

Trombositopenia sebagai prediktor kematian cedera kepala berat

Thrombocytopenia as a predictor of mortality in severe traumatic brain injury

Tis'a Callosum*, Indarwati Setyaningsih*, Harsono*

* Bagian Neurologi, Fakultas Kedokteran UGM, Yogyakarta

ABSTRACT

Keywords:
Thrombocytopenia
Severe traumatic
brain injury
predictor
Mortality

Severe traumatic brain injury is a primary cause of morbidity and mortality in the world's adult population. Several factors take parts in mortality in severe traumatic brain injury. One of them is thrombocytopenia. There is no such study about thrombocytopenia as a predictor of mortality in severe traumatic brain injury in Indonesia. This study aims at identifying thrombocytopenia as a predictor of mortality in severe traumatic brain injury.

This study employs retrospective cohort method. Subjects of this study were collected from the medical records of inpatient care RSUP Dr. Sardjito from January 1st, 2011 to December 31st, 2012 using the method codes of S06.4, S06.5, S06.6, S06.7 and S06.8. Data was analyzed with Chi-square test, bivariate analysis, multivariate analysis, and logistic regression. Survival was analyzed by Kaplan Meier estimator.

Eighty seven subjects satisfied the inclusion and exclusion criteria. Of that number, 43 had thrombocytopenia and 44 had normothrombocyte. Twenty six patients with thrombocytopenia died. In normothrombocyte group, 13 patients died. Thrombocytopenia is the statistically significant predictor of mortality in severe traumatic brain injury ($p=0.004$) in bivariate analysis, with RR 2.047 (95%CI 1.221-3.43). Other statistically significant predictors of mortality in severe traumatic brain injury are Glasgow Coma Scale (GCS) score, hypertension, hypoalbumin, hyperglycemia, presence of subarachnoid hemorrhage (SAH) and intraventricular hemorrhage (IVH).

Results of multivariate analysis suggest that thrombocytopenia is not an independent predictor of mortality in severe traumatic brain injury ($p=0.119$), with RR 2.582 (95%CI 0.783-8.512). Other statistically significant variables as the independent predictor of mortality in multivariate analysis in severe traumatic brain injury are GCS score, hypoalbumin and presence of SAH. It is concluded that thrombocytopenia is a non-independent predictor of mortality in severe traumatic brain injury.

ABSTRAK

Kata kunci :
Trombositopenia
Cedera kepala berat
Prediktor
Kematian

Cedera kepala berat masih menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada populasi dunia usia dewasa. Banyak faktor yang mempengaruhi kematian pada cedera kepala berat, salah satunya adalah trombositopenia. Penelitian tentang trombositopenia sebagai prediktor kematian cedera kepala berat jarang dilakukan di Indonesia. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui trombositopenia sebagai prediktor kematian cedera kepala berat.

Penelitian ini menggunakan metode kohort retrospektif. Subjek penelitian diambil berdasarkan catatan rekam medis rawat inap RSUP Dr. Sardjito dari 1 Januari 2011 sampai dengan 31 Desember 2012, dengan kode diagnosis S06.4, S06.5, S06.6, S06.7 dan S06.8. Analisis data menggunakan uji Chi-square pada analisis bivariat, dilanjutkan dengan analisis multivariat dengan regresi logistik. Analisis survival dilakukan dengan Kaplan Meier.

Jumlah subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sebanyak 87, terdiri dari 43 subjek dengan trombositopenia dan 44 subjek dengan normotrombosit. Jumlah subjek yang meninggal pada kelompok trombositopenia sebanyak 26 orang sedangkan jumlah subjek yang meninggal pada kelompok normotrombosit sebanyak 13 orang. Trombositopenia merupakan prediktor kematian cedera kepala berat yang signifikan secara statistik ($p=0,004$) pada analisis bivariat, dengan RR 2,047 (95%CI 1,221-3,43). Variabel lain yang secara statistik signifikan sebagai prediktor kematian cedera kepala berat adalah skor Glasgow Coma Scale (GCS), hipertensi, hypoalbumin, hiperglikemia, adanya subarachnoid hemorrhage (SAH) dan intraventricular hemorrhage (IVH). Hasil analisis multivariat menunjukkan trombositopenia bukan merupakan

faktor prediktor independen kematian cedera kepala berat ($p=0,119$), dengan RR 2,582 (95%CI 0,783-8,512). Variabel yang pada analisis multivariat secara statistik signifikan sebagai prediktor independen kematian cedera kepala berat adalah skor GCS, hipalbumin dan adanya SAH. Simpulan penelitian ini adalah trombositopenia merupakan prediktor non independen kematian cedera kepala berat.

