak atau pembuluh darah kortikal dan subkortikal. Gejala bervariasi tergantung pada lokasi perdarahan dan jumlah jaringan otak yang terkena.^(2,7,8)

Komplikasi yang paling sering terjadi pada cedera kepala akibat perdarahan intraserebral traumatik adalah terjadinya koagulopati. Koagulopati adalah proses patologis yang menyebabkan kegagalan hemostasis atau mekanisme untuk menghentikan dan mencegah perdarahan. Koagulopati yang terjadi pada pasien cedera kepala karena pelepasan faktor jaringan (tromboplastin) dan aktivasi protein C dari parenkim otak yang rusak masuk ke peredaran darah sistemik sehingga mempengaruhi proses pembekuan darah. Prognosis kondisi ini dapat diprediksi dengan penilaian neurologis, studi pencitraan, atau elevasi tingkat D-dimer darah. Namun, dalam beberapa keadaan sulit untuk menetapkan prognosis pada tahap awal menggunakan evaluasi neurologis dan studi pencitraan.^(9,10) Kelainan hemostasis seperti peningkatan D-dimer merupakan prediktor independen yang berhubungan dengan mortalitas yang lebih tinggi.^(11,12) Pemeriksaan D-dimer merupakan pemeriksaan yang paling banyak digunakan sebagai indikator untuk menilai adanya abnormalitas kejadian trombotik secara tidak langsung, dan secara langsung menilai adanya proses fibrinolisis. Hasil pemeriksaan kadar D-dimer memiliki nilai sensitivitas dan nilai prediksi negatif yang tinggi untuk kejadian trombotik dan fibrinolisis.⁽¹³⁻¹⁵⁾

Pada penelitian Sikka et al (2018), terjadi hipofibrinogenemia dan peningkatan D-dimer terlihat pada pasien cedera kepala, terlepas dari tingkat keparahan cedera kepala

dan bahkan pada mereka dengan cedera ringan. Mortalitas secara signifikan lebih tinggi pada pasien dengan hipofibrinogenemia dan peningkatan D-dimer dibandingkan dengan pasien yang parameternya normal.⁽¹⁶⁾ Swanson et al (2010), mengukur konsentrasi D-dimer serum pada 57 anak dengan riwayat cedera kepala yang menjalani *CT-Scan* kepala untuk mengevaluasi perdarahan intraserebral. Peningkatan konsentrasi d-dimer serum sangat terkait dengan *CT-Scan* kepala abnormal dan hubungan ini lebih kuat daripada hubungan dengan skor GCS.⁽¹⁾ Menurut penelitian Pradip Prasad et al (2014), dari 148 pasien dengan perdarahan intraserebral yang dilakukan pemeriksaan D-dimer, didapatkan peningkatan kadar D-dimer mulai pada 24 jam pertama dari munculnya gejala awal.⁽¹²⁾

Glasgow Outcome Scale (GOS) adalah salah satu skala yang digunakan untuk mengukur *outcome* pasien setelah cedera otak traumatik. Menurut Olivera dkk (2012), *Glasgow Outcome Scale* (GOS) pada pasien yang dipulangkan merupakan indikator prognosis untuk pasien dengan cedera otak traumatik berat.^(5,17,18)

Berdasarkan uraian diatas peneliti ingin meneliti mengenai hubungan cedera kepala gambaran *CT-Scan* perdarahan intraserebral dengan koagulopati, yang ditandai dengan adanya peningkatan kadar D-dimer dengan *outcome* pasien cedera kepala yang diukur dengan menggunakan GOS (*Glasgow Outcome Scale*). Penelitian dengan tema ini juga belum pernah dilakukan di RSUP Dr. M. Djamil Padang sebelumnya.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana hubungan kadar D-dimer dengan *Glasgow Outcome Scale* pasien cedera kepala dengan perdarahan intraserebral ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui hubungan kadar D-dimer dengan *Glasgow Outcome Scale* pasien cedera kepala dengan perdarahan intraserebral.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui gambaran karakteristik (GCS, usia, jenis kelamin) pasien cedera kepala dengan perdarahan intraserebral.
2. Mengetahui gambaran perubahan kadar D-dimer pada pasien cedera kepala dengan perdarahan intraserebral.
3. Mengetahui gambaran *Glasgow Outcome Scale* pasien cedera kepala dengan perdarahan intraserebral.
4. Mengetahui hubungan kadar D-dimer dengan *Glasgow Outcome Scale* pasien cedera kepala dengan perdarahan intraserebral.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bidang Akademik

Penelitian ini diharapkan dapat dijadikan bahan kepustakaan dalam meningkatkan pengetahuan tentang D-dimer pada pasien cedera kepala dengan perdarahan intraserebral.

1.4.2 Bidang Pelayanan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi masukan bagi praktisi kesehatan dalam pengembangan modalitas pemeriksaan penunjang bagi pasien cedera kepala dengan perdarahan intraserebral.

1.4.3 Bidang Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi data dasar bagi peneliti lain untuk mengembangkan penelitian-penelitian mengenai perdarahan intraserebral.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Cedera Kepala

2.1.1 Definisi

Menurut *Brain Injury Association of America*, cedera kepala adalah suatu kerusakan pada kepala, bukan bersifat kongenital ataupun degeneratif, tetapi disebabkan oleh serangan atau benturan fisik dari luar, yang dapat mengurangi atau mengubah kesadaran yang mana menimbulkan kerusakan kemampuan kognitif dan fungsi fisik.⁽²⁾

Cedera kepala merupakan penyakit neurologik yang serius diantara penyakit neurologik yang disebabkan oleh trauma (60% kematian yang disebabkan kecelakaan lalu lintas merupakan akibat cedera kepala). Resiko utama pasien yang mengalami cedera kepala adalah kerusakan otak akibat perdarahan atau pembengkakan otak sebagai respon terhadap cedera dan menyebabkan peningkatan Tekanan Intrakranial (TIK).⁽¹⁹⁾

2.1.2 Epidemiologi Cedera Kepala

Cedera kepala terjadi pada 2% dari populasi setiap tahunnya dan masih merupakan penyebab utama kematian dan kecacatan pada dewasa muda.⁽¹⁾ Berdasarkan data dari *National Center for Injury Prevention and Control, Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*, sekitar 1,7 juta penduduk mengalami cedera kepala akibat trauma, dengan 52.000 kasus di antaranya meninggal, sebanyak 275.000 kasus menjalani perawatan di rumah sakit. Berdasarkan jumlah tersebut, 10% pasien meninggal sebelum

tiba di rumah sakit, 80% dikelompokkan sebagai cedera kepala ringan, 10% dikelompokkan sebagai cedera kepala sedang dan 10% sisanya dikelompokkan sebagai cedera kepala berat.^(2,3) Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2018, proporsi cedera kepala secara nasional adalah 11,9% dengan proporsi cedera kepala pada provinsi Sumatera Barat 14,3%, dimana pada RSUP M. Djamil Padang terdapat jumlah kasus cedera kepala pada tahun 2017 sebesar 356 kasus dan pada tahun 2018 sebesar 505 kasus. Cedera kepala paling banyak terjadi pada laki-laki berumur antara 15-24 tahun, dimana angka kejadian cedera kepala pada laki-laki (55,4%) lebih banyak dibandingkan perempuan, ini diakibatkan karena mobilitas yang tinggi dikalangan usia produktif.⁽⁴⁾

2.1.3 Klasifikasi Cedera Kepala

Cedera kepala dapat diklasifikasikan berdasarkan mekanisme, tingkat beratnya cedera dan berdasarkan morfologi.

1. Berdasarkan mekanisme cedera kepala

Cedera kepala secara luas diklasifikasikan sebagai tertutup dan penetrans.

2. Berdasarkan tingkat beratnya cedera

Klasifikasi cedera kepala secara luas berdasarkan *Glasgow coma scale* (GCS) yang diperkenalkan oleh Easdale dan Jennet di tahun 1974 dengan menilai tingkatan kesadaran berdasarkan tiga komponen klinis yaitu respon membuka mata, motorik, dan verbal. Berdasarkan *Glasgow Coma Scale* (GCS) cedera kepala dibagi menjadi 3 kelompok, yaitu cedera kepala ringan *Glasgow Coma Scale* (GCS) 14-15, cedera

kepala sedang *Glasgow Coma Scale* (GCS) 9-13, cedera kepala berat *Glasgow Coma Scale* (GCS) 3-8.

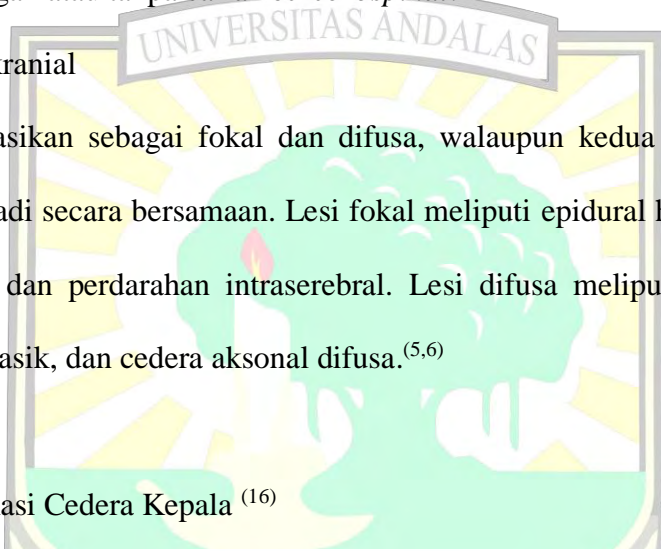
3. Berdasarkan Morfologi

a. Fraktur tengkorak

Meliputi fraktur kalvaria dan fraktur basis kranii. Fraktur kalvaria antara lain bentuknya linear atau stelata, depres atau non depres sedangkan fraktur basis kranii dengan atau tanpa cairan *cerebrospinal*.

b. Lesi Intrakranial

Diklasifikasikan sebagai fokal dan difusa, walaupun kedua bentuk cedera ini sering terjadi secara bersamaan. Lesi fokal meliputi epidural hematoma, subdural hematoma, dan perdarahan intraserebral. Lesi difusa meliputi konkusi ringan, konkusi klasik, dan cedera aksonal difusa.^(5,6)



Tabel 2.1 Klasifikasi Cedera Kepala ⁽¹⁶⁾

Traumatic brain injury classifications											
By mechanism					By morphology						
Penetrating head injury		Closed head injury			Skull fractures		Focal		Diffuse		
Gunshot wounds	Stab wounds	Low velocity (fall/assault)	High velocity (motor vehicle accident)	Blast injury	Basilar fracture	Vault fracture	Epidural hematoma	Subdural hematoma	Intracerebral hemorrhage	Concussion	Diffuse injury
					Linear or stellate	Depressed versus not	With or without CSP leak	With or without CN VII palsy			

Tabel 2.2 Penilaian GCS pada anak dan dewasa⁽⁵⁾

Glasgow Coma Scale		
Response	Scale	Score
Eye Opening Response	Eyes open spontaneously	4 Points
	Eyes open to verbal command, speech, or shout	3 Points
	Eyes open to pain (not applied to face)	2 Points
	No eye opening	1 Point
Verbal Response	Oriented	5 Points
	Confused conversation, but able to answer questions	4 Points
	Inappropriate responses, words discernible	3 Points
	Incomprehensible sounds or speech	2 Points
	No verbal response	1 Point
Motor Response	Obeys commands for movement	6 Points
	Purposeful movement to painful stimulus	5 Points
	Withdraws from pain	4 Points
	Abnormal (spastic) flexion, decorticate posture	3 Points
	Extensor (rigid) response, decerebrate posture	2 Points
	No motor response	1 Point
Minor Brain Injury = 13-15 points; Moderate Brain Injury = 9-12 points; Severe Brain Injury = 3-8 points		

PEDIATRIC GLASGOW COMA SCALE (PGCS)				
	> 1 Year	< 1 Year		Score
EYE OPENING	Spontaneously	Spontaneously		4
	To verbal command	To shout		3
	To pain	To pain		2
	No response	No response		1
MOTOR RESPONSE	Obeys	Spontaneous		6
	Localizes pain	Localizes pain		5
	Flexion-withdrawal	Flexion-withdrawal		4
	Flexion-abnormal (decorticate rigidity)	Flexion-abnormal (decorticate rigidity)		3
	Extension (decerebrate rigidity)	Extension (decerebrate rigidity)		2
	No response	No response		1
	> 5 Years	2-5 Years	0-23 months	
VERBAL RESPONSE	Oriented	Appropriate words/phrases	Smiles/coos appropriately	5
	Disoriented/confused	Inappropriate words	Cries and is consolable	4
	Inappropriate words	Persistent cries and screams	Persistent inappropriate crying and/or screaming	3
	Incomprehensible sounds	Grunts	Grunts, agitated, and restless	2
	No response	No response	No response	1
TOTAL PEDIATRIC GLASGOW COMA SCORE (3-15):				

2.1.4 Patofisiologi Cedera Kepala

Proses patofisiologi cedera kepala dibagi menjadi dua yang didasarkan pada asumsi bahwa kerusakan otak pada awalnya disebabkan oleh kekuatan fisik diikuti proses patologis yang terjadi segera dan sebagian besar bersifat permanen.

a. Cedera primer

Cedera primer adalah cedera yang terjadi sebagai akibat langsung dari efek mekanik dari luar pada otak yang menimbulkan kontusio dan laserasi parenkim otak dan kerusakan akson pada substantia alba hemisfer otak hingga batang otak. Kekuatan ini dapat dikelompokkan menjadi kekuatan kontak atau inersia. Kekuatan kontak umumnya menimbulkan cedera fokal seperti fraktur tulang tengkorak, kontusi, hematom epidural dan subdural. Kekuatan inersia terjadi akibat otak yang mengalami akselerasi atau deselerasi (tranlasional, rotasional, atau keduanya) dan menyebabkan cedera otak fokal atau difus, dimana akselerasi tranlasional yang murni dapat menyebabkan cedera fokal, sedangkan akselerasi rotasional atau angular (sering terjadi pada kecelakaan lalu lintas dengan kecepatan tinggi), biasanya menyebabkan cedera otak difus. Cedera primer ini dapat berlanjut pada kerusakan yang irreversibel akibat disrupsi sel, bergantung pada mekanisme dan keseriusan dari kejadian tersebut. ^(5,18,20)

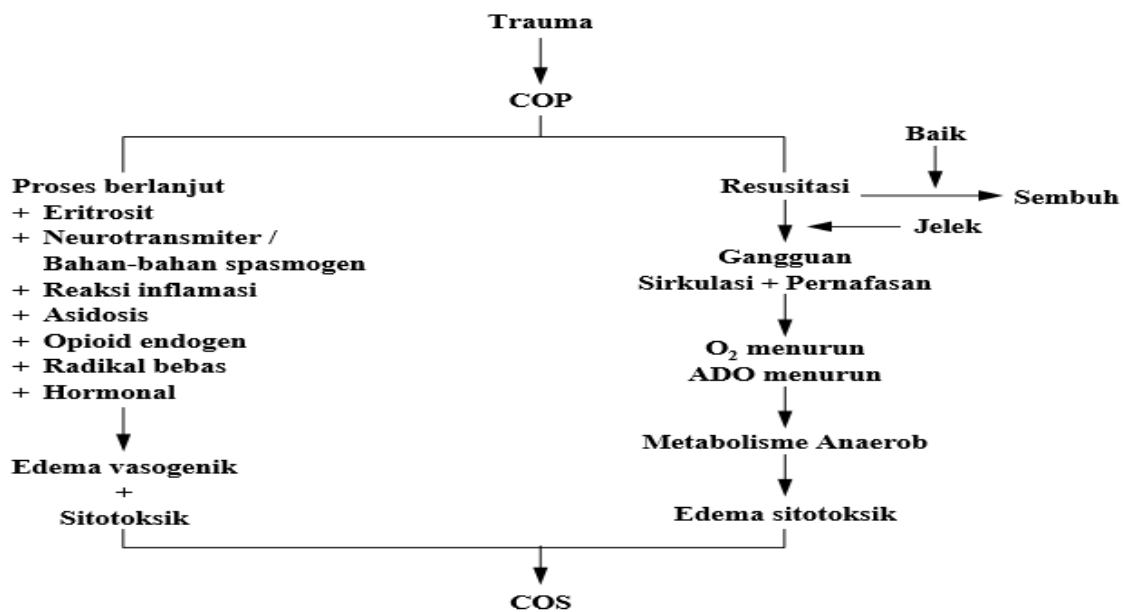
b. Cedera otak sekunder

Cedera otak sekunder yaitu cedera otak yang terjadi akibat proses metabolisme dan homeostatis ion sel otak, hemodinamika intrakranial dan kompartemen CSS yang dimulai segera setelah trauma tetapi tidak tampak secara klinis segera setelah trauma. Cedera otak sekunder ini disebabkan oleh banyak faktor antara lain kerusakan sawar

darah otak, gangguan aliran darah otak, gangguan metabolisme dan homeostatis ion sel otak, gangguan hormonal, pengeluaran neurotransmitter dan *reactive oxygen species*, infeksi dan asidosis.^(15,20)

Cedera kepala menyebabkan sebagian sel yang terkena benturan mati atau rusak *irreversible*, proses ini disebut proses primer dan sel otak disekelilingnya akan mengalami gangguan fungsional tetapi belum mati dan bila keadaan membaik sel akan sembuh dalam beberapa menit, jam atau hari. Proses selanjutnya disebut proses patologi sekunder. Proses biokimiawi dan struktur massa yang rusak akan menyebabkan kerusakan seluler yang luas pada sel yang cedera maupun sel yang tidak cedera. Secara garis besar cedera kepala sekunder pasca trauma diakibatkan oleh beberapa proses dan faktor dibawah ini :
(19-21)

1. Lesi massa, pergeseran garis tengah dan herniasi yang terdiri atas :
 - a. Perdarahan intrakranial
 - b. Edema serebral.
2. Iskemik serebri yang diakibatkan oleh :
 - a. Penurunan tekanan perfusi serebral.
 - b. Hipotensi arterial, hipertensi intrakranial.
 - c. Hiperpireksia dan infeksi.
 - d. Hipokalsemia/ anemia dan hipotensi.
 - e. Vasospasme serebri dan kejang



Gambar 2.1 Patofisiologi Cedera Kepala⁽²⁰⁾

2.2 Perdarahan Intraserebral

2.2.1 Definisi

Perdarahan intraserebral adalah adalah area perdarahan yang homogen dan konfluen yang terdapat di dalam parenkim otak. Perdarahan intraserebral disebabkan oleh gaya akselerasi dan deselerasi akibat trauma yang menyebabkan pecahnya pembuluh darah yang terletak lebih dalam, yaitu di parenkim otak atau pembuluh darah kortikal dan subkortikal.^(2,7,8,10)

2.2.2 Etiologi

Perdarahan terjadi akibat adanya laserasi atau kontusio jaringan otak yang menyebabkan pecahnya pembuluh darah yang ada di dalam jaringan otak tersebut. Lokasi yang paling sering adalah lobus frontalis dan temporalis. Lesi perdarahan dapat terjadi

pada sisi benturan (*coup*) atau pada sisi lainnya (*countrecoup*). Defisit neurologi yang didapatkan sangat bervariasi dan tergantung pada lokasi dan luas perdarahan.^(7,10,18)

2.2.3 Tatalaksana

1. Terapi medikamentosa

Elevasi kepala 30° dari tempat tidur setelah memastikan tidak ada cedera spinal atau gunakan posisi trendelenburg terbalik untuk mengurangi tekanan intrakranial dan meningkatkan drainase vena.⁽²²⁻²⁴⁾

2. Terapi Operatif

Indikasi Operasi dilakukan bila terdapat :

- a. Defisit neurologis yang progresif sesuai dengan lokasi lesi
- b. Peningkatan tekanan intrakranial yang tidak bisa diatasi dengan pemberian obat-obatan
- c. GCS 6-8 dengan perdarahan di frontal atau temporal >20 ml dengan *midline shift* ≥ 5 mm atau terdapat penekanan sisterna pada CT scan
- d. Setiap Perdarahan intraserebral dengan volume ≥ 50 ml.^(10,18,25)



Gambar 2.2 CT scan Perdarahan Intraserebral.⁽¹⁰⁾

2.3 Koagulopati pada Cedera Kepala dengan Perdarahan Intraserebral

2.3.1 Patofisiologi Koagulopati pada Perdarahan Intraserebral

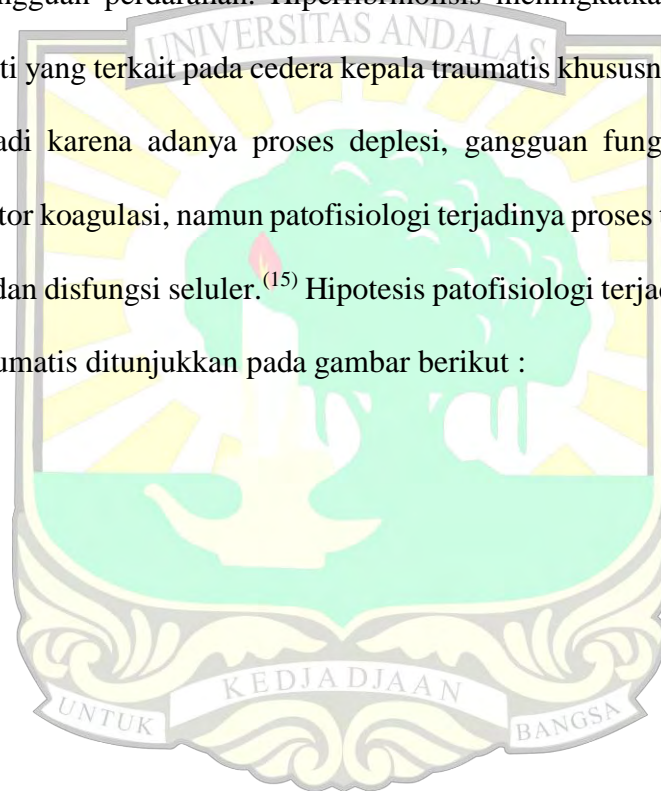
Koagulopati merupakan komplikasi yang sering terjadi pada cedera kepala khususnya pada perdarahan intraserebral. Mekanisme yang mendasari terjadinya koagulopati pada perdarahan intraserebral bersifat multifaktorial dan masih belum bisa dijelaskan. Pada pasien cedera kepala traumatis terutama pada perdarahan intraserebral menjadi sangat rentan terjadinya abnormalitas pada proses koagulasi dan lisis, dan hilangnya mekanisme keseimbangan yang bisa menghasilkan kondisi hiperkoagulasi yang menyebabkan perdarahan substansial dan perluasan lesi hemoragik.⁽²⁰⁾