Correspondence:

Tis'a Callosum: callosum_9@yahoo.com

PENDAHULUAN

Cedera kepala masih menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada populasi dunia berumur di bawah 45 tahun.¹ Sekitar 10% cedera kepala adalah cedera kepala berat.² Tingkat mortalitas cedera kepala berat diteliti oleh Coronado *et al.* selama tahun 1997-2007 di Amerika Serikat rata-rata setiap tahun terdapat 53.014 kasus kematian akibat cedera kepala berat atau sekitar 18,4 dari 100.000 populasi.³

Cedera kepala berat memiliki tingkat mortalitas tinggi, oleh karena itu mengetahui prognosis cedera kepala berat menjadi sangat penting. Indikator prognostik yang diharapkan adalah yang murah dan mudah diperoleh.⁴ Trombosit adalah salah satu parameter pemeriksaan darah yang rutin diperiksa pada semua pasien rawat inap, sehingga semua pasien cedera kepala yang menjalani rawat inap di rumah sakit memiliki data jumlah trombosit dalam darahnya.

Trombositopenia pada fase akut cedera kepala dapat menjadi indikator keparahan cedera kepala dan menjadi prognosis pasien. Penelitian Tang *et al.* pada 163 pasien cedera kepala *onset* hari pertama dengan terapi non operatif mendapatkan hasil jumlah trombosit berkorelasi negatif dengan volume edema serebri, pasien penelitian yang mengalami penurunan jumlah trombosit mengalami kenaikan volume edema serebri. Jumlah trombosit berkorelasi positif dengan nilai *Glasgow Outcome Scale* (GOS), pasien penelitian yang mengalami trombositopenia juga mengalami penurunan nilai GOS.⁵

Setelah trauma kranioserebral, trombosit menempel, teragregasi, teraktivasi, banyak dipakai di tempat terjadinya jejas, akibatnya jumlah trombosit yang beredar dalam sirkulasi menjadi menurun.⁵ Pada proses inflamasi akibat trauma terjadi interaksi antara trombosit dan leukosit, leukosit dapat mencapai tempat yang mengalami inflamasi karena bantuan trombosit. Trombosit diperlukan pada proses inflamasi untuk mengikat leukosit ke tempat yang mengalami jejas sehingga jumlah trombosit menurun pada saat inflamasi terjadi.⁶

Carrick *et al.* melakukan penelitian pada 184 pasien cedera kepala sedang dan berat dengan mengambil

serial pemeriksaan laboratorium, didapatkan hasil bahwa trombositopenia terjadi pada 14% pasien penelitian dan 67% pasien penelitian yang meninggal mengalami trombositopenia.⁷

Sejalan dengan penelitian sebelumnya Salehpour *et al.* melakukan penelitian pada 52 pasien cedera kepala berat, mendapatkan hasil nilai median jumlah trombosit signifikan secara statistik rendah pada pasien yang meninggal. Jumlah trombosit pada saat masuk rumah sakit dapat digunakan sebagai prediktor *outcome* dan prognosis pasien cedera kepala berat.⁸

Hasil penelitian yang sedikit berbeda didapatkan MacLeod *et al.* jumlah trombosit dapat menjadi prediktor kematian pasien trauma pada analisis bivariat, sedangkan pada analisis multivariat tidak bermakna secara statistik.⁹

Penelitian tentang trombositopenia pada cedera kepala di Indonesia jarang dilakukan. Hal ini dibuktikan dengan belum banyak ditemukan kepustakaan di Indonesia yang membahas mengenai hal tersebut, lebih khusus lagi di Daerah Istimewa Yogyakarta. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah trombositopenia merupakan prediktor kematian cedera kepala berat.

METODE

Rancang penelitian yang digunakan pada penelitian ini adalah rancangan kohort retrospektif/*historical cohort*. Subjek pada penelitian ini adalah pasien yang dirawat di RSUP Dr. Sardjito dengan diagnosis cedera kepala berat. Sampel penelitian ini adalah penderita cedera kepala berat yang dirawat di RSUP Dr. Sardjito dari 1 Januari 2011 sampai dengan 31 Desember 2012 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Data penelitian berdasarkan data rekam medis rawat inap RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta.

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah: 1) pasien cedera kepala berat yang memiliki diagnosis di catatan medisnya menurut *International Classification Diagnosis* (ICD) X yaitu S06.4, S06.5, S06.6, S06.7, S06.8, 2) pasien masuk rumah sakit pada *onset* cedera kepala berat 0-1 hari, 3) pasien diperiksa kadar trombosit dalam darah, 4) pasien keluar dari

rumah sakit atas indikasi medis dalam keadaan hidup atau meninggal selama perawatan dengan memenuhi kriteria diagnosis sebagai penyebab utama, 5) pasien memiliki catatan medik yang lengkap, memuat semua data dari variabel dalam penelitian ini.

Kriteria eksklusi pada penelitian ini antara lain: 1) pasien yang menderita penyakit dengan kelainan jumlah trombosit, misalnya: *idiopathic thrombocytopenic purpura* (ITP), maupun trombositosis, 2) pasien dengan hipernatremia, 3) pasien dengan perdarahan sistemik, misalnya perdarahan intra abdomen, 4) pasien dengan fraktur kepala terbuka dan ekstremitas, 5) pasien dengan lama perawatan lebih dari 14 hari.