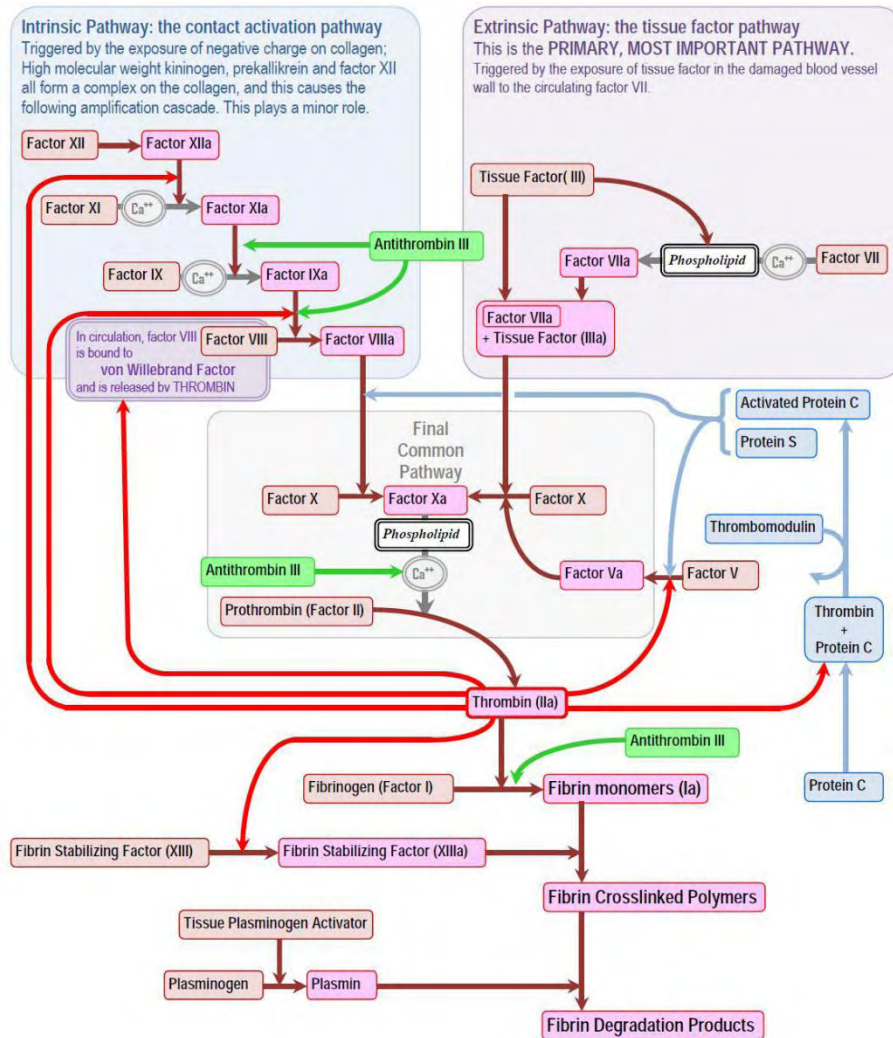
Koagulopati pada cedera kepala traumatis merupakan prediktor yang kuat terkait dengan hasil dan prognosis. Risiko kematian pada pasien dengan koagulopati setelah cedera kepala dengan perdarahan intraserebral adalah sekitar 10 kali lebih tinggi daripada pada pasien tanpa koagulopati. Beberapa penulis telah menyatakan bahwa parameter laboratorium untuk koagulasi dapat menjadi prediktor yang lebih baik untuk hasil penentu kematian. Koagulopati adalah proses patologis yang menyebabkan kegagalan hemostasis atau mekanisme untuk menghentikan dan mencegah perdarahan. Beberapa literatur menyebutkan mekanisme yang mendasari timbulnya koagulopati pasca trauma bersifat akut, yang biasa disebut dengan akut koagulopati pasca trauma (*acute traumatic coagulopathy/ATC*) dan bisa juga koagulopati yang bersifat lambat. ATC adalah suatu kondisi dimana dijumpai 6 kondisi yaitu trauma jaringan, syok, hemodilusi, hipotermia, asidemia, dan inflamasi.^(9,20,26)

Peningkatan aktivasi protein C menyebabkan penghambatan ko-faktor Va dan VIIa yang berperan penting dalam TBI-AC (*Traumatic Brain Injury-Associated*

Coagulopathy), hal ini dipicu karena adanya hipoperfusi dan kerusakan endotel. Hal ini menyebabkan terjadinya gangguan koagulasi, penghambatan perubahan fibrongen menjadi fibrin. Peningkatan aktivasi protein C menyebabkan pengeluaran trombomodulin, yang merupakan protein yang berikatan dengan thrombin dan membentuk thrombin-trombomodulin kompleks.^(8,9,20)

Koagulopati juga sering menunjukkan kondisi hiperfibrinolisis, yang berpotensi menimbulkan gangguan perdarahan. Hiperfibrinolisis meningkatkan resiko kematian. Proses koagulopati yang terkait pada cedera kepala traumatis khususnya pada perdarahan intraserebral terjadi karena adanya proses deplesi, gangguan fungsi serta dilusi dari trombosit dan faktor koagulasi, namun patofisiologi terjadinya proses tersebut melibatkan proses inflamasi dan disfungsi seluler.⁽¹⁵⁾ Hipotesis patofisiologi terjadi koagulopati pada cedera kepala traumatis ditunjukkan pada gambar berikut :





Gambar 2.3 Skema Pembekuan Darah.⁽²⁷⁾

2.3.2 Hipotesis Faktor Jaringan

Pasien dengan cedera kepala berat sering ditemukan koagulopati secara klinis dan laboratorium terutama pada kejadian cedera otak penetrasi. Otak manusia kaya dengan faktor jaringan/*Tissue Factor* (TF) dan aktivator fibrinolisis. Faktor jaringan ini dihasilkan oleh fibroblast dan sel otot polos dinding pembuluh darah dan sel-sel non vaskular seperti astrosit, sel epidermal dan glomerulus ginjal. Konsentrasi terbesar *Tissue*

Factor didapatkan pada jaringan yang kaya akan vaskularisasi seperti di otak, paru dan plasenta. ^(5,9,20)

Tissue Factor didapatkan pada substansi abu-abu/*gray matter* otak, terutama yang dihasilkan oleh astrosit, sedangkan *tissue-Plasminogen Activator* (t-PA) dalam jumlah yang besar di dapatkan pada pembuluh darah kecil di otak. Penyebab kerusakan otak sekunder karena pelepasan TF dan t-PA di sirkulasi dan aktivasi intravaskular koagulasi dan fibrinolisis. Jika kerusakan terjadi pada parenkim otak maka terjadi pengeluaran faktor jaringan/tromboplastin yang akan mengaktivasi faktor koagulasi, tetapi jika kerusakan di parenkim cukup besar maka makin besar kadar tromboplastin yang lepas masuk ke peredaran darah sistemik dan menyebabkan faktor koagulasi tidak terkontrol dan akan mengakibatkan koagulasi sistemik menyeluruh. ^(5,9,20,25)

2.3.3 Pemeriksaan penunjang untuk menilai koagulopati

Pemeriksaan laboratorium yang akan didapatkan pada pasien cedera kepala traumatis disertai koagulopati adalah :

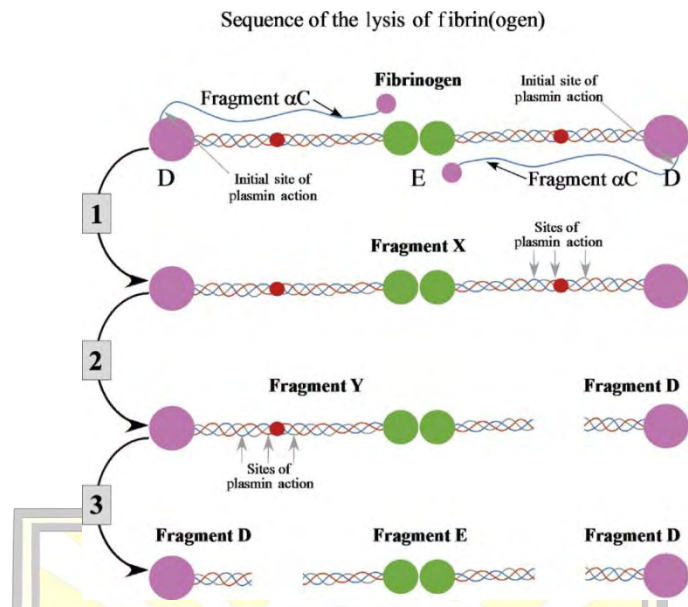
1. Penurunan jumlah trombosit darah tepi
2. Pemanjangan masa plasma protrombin
3. Pemanjangan masa tromboplastin parsial Teraktivasi
4. Pemanjangan masa thrombin
5. Penurunan kadar fibrinogen plasma.

2.4 D-dimer

2.4.1 Definisi D-dimer

D-dimer adalah produk penurunan spesifik fibrinolisis yang paling kecil yang ditemukan dalam sirkulasi. D-dimer merupakan produk degradasi fibrin (fibrinogen degradation product/FDP), yang merupakan fragment protein berukuran kecil pada darah hasil pemecahan *cross-linked* fibrin. D-dimer sangat sensitif terhadap trombus intravaskular dan dapat ditingkatkan secara nyata pada penyebaran koagulasi intravaskular, diseksi aorta akut, dan embolus paru. Elevasi terjadi pada kehamilan normal, naik dua sampai empat kali lipat. D-dimer juga naik dengan usia, membatasi penggunaannya pada usia di atas 80 tahun. Ada peningkatan variabel D-dimer pada keganasan aktif yang menunjukkan risiko peningkatan trombosis pada penyakit aktif.^(27,28)

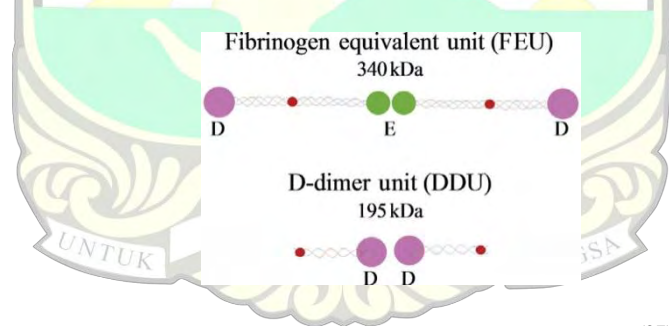
FDP yang dihasilkan berupa fragmen X, Y, D, dan E. awal terbentuk fragmen X, lalu dipecah menjadi fragmen Y dan D. Fragmen Y akan dipecah oleh plasmin menjadi fragmen D dan E. Dua fragmen D dan satu fragmen E akan membentuk D-dimer. Terdapat 2 jenis unit yang digunakan untuk mewakili D-dimer yaitu *Fibrinogen Equivalent Unit* (FEU) untuk D-dimer dengan berat 340 kDa (kilodalton) dan *D-dimer Unit* (DDU) dengan ukuran 195 kDa.⁽²⁷⁾



Gambar 2.4 Fibrinogenolisis.⁽²⁷⁾

2.4.2 Struktur dan sintesis D-dimer

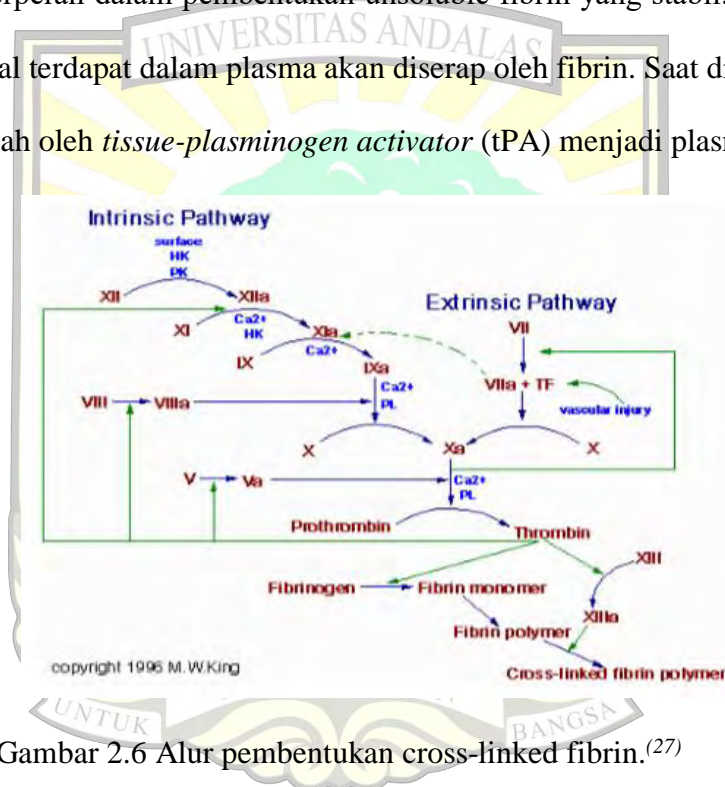
Gambar D-dimer secara skematik dan mikroskopis disajikan sebagai berikut :