Penelitian ini menggunakan perhitungan rumus besar sampel untuk kohort.¹⁰ Tingkat kemaknaan yang digunakan dalam penelitian ini adalah 95% dengan α sebesar 5% dan kekuatan penelitian sebesar 80% dengan β 20%, maka diperoleh jumlah subjek minimal masing-masing kelompok adalah 42 pasien, sehingga total besar sampel minimal adalah 84. Subjek dibagi menjadi dua kelompok, kelompok trombositopenia dan kelompok normotrombosit.

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah catatan medik subjek penelitian dan lembar pengumpulan data. Variabel tergantung pada penelitian ini adalah *outcome* kematian pada penderita cedera kepala berat. Variabel bebas adalah jumlah trombosit, umur, jenis kelamin, *Glasgow Coma Scale* (GCS), tekanan darah, kadar hemoglobin (Hb), jumlah lekosit, kadar albumin, kadar glukosa darah, kadar natrium, gambaran lesi di *Head Computed Tomography Scan* (HCTS), tindakan operasi.

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari Komite Etik Penelitian/*Medical and Health Research Ethics Committee* (MHREC), Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada dan telah mendapatkan ijin penelitian dari RSUP Dr. Sardjito.

Pengolahan data dimulai dengan: 1) pengumpulan data. Data yang diperlukan diambil dari catatan medik dan dicatat pada formulir yang telah disiapkan, 2) analisis data dan perhitungan statistik dilakukan dengan menggunakan program komputer. Hasil penelitian dianalisis secara statistik dan diulas dalam bahasan karakteristik dasar subjek penelitian, analisis bivariat faktor-faktor prediktor kematian, analisis multivariat dan analisis *survival*.

HASIL

Pengambilan subjek penelitian secara berurutan (*consecutive sampling*) yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sampai jumlah sampel minimal terlewati. Jumlah pasien cedera kepala yang dirawat di RSUP Dr.

Sardjito tahun 2011-2012 dengan kode diagnosis S06.4, S06.5, S06.6, S06.7, S06.8 sebanyak 486. Jumlah subjek yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 118, dan jumlah subjek yang dieksklusikan sebanyak 31. Sejumlah 195 data subjek tidak memenuhi kriteria inklusi karena catatan medik tidak lengkap. Jumlah subjek yang diikutsertakan dalam penelitian sejumlah 87 subjek, 43 subjek dengan trombositopenia dan 44 subjek dengan normotrombosit.

Subjek penelitian ini terdiri dari 66 laki-laki dan 21 perempuan. Perbandingan antara subjek laki-laki dan perempuan pada penelitian ini adalah >3,1:1. Subjek pada penelitian ini memiliki rerata umur 38,61 (SD $\pm 17,7$) tahun, dengan rentang umur antara 18 sampai 81 tahun. Jumlah subjek dewasa muda sebanyak 54 orang (62,1%), usia pertengahan 25 orang (28,7%) dan lanjut usia 8 orang (9,2%). *Onset* masuk rumah sakit pada subjek penelitian adalah antara 0 sampai 24 jam setelah kejadian cedera kepala. Subjek dibagi menjadi dua kelompok, kelompok dengan *onset* 0-12 jam dan kelompok *onset* 13-24 jam. Rerata *onset* masuk rumah sakit adalah 7,124 jam (SD $\pm 6,837$), dengan rentang *onset* antara 0,3 jam/20 menit sampai 24 jam. Subjek pada kelompok *onset* 0-12 jam berjumlah 74 orang (85,1%), sedangkan pada kelompok *onset* 13-24 jam sebanyak 13 orang (14,9%).

Glasgow Coma Scale pada subjek penelitian adalah antara 3 sampai 15. Subjek dibagi menjadi tiga kelompok, kelompok dengan GCS 3-8, kelompok dengan GCS 9-12 dan kelompok dengan GCS 13-15. Rerata skor GCS subjek penelitian adalah 9,4 (SD $\pm 3,636$). Subjek pada kelompok GCS 3-8 berjumlah 35 orang (40,2%), kelompok GCS 9-12 berjumlah 31 orang (35,6%), sedangkan pada kelompok GCS 13-15 sebanyak 21 orang (24,1%).

Subjek penelitian dibagi menjadi dua kelompok pada pengukuran tekanan darah, yaitu kelompok dengan hipertensi dan kelompok normotensi. Subjek pada kelompok hipertensi berjumlah 27 orang (31%), sedangkan pada kelompok normotensi sebanyak 60 orang (69%).

Pada variabel jumlah trombosit, subjek dibagi menjadi dua kelompok, kelompok dengan trombositopenia dan kelompok dengan normotrombosit. Rerata jumlah trombosit subjek penelitian adalah 181,39 $10^3/\mu\text{L}$ (SD $\pm 74,758$), dengan rentang jumlah trombosit antara 26-430 $10^3/\mu\text{L}$. Subjek pada kelompok trombositopenia berjumlah 43 orang (49,4%), sedangkan pada kelompok normotrombosit sebanyak 44 orang (50,6%).