Gambar 2.5 Skematik struktur molekul D-dimer.⁽²⁷⁾

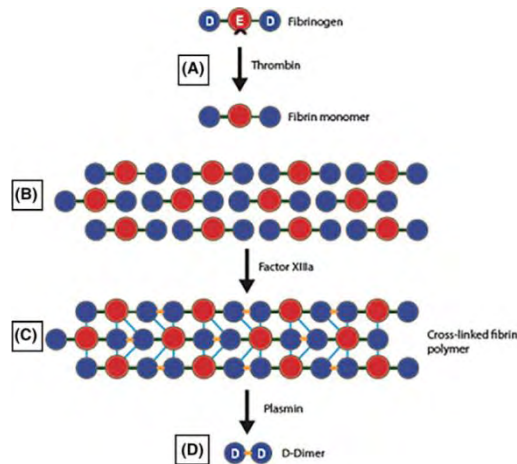
Proses perubahan fibrinogen menjadi fibrin terdiri dari 3 tahap yaitu tahap enzimatik, polimerisasi dan stabilisasi. Pada tahap enzimatik, 2 molekul fibrinopeptida A dan 2 molekul fibrinopeptida B dipecah dan fibrinogen diubah oleh trombin menjadi monomer fibrin yang larut. Tahap polimerisasi, fibrinopolipeptida A dilepas yang akan menimbulkan agregasi *side to side* disusul dengan pelepasan fibrinopeptida B yang

mengadakan kontak dengan unit-unit monomer dengan lebih kuat dan membentuk bekuan yang tidak stabil. Tahap selanjutnya adalah stabilisasi dimana ada penambahan trombin, faktor XIIIa dan ion kalsium (Ca^{2+}) sehingga terbentuk *insoluble fibrin* yang stabil. Trombin menyebabkan aktivasi faktor XIII menjadi XIIIa yang berperan sebagai transamidinase. Faktor XIIIa menyebabkan ikatan silang (*cross-linked*) fibrin monomer yang saling berdekatan dengan membentuk ikatan kovalen yang stabil (*fibrin Mesh*). Rantai α dan γ berperan dalam pembentukan *insoluble fibrin* yang stabil. Plasminogen yang secara normal terdapat dalam plasma akan diserap oleh fibrin. Saat di dalam fibrin, plasminogen diubah oleh *tissue-plasminogen activator* (tPA) menjadi plasmin.^(27,28,30)



Gambar 2.6 Alur pembentukan cross-linked fibrin.⁽²⁷⁾

Plasmin merupakan enzim fibrinolitik utama yang berfungsi memecah fibrinogen dan fibrin yang menghasilkan bermacam-macam produk degenerasi fibrinogen (*Fibrin Degradation Product/FDP*). Jika plasmin melisiskan *insoluble fibrin*, maka akan meningkatkan jumlah produk degradasi fibrin yang terlarut. *Fibrin degradation product* (FDP) yang dihasilkan berupa fragmen X, Y, D dan E. Dua fragmen D dan satu fragmen E akan berikatan dengan kuat membentuk D-dimer.⁽²⁸⁾



Gambar 2.7 Skema Pembentukan D-dimer.⁽²⁸⁾

2.4.3 Peran pemeriksaan D-dimer

Pemeriksaan D-dimer bermanfaat untuk mengetahui pembentukan bekuan darah yang abnormal atau adanya kejadian trombotik (indirek) dan untuk mengetahui adanya lisis bekuan atau proses fibrinolitik (direk). Hasil pemeriksaan kadar D-dimer memiliki nilai sensitifitas dan nilai ramal negatif yang tinggi untuk dua keadaan tersebut.^(14,27)

2.4.4 Metode pemeriksaan D-dimer

Prinsip pemeriksaan D-dimer adalah dengan menggunakan antibodi monoklonal yang mengenali epitop pada fragmen D-dimer. Ada beberapa metode pemeriksaan yaitu *Enzym Linked Immunosorbent Assay (ELISA)*, *Latex Agglutination (LA)* dan *Whole Blood Agglutination (WBA)*.⁽³¹⁾

Metode ELISA dianjurkan untuk dipakai sebagai baku emas pemeriksaan. Sensitivitas dan nilai ramal negatif untuk D-dimer berkisar 90%. Antibodi dengan afinitas tinggi terhadap D-dimer dilapiskan pada suatu dinding atau *microliter well* dan mengikat protein dalam plasma. Antibodi kedua ditambahkan dan jumlah substansi berlabel yang

terikat secara langsung sepadan dengan D-dimer yang diukur. Tes rapid ELISA menunjukkan sensitivitas mirip metode ELISA konvensional.^(27,31)

Metode *Latex agglutination* menggunakan antibodi yang dilapiskan pada partikel latex. Aglutinasi secara makroskopik terlihat bila ada peningkatan D-dimer dalam plasma. Cara ini kurang sensitif untuk uji saring. Latex agglutination yang dimodifikasi dengan menggunakan *analyzer* otomatis dapat dipakai untuk mengukur D-dimer secara kuantitatif dengan menilai sensitivitas 98–100 %, contohnya adalah *Latex enhanced turbidimetric test*. Prinsip metode ini adalah terbentuknya ikatan kovalen partikel polystyrene pada suatu antibodi monoklonal terhadap *cross-linkage* region dari D-dimer. *Cross-linkage* tersebut memiliki struktur stereosimetrik. Reaksi aglutinasi yang terjadi dideteksi dengan menggunakan turbidimetri. Hasil metode ini sebanding metode ELISA konvensional.⁽³¹⁾

2.4.5 Bahan Pemeriksaan D-dimer

Sampel darah vena yang dimasukkan ke dalam vacutainer plastik berkapasitas volume 2,7 mL yang mengandung sodium citras dengan kadar 0,109 M (9:1). Dikirim ke laboratorium tanpa perlakuan khusus. Sampel disentrifugasi untuk mendapatkan supernatan untuk dilakukan pemeriksaan kadar D-dimer. Supernatan dapat disimpan pada suhu -20°C yang stabil sampai 1 bulan.^(27,28)

2.4.6 Interpretasi hasil tes D-dimer

Hasil pemeriksaan kadar D-dimer secara kuantitatif dinyatakan dalam satuan µg/L. Nilai *cut off* D-dimer dengan metode latex agglutination adalah 500 µg/L. Kadar D-dimer yang lebih dari nilai normal rujukan menunjukkan adanya produk degradasi

fibrin dalam kadar yang tinggi; mempunyai arti adanya pembentukan dan pemecahan trombus dalam tubuh. Kadar D-dimer yang normal dapat digunakan untuk menyingkirkan diagnosis banding gangguan pembekuan darah sebagai penyebab dari gejala klinik yang ada.

Ada beberapa faktor yang dapat mempengaruhi hasil pemeriksaan yaitu :

- a. Infeksi
- b. Kehamilan, eklampsia
- c. Penggunaan obat antikoagulan
- d. Pengambilan sampel terlalu dini
- e. Sampel lipemik (karena asupan tinggi lemak sebelum diperiksa) dan sampel hemolisis
- f. Penundaan pemeriksaan setelah beberapa hari.^(27,28)

2.5 Glasgow Outcome Scale

Glasgow Outcome Scale dikembangkan pertama kali oleh Jennet dan Bond pada tahun 1975 dengan tujuan mengklasifikasi bermacam-macam kondisi *outcome* yang terdapat pada pasien pasca cedera kepala. GOS terdiri 5 kategori yaitu : *Good* dan *Moderate Disable* dikatakan *outcome* yang baik, dan buruk pada *Severe Disable*, *Vegetatif* dan *Death*^(5,18,32)

Skala yang asli terdiri dari 5 tingkatan sebagai berikut:

- a. *Death*
- b. *Vegetative State*

Vegetative state adalah pasien yang mengalami ketiadaan fungsi kognitif yang ditunjukkan oleh hilangnya komunikasi total, yang menandakan bahwa korteks serebral

tidak berfungsi lagi. Tidak seperti pada pasien koma, pasien pada keadaan *vegetative state* dapat menunjukkan berbagai aksi motorik yang reflektif.

c. *Severe disability*

Severe disability adalah pasien sadar, namun membutuhkan pertolongan meskipun tingkat ketergantungan bervariasi. Pasien yang tidak dapat ditinggal sendiri dan tidak dapat merawat diri.

d. *Moderate disability*

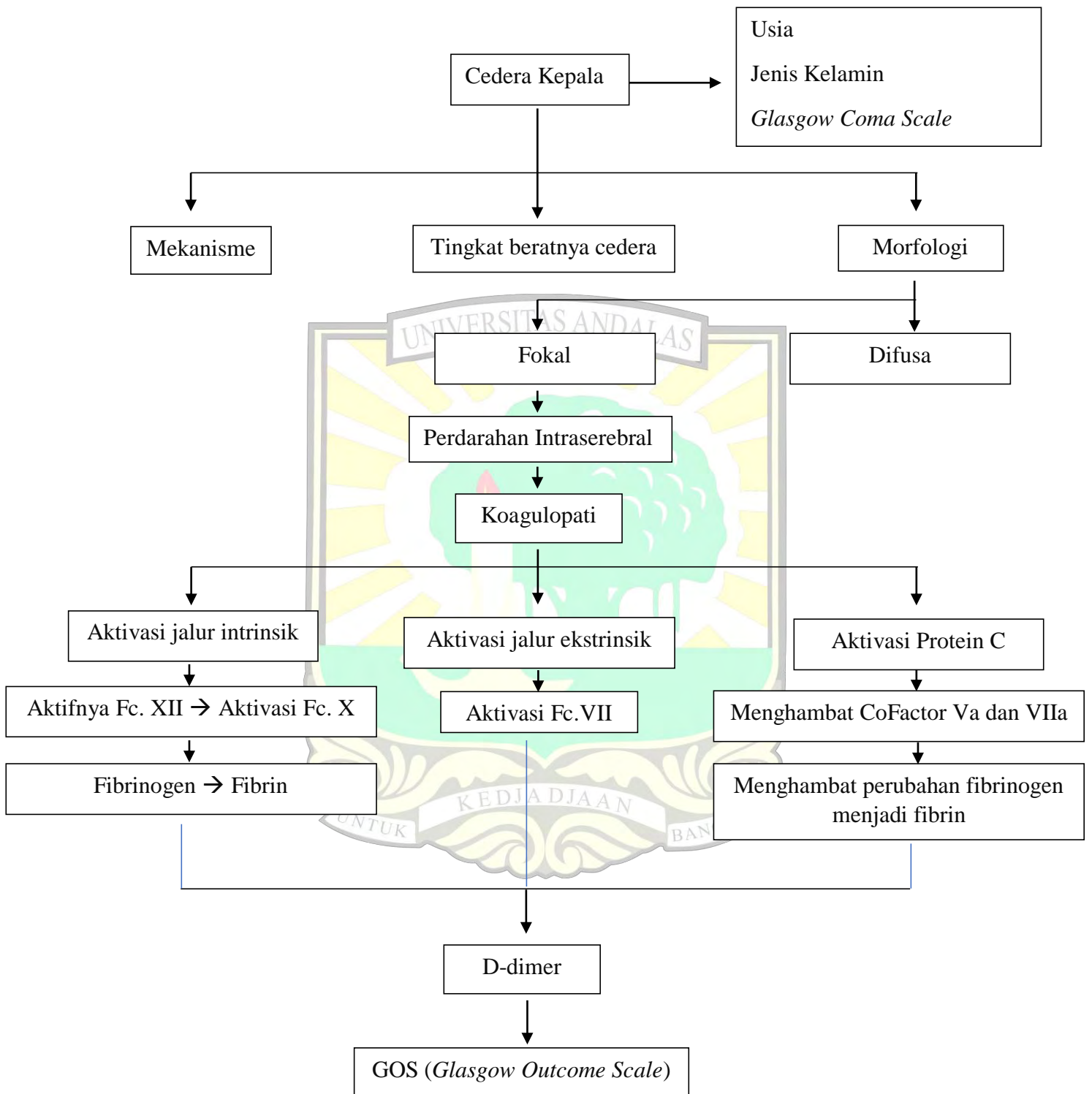
Moderate disability adalah pasien dalam kategori yang dapat ditinggal sendiri, namun memiliki tingkat kecacatan fisik dan kognitif yang membatasi mereka dibandingkan tingkat kehidupan sebelum trauma. Banyak pasien pada kategori ini dapat kembali bekerja, meskipun dalam pekerjaan mereka tidak dapat memikul pekerjaan sebesar tanggung jawab mereka sebelum sakit.

e. *Good recovery*

Good recovery adalah pasien yang tidak bergantung dan dapat kembali pada pekerjaan atau aktifitas mereka sebelum sakit tanpa adanya keterbasan mayor. Pasien dapat menderita defisit neurologi atau kognitif ringan yang menetap, namun tidak mengganggu keseluruhan fungsi.

Tingkat ini dapat dikelompokkan menjadi *outcome* buruk (GOS 1-3) dan *outcome* baik (GOS 4-5). Penilaian GOS dapat diperiksa pada saat pasien masuk, 24 jam pasca cedera, 3 hari pasca cedera, saat penderita pulang, hingga 24 bulan pasca trauma.^(5,18,32)

2.6 Kerangka Teori

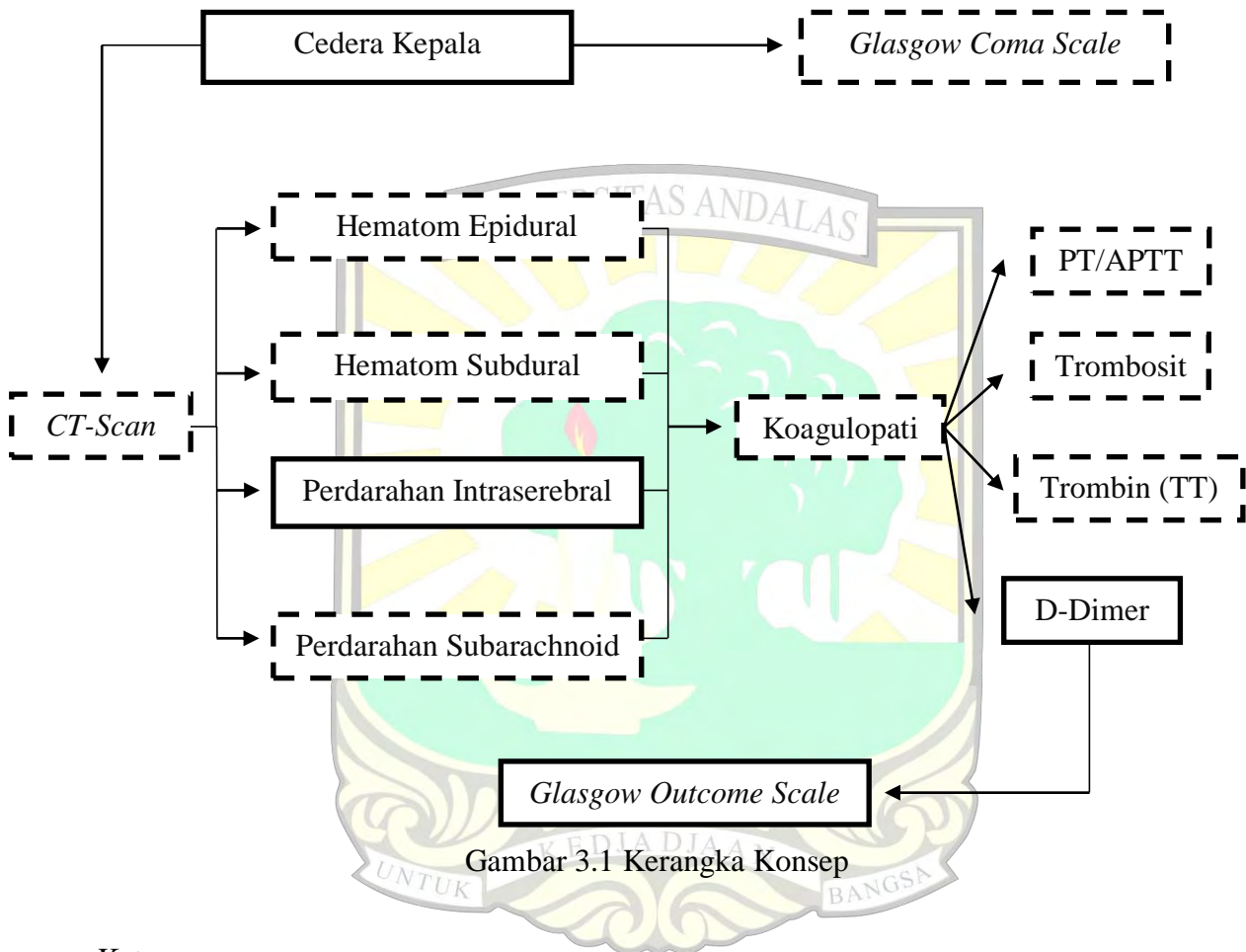


Gambar 2.8 Kerangka Teori

BAB III

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konsep



Keterangan :

----- : Variabel tidak diteliti

▭ : Variabel diteliti

3.2 Hipotesis Penelitian

1. H_0 : Tidak terdapat hubungan kadar D-dimer terhadap *outcome* pasien cedera kepala dengan perdarahan intraserebral.
2. H_a : Terdapat hubungan kadar D-dimer terhadap *outcome* pasien cedera kepala dengan perdarahan intraserebral.



BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian prospektif dengan pendekatan *cohort*.

4.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di RSUP Dr. M. Djamil Padang selama 2 bulan dari Bulan Juni 2020 sampai Juli 2020.

4.3. Populasi dan Sampel

4.3.1. Populasi

Populasi penelitian ini adalah semua pasien yang didiagnosis dengan cedera kepala dengan gambaran *CT-Scan* perdarahan intraserebral di RSUP Dr. M. Djamil Padang selama bulan Juni 2020 sampai Juli 2020.

4.3.2. Sampel

Sampel adalah populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

4.3.3 Kriteria Inklusi

Semua pasien cedera kepala yang datang ke IGD RSUP Dr. M. Djamil Padang dengan diagnosis perdarahan intraserebral dan dirawat selama ≥ 5 hari.

4.3.4 Kriteria Eksklusi

1. Pasien cedera kepala yang datang ke IGD 48 jam setelah kejadian atau pasien yang terjadi *secondary brain damage* saat masuk ke IGD.
2. Pasien yang memiliki riwayat penyakit metabolik.
3. Pasien dengan riwayat gangguan koagulopati dan mempunyai riwayat pengobatan antikoagulan.
4. Pasien *multiple trauma*.
5. Pasien yang dilakukan tindakan operatif.

4.4 Jumlah Sampel

Besar sampel minimal penelitian ditentukan dengan menggunakan rumus uji analitik kategorik dua kelompok berpasangan. Besar sampel minimum ditentukan dengan rumus :

$$n = \left(\frac{Z\alpha + Z\beta}{0,5 \ln [(1+r)/(1-r)]} \right)^2 + 3$$

Dimana :

n = jumlah sampel minimal yang diperlukan

$Z\alpha$ = deviasi baku α , kesalahan tipe 1 ditetapkan 5%

$Z\beta$ = deviasi baku β , kesalahan tipe 2 ditetapkan 10%

r = Perkiraan koefisien korelasi (0,5%)

Kesalahan Tipe I ($Z\alpha$) ditetapkan sebesar 5%, sehingga $Z\alpha = 1,64$ dan kesalahan tipe II ($Z\beta$) ditetapkan sebesar 10%, sehingga $Z\beta = 1,28$. Dari rumus sampel di atas

didapatkan jumlah sampel minimal sebanyak 30 sampel. Pada penelitian ini diputuskan jumlah sampel sebanyak 30 orang.

4.5 Cara Pemilihan Sampel

Sampel diambil secara *consecutive sampling*. Pada cara ini peneliti mengambil semua sampel yang baru didiagnosis perdarahan intraserebral sampai jumlah sampel minimal terpenuhi.

4.6 Proses Pengambilan Data

Penelitian dimulai setelah disetujui dan mendapatkan izin serta melewati kajian etik penelitian. Penelitian dilakukan di RSUP Dr. M. Djamil. Proses pengambilan data sebagai berikut :

- Semua pasien yang datang ke IGD RSUP Dr. M. Djamil dengan cedera kepala di periksa dan ditatalaksana sesuai standar operasional prosedur oleh petugas kesehatan bagian bedah. Temuan pemeriksaan klinis dan riwayat penyakit sebelumnya diperiksa secara detail.
- Dilakukan *CT-Scan* kepala di IGD RSUP Dr. M. Djamil. Pemeriksaan D-dimer dilakukan dalam waktu 24 jam setelah kejadian. Pada pasien dilakukan *follow-up* rutin dan di evaluasi. Dilakukan evaluasi GCS, tanda-tanda vital setiap hari selama rawatan di rumah sakit.
- Dilakukan pemeriksaan ulang D-dimer pada hari ke-5 rawatan untuk mengetahui perbedaan kadar D-dimer 24 jam pertama dengan kadar D-dimer setelah rawatan.

4.7 Definisi Operasional

1. Cedera Kepala

Definisi : Kerusakan pada kepala, bukan bersifat kongenital ataupun degeneratif, tetapi disebabkan oleh serangan atau bentura fisik dari luar, yang dapat mengurangi atau mengubah kesadaran yang mana menimbulkan kerusakan kemampuan kognitif dan fungsi fisik

Cara Ukur : Observasi

Alat Ukur : *Glasgow Coma Scale (GCS)*

Hasil Ukur : Derajat cedera kepala berdasarkan Glasgow Coma Scale Score

a) 14-15 : Cedera kepala ringan

b) 9-13 : Cedera kepala sedang

c) 3-8 : Cedera kepala berat

Skala Ukur : Ordinal

2. Perdarahan Intraserebral

Definisi : Area perdarahan yang homogen dan konfluen yang terdapat di dalam parenkim otak

Cara ukur : Pemeriksaan radiologi kepala tanpa kontras

Alat ukur : *Computerized Tomography Scan (CT-Scan)*

Hasil ukur : Perdarahan intraserebral, jika tampak lesi hiperdens dengan edema minimal atau tanpa edema di sekeliling lesi pada hasil

gambaran CT-Scan. Bukan perdarahan intraserebral, jika tidak ditemukan tanda patognomonis pada hasil gambaran CT-Scan.

Skala ukur : Nominal

3. D-dimer

Definisi : Produk penurunan spesifik fibrinolisis yang paling kecil yang ditemukan dalam sirkulasi. D-dimer merupakan produk degradasi fibrin, yang merupakan fragment protein berukuran kecil pada darah hasil pemecahan *cross-linked* fibrin

Cara ukur : *Latex enhance turbidimetric test*

Alat ukur : Coagulometer

Hasil ukur : Hasil meningkat, jika kadar D-dimer hari ke 5 lebih tinggi dari kadar D-dimer 24 jam pertama.

Hasil menurun, jika kadar D-dimer hari ke 5 lebih tinggi dari kadar D-dimer 24 jam pertama.

Skala ukur : Nominal

4. *Glasgow Outcome Scale (GOS)*

Definisi : Parameter untuk menilai *outcome* penderita cedera kepala

Cara ukur : Observasi

Alat ukur : Indera

Hasil ukur : *Outcome* dikatakan baik pada kriteria G dan MD, buruk pada SD, VS dan D

Skala ukur : Nominal

4.8 Etika Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan dengan menggunakan manusia sebagai subjek penelitian. Izin akan diajukan kepada Komisi Etika Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang dan RSUP Dr. M Djamil Padang.

4.9 Tahapan Penelitian

4.9.1 Tahap Persiapan

Melakukan pendataan pasien yang didiagnosis dengan perdarahan intraserebral dan dilakukan pemeriksaan kadar D-dimer pada pasien. Sampel diambil dengan mempertimbangkan kriteria inklusi dan eksklusi.

4.9.2 Tahap Pelaksanaan

Tahap pelaksanaan tergambar pada alur penelitian.