Subjek dibagi menjadi dua kelompok pada variabel kadar hemoglobin (Hb), kelompok dengan anemia

dan kelompok dengan tidak anemia. Rerata kadar Hb adalah 11,862 g/dL (SD \pm 2,458), dengan rentang kadar Hb antara 6,2-16,6 g/dL. Subjek pada kelompok anemia berjumlah 33 orang (37,9%), sedangkan pada kelompok tidak anemia sebanyak 54 orang (62,1%).

Pada variabel jumlah lekosit, subjek dibagi menjadi dua kelompok, kelompok dengan leukositosis dan kelompok dengan normolekosit. Rerata jumlah lekosit adalah 15.326 / μ L (SD \pm 5.593), dengan rentang jumlah lekosit antara 5.020-35.030 / μ L. Subjek pada kelompok leukositosis berjumlah 69 orang (79,3%), sedangkan pada kelompok normolekosit sebanyak 18 orang (20,7%).

Subjek dibagi menjadi dua kelompok pada variabel kadar albumin, kelompok dengan hipoalbumin dan kelompok dengan normoalbumin. Rerata kadar albumin subjek adalah 3,533 (SD \pm 0,629) g/dL, dengan rentang kadar albumin antara 1,86-4,94 g/dL. Subjek pada kelompok hipoalbumin berjumlah 42 orang (48,3%), sedangkan pada kelompok normoalbumin sebanyak 45 orang (51,7%).

Subjek dibagi menjadi dua kelompok pada variabel kadar glukosa, kelompok dengan hiperglikemia dan kelompok dengan normoglikemia. Rerata kadar glukosa adalah 152,36 (SD \pm 60,116) mg/dL, dengan rentang kadar glukosa antara 83-500 mg/dL. Subjek pada kelompok hiperglikemia berjumlah 24 orang (27,6%), sedangkan pada kelompok normoglikemia sebanyak 63 orang (72,4%).

Pada variabel kadar natrium, subjek dibagi menjadi dua kelompok, kelompok dengan hiponatremia dan kelompok dengan normonatremia. Rerata kadar natrium 137,513 (SD \pm 3,595) mmol/L, dengan rentang kadar natrium antara 128-145 mmol/L. Subjek pada kelompok hiponatremia berjumlah 17 orang (19,5%), sedangkan pada kelompok normonatremia sebanyak 10 orang (80,5%).

Subjek penelitian dibagi menjadi dua kelompok pada variabel tindakan operasi evakuasi hematoma, yaitu kelompok dengan ada tindakan operasi dan kelompok tidak ada tindakan operasi. Subjek pada kelompok dengan ada tindakan operasi berjumlah 36 orang (41,4%), sedangkan pada kelompok tidak ada tindakan operasi sebanyak 51 orang (58,6%).

Lama perawatan di rumah sakit pada subjek penelitian adalah antara 0 sampai 14 hari. Subjek dibagi menjadi dua kelompok, kelompok dengan lama perawatan 0-7 hari dan kelompok lama perawatan 8-14 hari. Rerata lama perawatan subjek penelitian di rumah sakit adalah 7,26 hari (SD \pm 3,946), dengan rentang lama perawatan antara 1 sampai 14 hari. Subjek pada kelompok lama perawatan 0-7 hari berjumlah 47 orang

(54%), sedangkan pada kelompok lama perawatan 8-14 hari sebanyak 40 orang (46%).

Outcome subjek penelitian ini dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok dengan *outcome* mati dan kelompok *outcome* hidup. Subjek pada kelompok dengan *outcome* mati berjumlah 39 orang (44,8%), sedangkan pada kelompok *outcome* hidup sebanyak 48 orang (55,2%), seperti terlihat pada tabel 1.

Gambaran lesi di HCTS, dibedakan menjadi IVH, ICH, SAH, SDH dan EDH. Subjek penelitian yang memiliki hanya satu jenis lesi perdarahan intrakranial sebanyak 37 orang (42,5%), 32 orang (36,8%) memiliki dua jenis lesi perdarahan intrakranial, 16 orang (18,6%) memiliki tiga jenis lesi perdarahan intrakranial dan sisanya 2 orang (2,3%) memiliki empat jenis lesi perdarahan intrakranial.

Karakteristik dasar subjek penelitian dibandingkan antara kelompok trombositopenia dan kelompok normotrombosit untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan karakteristik subjek penelitian pada kedua kelompok tersebut (Tabel 1).

Pada variabel jenis kelamin, umur, *onset*, tekanan darah, kadar albumin, kadar glukosa, kadar natrium, gambaran lesi pada HCTS, operasi dan lamanya perawatan tidak ada perbedaan yang bermakna secara statistik antara kelompok trombositopenia dan kelompok normotrombosit. Perbedaan yang bermakna secara statistik untuk karakteristik dasar subjek penelitian antara kelompok trombositopenia dan kelompok normotrombosit terdapat pada variabel GCS, kadar Hb dan jumlah lekosit.