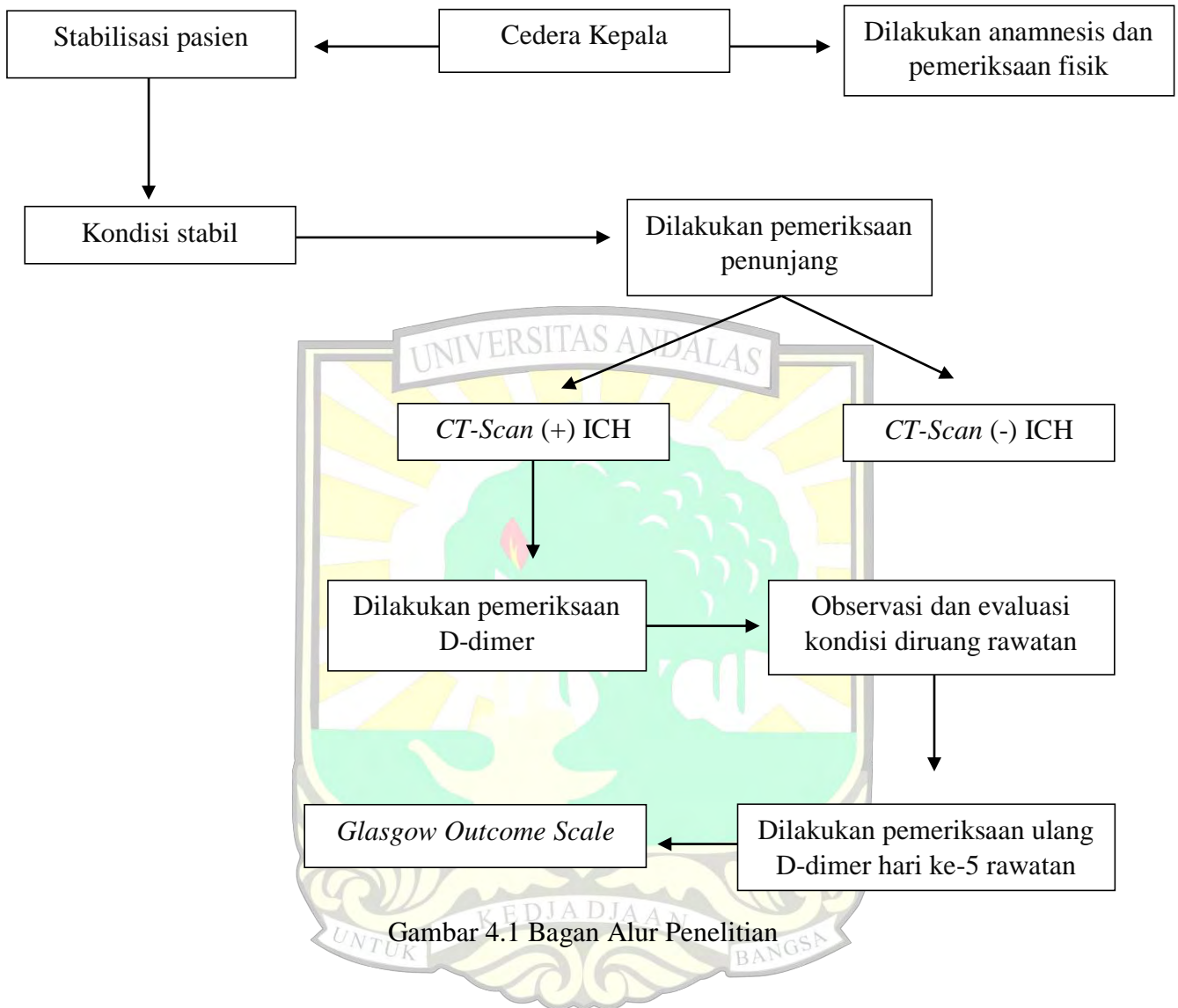
4.9.3 Tahap Akhir Penelitian

Melakukan pengolahan dan analisis data hasil penelitian dan melakukan penyusunan dan pengandaan laporan penelitian.

4.9.4 Pengolahan dan Analisis Data

Semua data penelitian dilakukan pengolahan data kuantitatif dengan komputer menggunakan program SPSS. Penyajian hasil penelitian dalam bentuk deskriptif. Untuk mengetahui hubungan kadar D-dimer terhadap *outcome* penderita dilakukan analisis bivariat dengan uji *Chi-Square* dan penghitungan *OR (Odds Ratio)* secara statistik.

4.10 Bagan Alur Penelitian



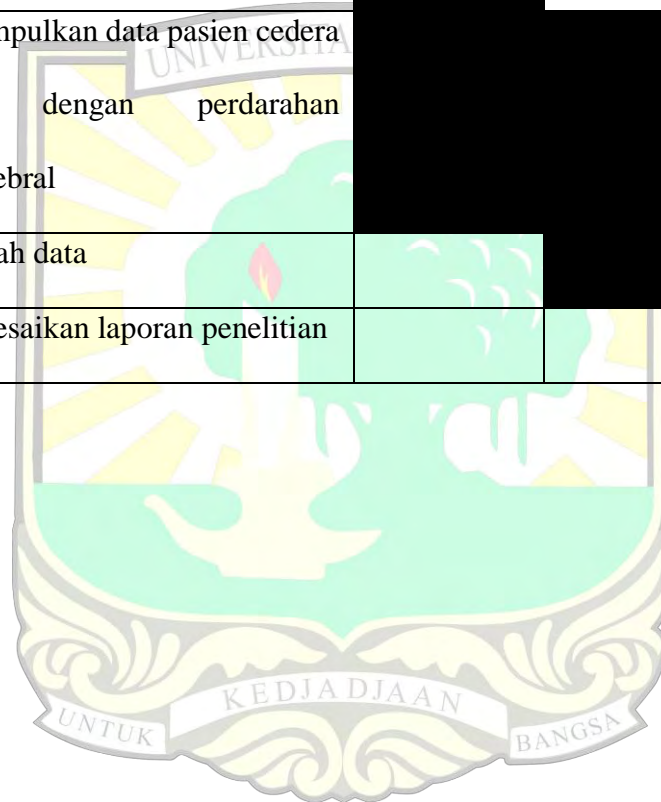
Gambar 4.1 Bagan Alur Penelitian

4.11 Jadwal Penelitian

Penelitian akan dilakukan dari Juni 2020 sampai Juli 2020.

Tabel 4.1 Jadwal Penelitian

No	Kegiatan Penelitian	Juni 2020	Juni 2020- Juli 2020	Juli 2020
1.	Membuat proposal Penelitian			
2.	Mengumpulkan data pasien cedera kepala dengan perdarahan intraserebral			
3.	Mengolah data			
4.	Menyelesaikan laporan penelitian			



BAB V

HASIL PENELITIAN

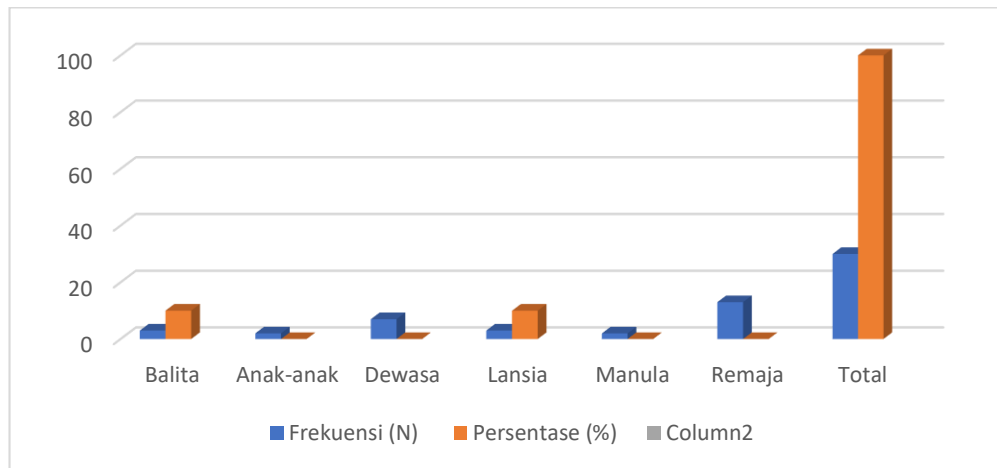
5.1 Karakteristik Sampel

Telah dilakukan penelitian mengenai hubungan kadar D-dimer terhadap *glasgow outcome scale* penderita cedera kepala dengan perdarahan intraserebral. Penelitian dilakukan dari bulan Juni sampai dengan bulan Juli 2020. Pengambilan data dilakukan di IGD dan ruang rawatan bedah RSUP Dr. M. Djamil Padang, dengan jumlah sampel minimum sebanyak 30 sampel yang telah memenuhi kriteria inklusi.

Ditinjau dari karakteristik pasien berdasarkan kategori usia tampak kasus cedera kepala dengan perdarahan intraserebral terbanyak didapat pada kategori usia remaja sebanyak 13 pasien (43,3%).

Tabel 5.1 Karakteristik pasien berdasarkan kategori usia

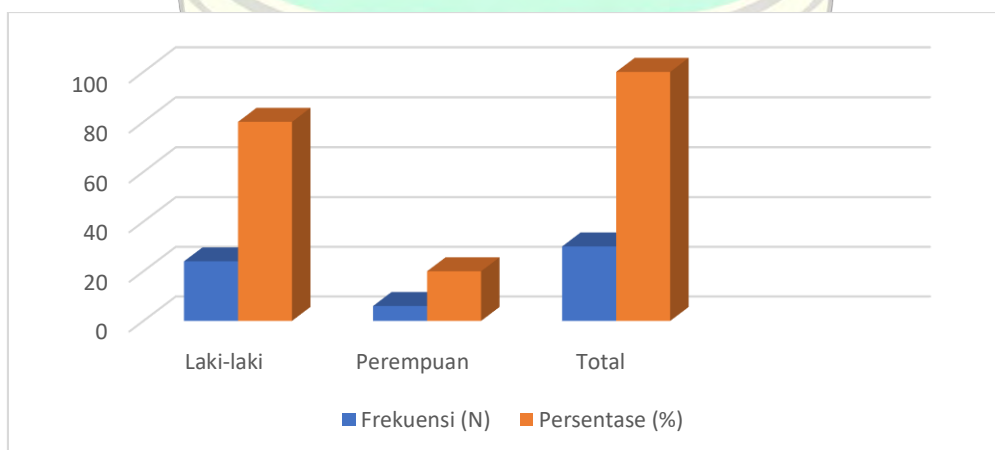
	Frekuensi (f)	Persentase (%)
Balita	3	10
Anak-anak	2	6,7
Dewasa	7	23,3
Lansia	3	10
Manula	2	6,7
Remaja	13	43,3
Total	30	100



Berdasarkan jenis kelamin didapatkan pasien cedera kepala dengan perdarahan intraserebral laki-laki sebanyak 24 pasien (80%) dan perempuan sebanyak 6 pasien (20%)

Tabel 5.2 Karakteristik pasien berdasarkan jenis kelamin

	Frekuensi (f)	Persentase (%)
Laki-laki	24	80
Perempuan	6	20
Total	30	100

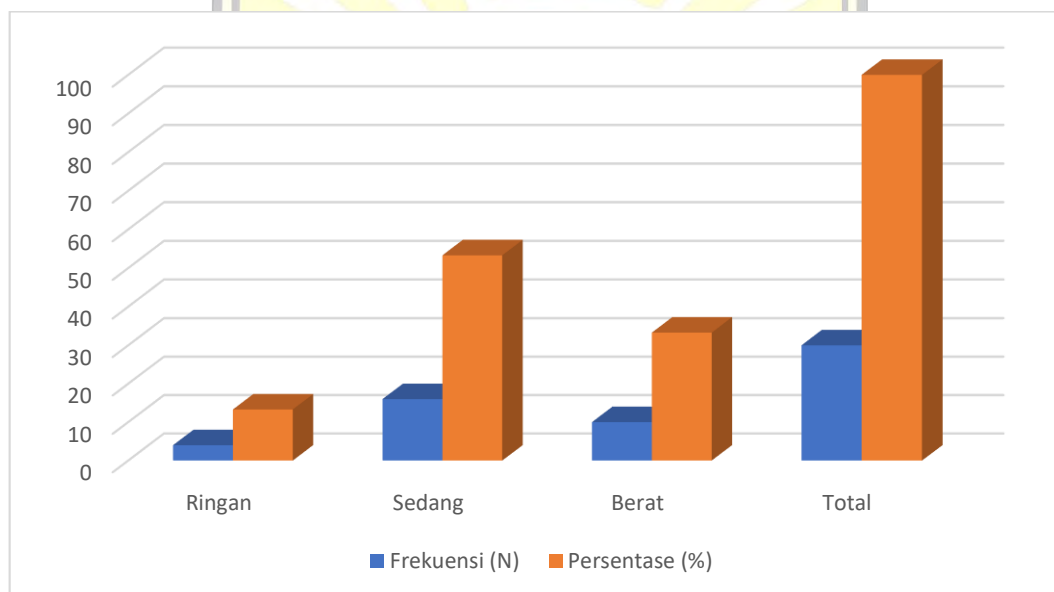


Ditinjau dari klasifikasi cedera kepala berdasarkan *Glasgow Coma Scale* (GCS) awal pasien masuk rumah sakit didapatkan jumlah terbanyak pada pasien cedera kepala

sedang yaitu 16 pasien (53,3%). Pasien cedera kepala berat sebanyak 10 pasien (33,3%) dan pasien cedera kepala ringan sebanyak 4 pasien (13,3%).