Selanjutnya dilakukan analisis bivariat pada variabel-variabel bebas terhadap variabel tergantung menggunakan *Chi-Square*. Analisis bivariat dilakukan pada variabel-variabel bebas terhadap variabel tergantung untuk mendapatkan risiko relatif (RR). Analisis bivariat dimulai dengan mengidentifikasi subjek dari kelompok dengan trombositopenia dan normotrombosit dibandingkan dengan *outcome* mati atau hidup.

Pada penelitian ini trombositopenia merupakan faktor prediktor kematian pada cedera kepala berat yang bermakna secara statistik ($p=0,004$), dengan RR 2,047 (95%CI 1,221-3,43), seperti terlihat pada tabel 2.

Trombositopenia ditemukan pada 43 subjek atau sekitar 49,4% dari total jumlah subjek penelitian. Subjek yang keluar rumah sakit dalam keadaan mati, 26 subjek mengalami trombositopenia, 13 subjek normotrombosit. Subjek yang keluar rumah sakit dalam keadaan hidup, 17 subjek di antaranya mengalami trombositopenia, dan 31 subjek lainnya normotrombosit, seperti terlihat pada tabel 2.

Tabel 1. Karakteristik dasar subjek penelitian berdasar trombositopenia

Variabel	Kategori	Trombositopenia n (%)	Normotrombosit n (%)	Jumlah	p
Jenis Kelamin	Laki-laki	33 (76,7)	33 (75)	66	0,849
	Perempuan	10 (23,3)	11 (25)	21	
Umur	Dewasa muda	25 (58,1)	29 (65,9)	54	0,313
	Usia pertengahan	12 (27,9)	13 (29,5)	25	
	Lanjut usia	6 (14)	2 (4,5)	8	
Onset	0-12 jam	37 (86)	37 (84,1)	74	0,798
	13-24 jam	6 (14)	7 (15,9)	13	
GCS	3-8	23 (53,5)	12 (27,3)	35	0,039*
	9-12	11 (25,6)	20 (45,4)	31	
	13-15	9 (20,9)	12 (27,3)	21	
Tekanan darah	Hipertensi	14 (32,6)	13 (29,5)	27	0,761
	Normotensi	29 (67,4)	31 (70,5)	60	
Kadar Hb	Anemia	24 (55,8)	9 (20,5)	33	0,001*
	Tidak anemia	19 (44,2)	35 (79,5)	54	
Jumlah leukosit	Lekositosis	30 (69,8)	39 (88,6)	69	0,03*
	Normolekosit	13 (30,2)	5 (11,4)	18	
Kadar albumin	Hipoalbumin	24 (55,8)	18 (40,9)	42	0,164
	Normoalbumin	19 (44,2)	26 (59,1)	45	
Kadar glukosa	Hiperglikemia	11 (25,6)	13 (29,5)	24	0,679
	Normoglikemia	32 (74,4)	31 (70,5)	63	
Kadar natrium	Hiponatremia	12 (27,0)	5 (11,4)	17	0,052
	Normonatremia	31 (72,1)	39 (88,6)	70	
HCTS	IVH, ICH, SAH, SDH	0 (0)	1 (2,3)	1	0,535
	IVH, ICH, SDH, EDH	1 (2,3)	0 (0)	1	
	IVH, ICH, SAH	2 (4,7)	0 (0)	2	
	IVH, ICH, SDH	0 (0)	1 (2,3)	1	
	ICH, SAH, SDH	4 (9,3)	0 (0)	4	
	IVH, ICH, EDH	1 (2,3)	0 (0)	1	
	ICH, SAH, EDH	2 (4,7)	1 (2,3)	3	
	ICH, SDH, EDH	1 (2,3)	1 (2,3)	2	
	SAH, SDH, EDH	1 (2,3)	1 (2,3)	2	
	IVH, ICH	1 (2,3)	2 (4,5)	3	
	ICH, SAH	3 (7)	1 (2,3)	4	
	ICH, SDH	2 (4,7)	4 (9,1)	6	
	SAH, SDH	2 (4,7)	2 (4,5)	4	
	ICH, EDH	1 (2,3)	5 (11,4)	6	
	SAH, EDH	1 (2,3)	2 (4,5)	3	
	SDH, EDH	4 (9,3)	3 (6,8)	7	
	IVH	1 (2,3)	0 (0)	1	
	ICH	3 (7)	4 (9,1)	7	
	SAH	2 (4,7)	2 (4,5)	4	
	SDH	3 (7)	1 (2,3)	4	
EDH	8 (18,6)	13 (29,5)	21		
Operasi	Ya	21 (48,8)	15 (34,1)	36	0,163
	Tidak	22 (51,2)	29 (65,9)	51	
Lama perawatan	0-7 hari	23 (53,5)	24 (54,5)	47	0,921
	8-14 hari	20 (46,5)	20 (45,5)	40	

*bermakna secara statistik

Jenis kelamin bukan merupakan faktor prediktor kematian pada cedera kepala berat yang bermakna secara statistik dengan $p=0,768$, RR 0,923 (95%CI 0,546-1,56) pada penelitian ini. Subjek laki-laki berjumlah 66 (75,9%), sedangkan subjek perempuan berjumlah 21 (24,1%).

Rerata umur pada penelitian ini adalah 38,61 (SD $\pm 17,7$). Analisis bivariat dilakukan pada variabel umur,

kelompok umur >39 tahun dan ≤ 39 tahun didapatkan hasil seperti pada tabel 2. Berdasarkan hasil analisis bivariat, umur >39 tahun bukan merupakan prediktor kematian pasien cedera kepala berat dengan $p=0,21$, RR 1,346 (95%CI 0,849-2,133).

Pada penelitian ini GCS ≤ 8 merupakan faktor prediktor kematian pada cedera kepala berat yang bermakna

Tabel 2. Analisis bivariat variabel bebas terhadap *outcome* kematian

Variabel	Outcome		RR (CI 95%)	P
	Mati (%)	Hidup (%)		
<i>Jumlah trombosit</i>				
Trombositopenia	26 (66,7)	17 (35,4)	2,047	0,004*
Normotrombosit	13 (33,3)	31 (64,6)	(1,221-3,43)	
<i>Jenis Kelamin</i>				
Laki-laki	29 (43,9)	37 (56,1)	0,923	0,768
Perempuan	10 (47,6)	11 (52,4)	(0,546-1,56)	
<i>Umur >39 tahun</i>				
Ya	19 (52,8)	17 (47,2)	1,346	0,21
Tidak	20 (39,2)	31 (60,8)	(0,849-2,133)	
<i>GCS ≤ 8</i>				
Ya	28 (80)	7 (20)	3,782	<0,001*
Tidak	11 (21,2)	41 (78,8)	(2,181-6,557)	
<i>Tekanan darah</i>				
Hipertensi	17 (63)	10 (37)	1,717	0,023*
Normotensi	22 (36,7)	38 (63,3)	(1,105-2,668)	
<i>Kadar Hb</i>				
Anemia	19 (57,6)	14 (42,4)	1,555	0,062
Tidak anemia	20 (37)	34 (63)	(0,987-2,449)	
<i>Jumlah leukosit</i>				
Lekositosis	32 (46,4)	37 (53,6)	1,193	0,569
Normoleukosit	7 (38,9)	11 (61,1)	(0,634-2,244)	
<i>Kadar albumin</i>				
Hipoalbumin	25 (59,5)	17 (40,5)	1,913	0,008*
Normoalbumin	14 (31,1)	31 (68,9)	(1,159-3,158)	
<i>Kadar glukosa</i>				
Hiperglikemia	16 (66,7)	8 (33,3)	1,826	0,011*
Normoglikemia	23 (36,5)	40 (63,7)	(1,186-2,811)	
<i>Kadar natrium</i>				
Hiponatremia	9 (52,9)	8 (47,1)	1,235	0,453
Normonatremia	30 (42,9)	40 (57,1)	(0,732-2,085)	
<i>Jumlah lesi pada HCTS</i>				
Lesi 3-4	13 (76,5)	4 (23,5)	2,059	0,003*
Lesi 1-2	26 (37,1)	44 (62,9)	(1,376-3,081)	
<i>SAH</i>				
Ya	19 (70,4)	8 (26,6)	2,111	0,001*
Tidak	20 (33,3)	40 (66,7)	(1,368-3,257)	
<i>IVH</i>				
Ya	8 (80)	2 (20)	1,987	0,017*
Tidak	31 (40,3)	46 (59,7)	(1,316-3,001)	
<i>Operasi</i>				
Ya	9 (25)	27 (75)	0,425	0,002
Tidak	30 (58,8)	21 (41,2)	(0,231-0,783)	

* bermakna secara statistik

secara statistik ($p < 0,001$), dengan RR 3,782 (95%CI 2,181-6,557). *Glasgow Coma Scale* ≤ 8 ditemukan pada 35 subjek atau sekitar 40,2% dari total jumlah subjek penelitian. Hipertensi merupakan faktor prediktor kematian pada cedera kepala berat yang bermakna secara statistik ($p = 0,023$), dengan RR 1,717 (95%CI 1,105-2,668). Hipertensi ditemukan pada 27 subjek atau sekitar 31% dari total jumlah subjek penelitian.

Anemia bukan merupakan faktor prediktor kematian pada cedera kepala berat yang bermakna secara statistik ($p = 0,062$) pada penelitian ini, dengan RR 1,555 (95%CI 0,987-2,449). Anemia ditemukan pada 33 subjek atau sekitar 37,9% dari total jumlah subjek penelitian. Lekositosis juga bukan merupakan faktor prediktor kematian pada cedera kepala berat yang bermakna secara statistik ($p = 0,569$) pada penelitian ini,

dengan RR 1,193 (95%CI 0,634-2,244). Lekositosis ditemukan pada 69 subjek atau sekitar 79,3% dari total jumlah subjek penelitian mengalami lekositosis.