Tabel 5.3 Karakteristik pasien berdasarkan GCS awal masuk

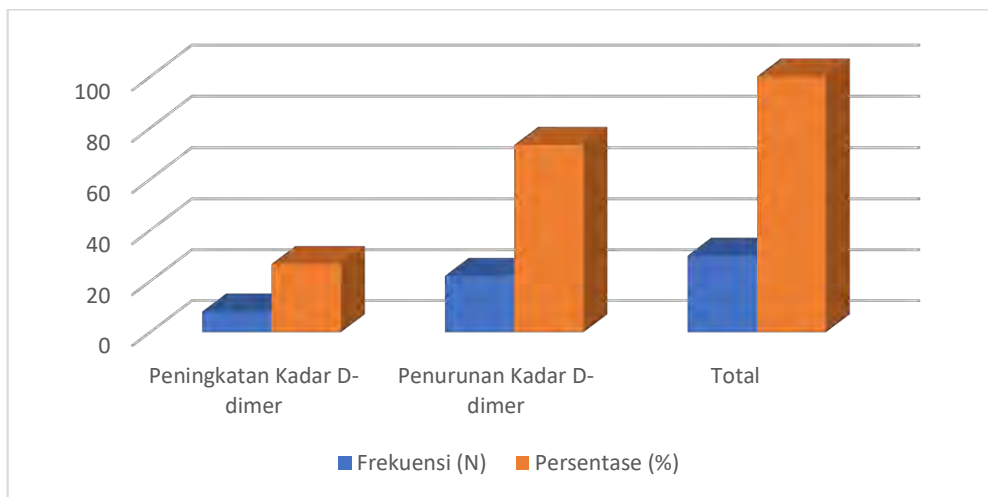
	Frekuensi (f)	Persentase (%)
Ringan	4	13,4
Sedang	16	53,3
Berat	10	33,3
Total	30	100



Berdasarkan hasil pemeriksaan kadar D-Dimer yang dilakukan pada hari pertama rawatan dan hari kelima rawatan didapatkan 22 pasien (73,3%) mengalami penurunan kadar D-dimer dan 8 pasien (26,7%) mengalami peningkatan D-dimer.

Tabel 5.4 Distribusi frekuensi berdasarkan kadar D-dimer pada penderita dengan perdarahan intraserebral

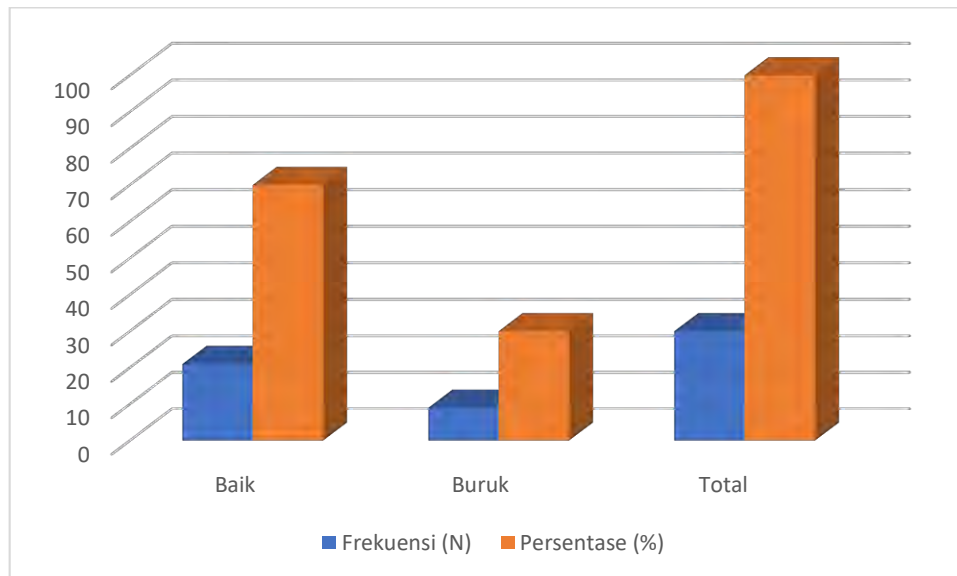
	Frekuensi (<i>f</i>)	Persentase (%)
Peningkatan Kadar D-dimer	8	26,7
Penurunan Kadar D-dimer	22	73,3
Total	30	100%



Berdasarkan *outcome* rawatan pasien yang dinilai dari *Glasgow Outcome Scale* didapatkan 21 pasien (70%) dengan *outcome* baik dan 9 pasien (30%) dengan *outcome* buruk. Dalam penelitian ini, *Glasgow Outcome Scale* (GOS) diperiksa pada hari rawatan ke-5 di rumah sakit.

Tabel 5.5 Karakteristik pasien berdasarkan *Glasgow Outcome Scale*

	Frekuensi (<i>f</i>)	Persentase (%)
Baik	21	70
Buruk	9	30
Total	30	100



5.2 Analisis Bivariat.

Pada penelitian ini dilakukan uji analisis bivariat untuk mengetahui hubungan kadar D-dimer terhadap *outcome* penderita cedera kepala dengan perdarahan intraserebral. Pada penelitian ini juga dilakukan penentuan *OR* (*odds ratio*). Uji dilakukan dengan analisis *Chi-Square* dengan program SPSS.

Dari hasil uji analisis didapatkan bahwa terdapat hubungan bermakna antara kadar D-dimer terhadap *outcome* penderita cedera kepala dengan perdarahan intraserebral dengan *P-Value* = 0,000 ($< 0,05$). Pada penelitian ini juga didapatkan *OR* (*Odds Ratio*) sebesar 9,625 dengan *CI* 95% (2,502-37,021), dari hasil *OR* dapat disimpulkan bahwa secara statistik pasien cedera kepala dengan perdarahan intraserebral dengan kadar D-dimer yang mengalami peningkatan berpeluang 9 kali lebih besar mengalami *outcome* atau prognosis yang buruk dibandingkan dengan pasien cedera kepala dengan perdarahan intraserebral dengan kadar D-dimer yang mengalami penurunan.

Tabel 5.6 Hubungan kadar D-dimer dengan *outcome*

	GOS baik		GOS buruk		<i>P-Value</i>	<i>OR</i>
	<i>f</i>	%	<i>f</i>	%		
D-dimer Meningkat	1	12,5	7	87,5	0,000	9,625
D-dimer Menurun	20	90,9	2	9,1		



BAB VI

PEMBAHASAN

Dari hasil penelitian ditinjau dari karakteristik pasien berdasarkan umur didapatkan bahwa pasien cedera kepala dengan perdarahan intraserebral terbanyak ada di usia remaja sebanyak 13 pasien (43,3%), hal ini sesuai dengan data Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2018 yang menyatakan cedera kepala paling banyak terjadi pada usia 15-24 tahun dikarenakan mobilitas yang tinggi dikalangan usia produktif.⁽⁴⁾

Hasil penelitian juga menunjukkan bahwa laki-laki lebih banyak mengalami cedera kepala dengan perdarahan intraserebral sebanyak 24 orang (80%) sedangkan perempuan sebanyak 6 orang (20%). Menurut penelitian Pradip Prasad et al (2014) dari total 194 pasien cedera kepala yang diteliti, didapatkan angka kejadian cedera kepala pada laki-laki lebih tinggi (120 kasus/81,1%) dibandingkan dengan perempuan (74 kasus/18,9%).⁽¹²⁾

Berdasarkan karakteristik derajat cedera kepala menurut GCS pada penelitian ini didapatkan angka kejadian terbanyak adalah cedera kepala sedang dengan jumlah sampel sebanyak 16 pasien (53,3%), diikuti oleh cedera kepala berat sebanyak 10 pasien (33,3%) dan cedera kepala ringan sebanyak 4 pasien (13,3%). Penurunan nilai GCS berbanding lurus dengan proses koagulopati yang terjadi pada mekanisme terjadinya perdarahan intraserebral. Mekanisme yang mendasari terjadinya koagulopati pada perdarahan intraserebral bersifat multifaktorial dan masih belum bisa dijelaskan. Pada pasien cedera kepala traumatik terutama pada perdarahan intraserebral menjadi sangat rentan terjadinya abnormalitas pada proses koagulasi dan lisis, dan hilangnya mekanisme keseimbangan yang bisa menghasilkan kondisi hiperkoagulasi.⁽²⁰⁾ Pada penelitian ini cedera kepala

sedang didominasi oleh pasien dalam usia remaja. Hasil ini sejalan dengan Penelitian yang dilakukan oleh Chhabra et al (2013) yang menunjukkan bahwa kejadian cedera kepala sedang lebih banyak ditemui (66%) dibandingkan dengan kejadian cedera kepala ringan (30%) dan cedera kepala berat (4%).⁽³³⁾

Dari penelitian ini diketahui gambaran mengenai perubahan kadar D-dimer yang diinterpretasikan menjadi perubahan meningkat dan menurun selama masa rawatan, D-dimer meningkat pada 8 pasien (26,7%) dan menurun pada 22 pasien (73,3%). Pasien dengan cedera kepala sering ditemukan koagulopati secara klinis dan laboratorium terutama pada kejadian cedera otak traumatik. Otak manusia kaya dengan faktor jaringan/*Tissue Factor* (TF) dan aktivator fibrinolisis, konsentrasi terbesar *Tissue Factor* didapatkan pada jaringan yang kaya akan vaskularisasi seperti di otak, paru dan plasenta. *Tissue Factor* didapatkan pada substansi abu-abu/*gray matter* otak, terutama yang dihasilkan oleh astrosit, sedangkan *tissue-Plasminogen Activator* (t-PA) dalam jumlah yang besar di dapatkan pada pembuluh darah kecil di otak. Jika kerusakan terjadi pada parenkim otak maka terjadi pengeluaran faktor jaringan/tromboplastin yang akan mengaktivasi faktor koagulasi.^(5,9,20,25)

Pada penelitian ini tampak peningkatan D-dimer (faktor koagulasi) seiring dengan kerusakan parenkim otak yang terjadi pada sebagian besar pasien. Hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Kuo et al (2007) yang meneliti D-dimer terhadap *outcome* pasien cedera kepala traumatik bahwa kadar D-dimer pada *Intra Cerebral Hemorrhage* (ICH) traumatik lebih tinggi daripada kontrol (ICH non traumatik). Dalam penelitian tersebut juga disimpulkan bahwa GCS, *midline shift* pada *CT-Scan*, refleks pupil yang

dinilai pada 3 bulan setelah onset, berkorelasi signifikan terhadap peningkatan kadar D-dimer pada penderita ICH traumatik.⁽³⁴⁾

Dari hasil analisis bivariat menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna secara statistik antara kadar D-dimer terhadap *outcome* pasien cedera kepala dengan perdarahan intraserebral dengan *p-value* 0,000 (<0,05). Penelitian ini sejalan dengan penelitian Pradip Prasad et al (2014) yang mengatakan terjadinya peningkatan kadar D-dimer memberikan hasil *outcome* yang buruk pada pasien cedera kepala. Hal ini disebabkan terjadinya koagulopati pada pasien yang mengalami peningkatan kadar D-dimer tersebut.⁽¹²⁾ Penelitian ini juga memberikan hasil bahwa penurunan kadar D-dimer pada pasien cedera kepala dengan perdarahan intraserebral memberikan gambaran *outcome* baik sebanyak 22 kasus (73,3%). Foad et al (2014) menemukan bahwa terjadinya penurunan kadar D-dimer plasma sebanding dengan prognosis baik pada pasien tersebut.⁽¹⁴⁾ Pada penelitian ini juga dilakukan penghitungan *OR* (*Odds Ratio*) secara statistik, dimana nilai *OR* didapatkan sebesar sebesar 9,625 dengan *CI* 95% (2,502-37,021). Berdasarkan hasil *OR* dapat disimpulkan bahwa secara statistik pasien cedera kepala dengan perdarahan intraserebral dengan kadar D-dimer yang mengalami peningkatan berpeluang 9 kali lebih besar mengalami *outcome* atau prognosis yang buruk dibandingkan dengan pasien cedera kepala dengan perdarahan intraserebral dengan kadar D-dimer yang mengalami penurunan.