Hipoalbumin pada penelitian ini merupakan faktor prediktor kematian cedera kepala berat yang bermakna secara statistik ($p=0,008$), dengan RR 1,913 (95%CI 1,159-3,158). Hipoalbumin ditemukan pada 42 subjek atau sekitar 48,3% dari total jumlah subjek penelitian. Hiperglikemia pada penelitian ini juga merupakan faktor prediktor kematian pada cedera kepala berat yang bermakna secara statistik ($p=0,011$), dengan RR 1,826 (95%CI 1,186-2,811). Hiperglikemia ditemukan pada 24 subjek atau sekitar 27,6% dari total jumlah subjek penelitian.

Hiponatremia bukan merupakan faktor prediktor kematian pada cedera kepala berat yang bermakna secara statistik ($p=0,453$) pada penelitian ini, dengan RR 1,235 (95%CI 0,732-2,085). Hiponatremia hanya ditemukan pada 17 subjek atau sekitar 19,5% dari total jumlah subjek penelitian. Sedangkan jumlah lesi 3-4 pada HCTS pada penelitian ini merupakan faktor prediktor kematian pada cedera kepala berat yang bermakna secara statistik ($p=0,003$), dengan RR 2,059 (95%CI 1,376-3,081). Jumlah lesi 3-4 pada HCTS ditemukan pada 17 subjek atau sekitar 19,5% dari total jumlah subjek penelitian.

Pada penelitian ini didapatkan lesi SAH merupakan prediktor *outcome* kematian cedera kepala berat yang bermakna secara statistik ($p=0,001$), dengan RR 2,111 (95%CI 1,368-3,257). *Subarachnoid hemorrhage* ditemukan pada 27 subjek atau sekitar 31% dari total jumlah subjek penelitian. Lesi IVH juga merupakan prediktor *outcome* kematian cedera kepala berat yang bermakna secara statistik ($p=0,017$), dengan RR 1,987 (95%CI 1,316-3,001). *Intraventricular hemorrhage* ditemukan pada 10 subjek atau sekitar 11,5% dari total jumlah subjek penelitian.

Pada penelitian ini tindakan operasi bukan merupakan faktor prediktor kematian pada cedera kepala berat yang bermakna secara statistik ($p=0,002$), dengan RR 0,425 (95%CI 0,231-0,783). Karena RR <1 maka justru menjadi faktor protektif *outcome*. Tindakan operasi dilakukan pada 36 subjek atau sekitar 41,4% dari total jumlah subjek penelitian.

Hasil analisis multivariat menggunakan regresi logistik menunjukkan bahwa trombositopenia memiliki $p=0,119$, di mana $p>0,05$ sehingga trombositopenia bukan merupakan prediktor independen kematian cedera kepala berat. Faktor-faktor lain yaitu hipoalbumin ($p=0,047$), GCS ≤ 8 ($p<0,001$), dan adanya SAH ($p=0,04$) memiliki peranan lebih dominan

di mana nilai $p<0,05$, sehingga merupakan faktor independen prediktor kematian cedera kepala berat. Hiperglikemia pada analisis multivariat memiliki $p=0,153$, yang berarti $p>0,05$, juga bukan merupakan faktor independen prediktor kematian cedera kepala berat (Tabel 3).

Tabel 3. Analisis multivariat variabel faktor prediktor kematian

Variabel	<i>p</i>	RR	95%CI
Trombositopenia	0,119	2,582	0,783-8,512
Hipoalbumin	0,047*	3,288	1,015-10,658
Hiperglikemia	0,153	2,713	0,691-10,662
GCS ≤ 8	<0,001*	10,147	3,013-34,176
SAH	0,04*	3,651	1,06-12,567

* bermakna secara statistik

Berdasarkan analisis *survival* menggunakan program statistik, didapatkan hasil seperti pada tabel 4. Rerata *survival* pasien cedera kepala berat dengan trombositopenia adalah $8,3\pm 0,8$ hari (95%CI 6,782-9,776), sedangkan rerata *survival* pasien cedera kepala berat dengan normotrombosit adalah $10,9\pm 0,7$ hari (95%CI 9,506-12,358). Pasien cedera kepala berat dengan trombositopenia memiliki *survival rate* yang lebih rendah dibandingkan pasien cedera kepala berat dengan normotrombosit.