Dari hasil penelitian diatas didapatkan gambaran bahwa D-dimer dapat menjadi salah satu prediktor untuk memprediksi prognosis pasien cedera kepala dengan perdarahan intraserebral. Beberapa studi mengenai kadar D-dimer dan hubungannya dengan *outcome* pasien selama rawatan sudah cukup banyak dilakukan, salah satunya

adalah studi meta-analisis yang dilakukan oleh Zhang, J (2017) yang menyatakan bahwa D-dimer dapat digunakan sebagai salah satu faktor keberhasilan dalam penatalaksanaan pasien dengan cedera kepala traumatik. Pemeriksaan D-dimer dinilai cepat dan mudah dan dapat digunakan untuk memonitor progresifitas perdarahan dan terapi awal yang tepat pada pasien cedera kepala traumatik, sehingga progresifitas perdarahan dapat ditekan dan menghasikan prognosis yang lebih baik pada pasien. Peran D-dimer dalam cedera kepala traumatik dengan perdarahan juga dapat menjadi bahan pertimbangan pengembangan terapi molekuler pada pasien cedera kepala traumatik dengan perdarahan.⁽³⁵⁾

Penelitian ini telah diusahakan dan dilaksanakan sesuai dengan prosedur ilmiah, namun demikian masih memiliki keterbatasan yaitu :

1. Penelitian ini hanya mengambil sampel sebanyak 30 pasien, jumlah sampel tersebut adalah jumlah sampel minimum. Jumlah sampel minimum digunakan karena adanya keterbatasan waktu, keterbatasan sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan keterbatasan kunjungan pasien ke rumah sakit pada masa periode penelitian.
2. Penelitian ini hanya menggunakan variabel D-dimer untuk dihubungkan dengan *outcome* pasien. Terdapat beberapa faktor koagulasi lain yang berpengaruh dengan progresifitas perdarahan pada pasien cedera kepala traumatik.

BAB VII PENUTUP

7.1 Kesimpulan

Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa :

1. Kasus cedera kepala traumatik dengan perdarahan intraserebral terbanyak didapat pada usia remaja yaitu sebanyak 13 pasien (43,3%) dari total jumlah pasien.
2. Sebagian besar kasus cedera kepala traumatik dengan perdarahan intraserebral dialami oleh pasien jenis kelamin laki-laki sebanyak 24 pasien (80%) dari total jumlah pasien.
3. Derajat cedera kepala berdasarkan GCS terbanyak adalah cedera kepala sedang dengan jumlah sebanyak 16 pasien (53,3%) dari total jumlah pasien.
4. Terdapat hubungan yang bermakna antara kadar D-dimer terhadap nilai GOS (*Glasgow Outcome Scale*) pada pasien cedera kepala traumatik dengan perdarahan intraserebral dengan $p\text{-value} = 0,000 (<0,05)$.
5. Pasien cedera kepala dengan perdarahan intraserebral dengan kadar D-dimer yang mengalami peningkatan berpeluang 9 kali lebih besar mengalami *outcome* atau prognosis yang buruk dibandingkan dengan pasien cedera kepala dengan perdarahan intraserebral dengan kadar D-dimer yang mengalami penurunan. $OR=9,625$ dengan $CI\ 95\% (2,502-37,021)$.

7.2 Saran

1. Penelitian ini dapat dijadikan salah satu acuan bagi peneliti selanjutnya untuk meneliti hubungan D-dimer dengan GOS dengan menggunakan jumlah sampel yang lebih banyak dan desain penelitian yang lebih baik.

2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan membandingkan variabel-variabel lain yang terkait antara faktor koagulasi dengan GOS.



DAFTAR PUSTAKA

1. Swanson CA, Burns JC, Peterson BM. Low plasma d-dimer concentration predicts the absence of traumatic brain injury in children. *J Trauma - Inj Infect Crit Care*. 2010;68(5):1072–7.
2. Langlois JA, Rutland-Brown W, Wald MM. The epidemiology and impact of traumatic brain injury: A brief overview. *J Head Trauma Rehabil*. 2006;21(5):375–8.
3. Corrigan JD, Selassie AW, Orman JA. The epidemiology of traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil*. 2010;25(2):72–80.
4. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. No Title [Internet]. Hasil utama RISKESDAS 2018. 2018. Available from: <http://www.kemkes.go.id/resources/download/info-terkini/hasil-riskesdas-2018>
5. Bales JW, Bonow RH, Ellenbogen RG. Closed Head Injury [Internet]. Fourth Edi. *Principles of Neurological Surgery*. Elsevier Inc.; 2018. 366-389.e4 p. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-43140-8.00025-1>
6. Saanin S. Cedera Otak Traumatik [Internet]. 2010. Available from: <http://www.angelfire.com/nc/neurosurgery/Klasifikasi.html>
7. Young RJ, Destian S. Imaging of traumatic intracranial hemorrhage. *Neuroimaging Clin N Am*. 2002;12(2):189–204.
8. Yuan F, Ding J, Chen H, Guo Y, Wang G, Gao WW, et al. Predicting progressive hemorrhagic injury after traumatic brain injury: Derivation and validation of a risk score based on admission characteristics. *J Neurotrauma*. 2012;29(12):2137–42.
9. Liu J, Tian HL. Relationship between trauma-induced coagulopathy and progressive hemorrhagic injury in patients with traumatic brain injury. *Chinese J Traumatol - English Ed* [Internet]. 2016;19(3):172–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjtee.2016.01.011>
10. Arifin M., Risdianto A. *Cedera Kepala*. Jakarta, Indonesia: Sagung Seto; 2013. 53–58 p.
11. Delgado P, Álvarez-Sabín J, Abilleira S, Santamarina E, Purroy F, Arenillas JF, et al. Plasma D-dimer predicts poor outcome after acute intracerebral hemorrhage.

- Neurology. 2006;67(1):94–8.
12. Subedi PP, Shilpakar SK. Correlation of D-Dimer level with outcome in traumatic brain injury. *J Soc Surg Nepal*. 2016;17(1):21–30.
 13. Xu DX, Du WT, Li X, Wu ZX, Yu GF. D-dimer/fibrinogen ratio for the prediction of progressive hemorrhagic injury after traumatic brain injury. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2020;507(April):143–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.04.022>
 14. Amin Foaud HM, Labib JR, Gabr Metwally H, Abd El-Twab KM. Plasma D-dimer as a prognostic marker in ICU admitted Egyptian children with traumatic brain injury. *J Clin Diagnostic Res*. 2014;8(9):PC01–5.
 15. Hayakawa M, Maekawa K, Kushimoto S, Kato H, Sasaki J, Ogura H, et al. Hyperfibrinolysis in severe isolated traumatic brain injury may occur without tissue hypoperfusion: A retrospective observational multicentre study. *Crit Care*. 2017;21(1):1–9.
 16. Sharma A, Sikka M, Gomber S, Sharma S. Plasma fibrinogen and D-dimer in children with sepsis: A single-center experience. *Iran J Pathol*. 2018;13(2):272–5.
 17. Yeatts SD, Palesch YY, Temkin N. Biostatistical Issues in TBI Clinical Trials [Internet]. Second Edi. *Handbook of Neuroemergency Clinical Trials: Second Edition*. Elsevier Inc.; 2018. 167–185 p. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804064-5.00009-6>
 18. Callahan BP, Rabb CH. Traumatic Brain Injury [Internet]. *Abernathy's Surgical Secrets*. Elsevier Inc.; 2009. 99–104 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-648082-5.50007-1>
 19. Galgano M, Toshkezi G, Qiu X, Russell T, Chin L, Zhao LR. Traumatic brain injury: Current treatment strategies and future endeavors. *Cell Transplant*. 2017;26(7):1118–30.
 20. Maegele M. Coagulopathy after traumatic brain injury: Incidence, pathogenesis, and treatment options. *Transfusion*. 2013;53(SUPPL. 1).
 21. Saatman KE, Duhaime AC, Bullock R, Maas AIR, Valadka A, Manley GT, et al. Classification of traumatic brain injury for targeted therapies. *J Neurotrauma*. 2008;25(7):719–38.

22. Dash HH, Chavali S. Management of Traumatic Brain Injury Patient. *Korean J Anesthesiol* [Internet]. 2018;12–21. Available from: <http://ekja.org>
23. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS, Hawryluk GWJ, Bell MJ, et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. *Neurosurgery*. 2017;80(1):6–15.
24. American College of Surgeons. BEST PRACTICES IN THE MANAGEMENT OF TRAUMATIC Table of Contents. 2015;(January):1–29. Available from: [https://www.facs.org/~media/files/quality_programs/trauma/tqip/traumatic brain injury guidelines.ashx](https://www.facs.org/~media/files/quality_programs/trauma/tqip/traumatic_brain_injury_guidelines.ashx)
25. Capizzi A, Woo J, Verduzco-Gutierrez M. Traumatic Brain Injury: An Overview of Epidemiology, Pathophysiology, and Medical Management. *Med Clin North Am* [Internet]. 2020;104(2):213–38. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.11.001>
26. Senn R, Elkind MSV, Montaner J, Christ-Crain M, Katan M. Potential role of blood biomarkers in the management of nontraumatic intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 2014;38(6):395–409.
27. Olson JD. D-dimer: An Overview of Hemostasis and Fibrinolysis, Assays, and Clinical Applications [Internet]. 1st ed. Vol. 69, *Advances in Clinical Chemistry*. Elsevier Inc.; 2015. 1–46 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.acc.2014.12.001>
28. Johnson ED, Schell JC, Rodgers GM. The D-dimer assay. *Am J Hematol*. 2019;94(7):833–9.
29. Quinn DA, Fogel RB, Smith CD, Laposata M, Thompson BT, Johnson SM, et al. D -Dimers in the Diagnosis of Pulmonary Embolism. (7).
30. Sugimoto K, Suehiro E, Shinoyama M, Sadahiro H, Haji K, Fujiyama Y, et al. D-Dimer Elevation as a Blood Biomarker for Detection of Structural Disorder in Mild Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma*. 2017;34(23):3245–8.
31. Becker DM, Philbrick JT, Bachhuber TL, Humphries JE. D-dimer testing and acute venous thromboembolism: A shortcut to accurate diagnosis? *Arch Intern Med*. 1996;156(9):939–46.
32. Oliveira R., Araujo S. Glasgow outcome scale at hospital discharge as a prognostic

- index in patients with severe traumatic brain injury. *Arq Neuropsiquiatr* [Internet]. 2012;70(8):604–8. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/anp/v70n8/v70n8a09.pdf>5Cnhttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed10&NEWS=N&AN=2012499953
33. Chhabra G, Sharma S, Subramanian A, Agrawal D, Sinha S, Mukhopadhyay AK. Coagulopathy as prognostic marker in acute traumatic brain injury. *J Emergencies, Trauma Shock*. 2013;6(3):180–5.
34. Kuo JR, Lin KC, Lu CL, Lin HJ, Wang CC, Chang CH. Correlation of a high D-dimer level with poor outcome in traumatic intracranial hemorrhage. *Eur J Neurol*. 2007;14(10):1073–8.
35. Chen S, Zhao B, Wang W, Shi L, Reis C, Zhang J. Predictors of hematoma expansion predictors after intracerebral hemorrhage. *Oncotarget*. 2017;8(51):89348–63.