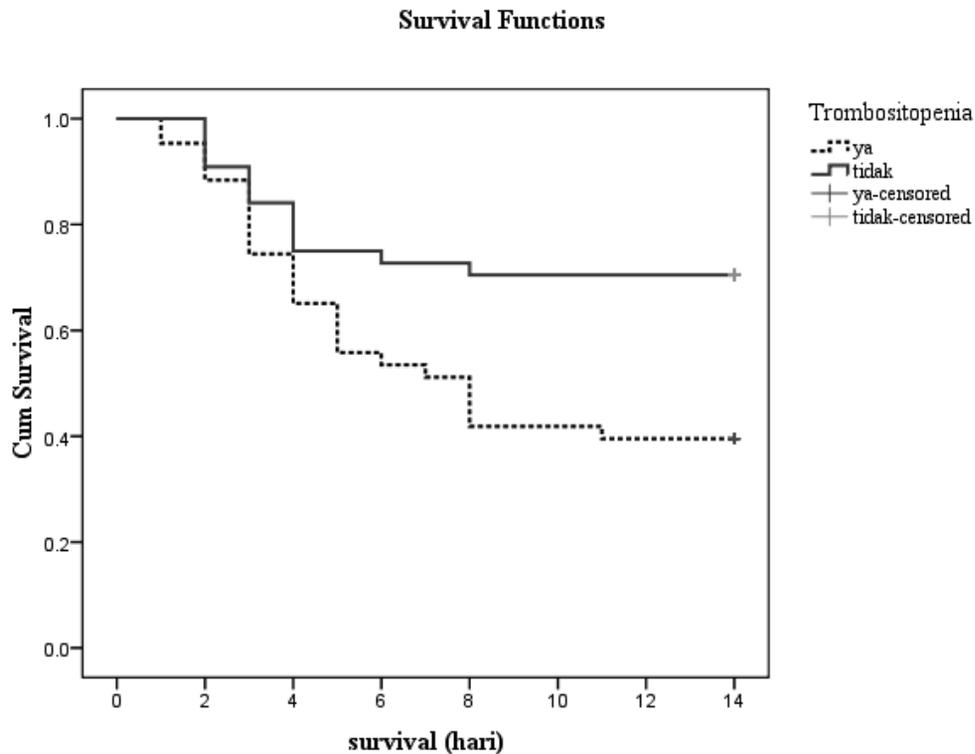
Tabel 4. Hasil analisis *survival*

Variabel	Mean Survival (hari)	SE	95%CI	<i>p</i>
Trombositopenia	8,279	0,764	6,782-9,776	0,01*
Normotrombosit	10,932	0,728	9,506-12,358	

* bermakna secara statistik

Kurva Kaplan-Meier (Gambar 1) pada subjek penelitian dengan trombositopenia menunjukkan *median survival* terdapat pada hari ke 8 *onset* cedera kepala di mana 50% subjek mengalami kematian. *Median survival* kelompok normotrombosit tidak tercapai sampai dengan hari ke 14 *onset* cedera kepala. Dengan demikian sampai akhir perawatan, lebih dari 50% subjek penelitian dengan normotrombosit masih *survive*.

Gambar tersebut di atas menunjukkan perbedaan waktu mortalitas antara kedua kelompok subjek penelitian, kelompok subjek penelitian dengan trombositopenia lebih cepat mengalami kematian dibandingkan subjek penelitian dengan normotrombosit (Gambar 1).



Gambar 1. Kurva Kaplan-Meier pasien cedera kepala berat

DISKUSI

Penelitian ini mendapatkan hasil bahwa trombositopenia merupakan prediktor kematian cedera kepala berat, hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya oleh Salehpour *et al.* yang mendapatkan hasil jumlah trombosit pada saat masuk rumah sakit dapat digunakan sebagai prediktor *outcome* dan prognosis pasien cedera kepala berat, dan penelitian MacLeod *et al.* yang menyebutkan jumlah trombosit dapat menjadi prediktor kematian pasien trauma pada analisis bivariat.^{8,9}

Nijboer *et al.* menyebutkan bahwa trombositopenia pada awal trauma berkaitan dengan mortalitas. Trombosit akan menurun secara signifikan sampai 2-3 hari setelah trauma dan kembali normal setelah hari ketujuh. Trombositopenia pada trauma memiliki sebab yang multifaktorial, antara lain akibat hilangnya trombosit lewat perdarahan, peningkatan konsumsi trombosit dan adanya hemodilusi.¹¹

Umur bukan merupakan prediktor kematian cedera kepala berat pada penelitian ini, sesuai dengan penelitian Andriani *et al.* dan Nurhidayati *et al.* yang melaporkan bahwa umur bukan merupakan prediktor kematian cedera kepala berat.^{12,13} Hasil pada penelitian ini berbeda dengan hasil penelitian Lingsma *et al.* yang menyatakan bahwa umur merupakan prediktor kematian cedera kepala.¹⁴

Semakin tinggi umur maka terjadi penurunan kemampuan otak untuk melakukan perbaikan setelah

trauma dan menjadi rentan untuk timbulnya komplikasi pada cedera kepala.¹⁵ Pada penelitian ini umur tidak terbukti menjadi faktor prediktor kematian cedera kepala berat, karena sebagian besar subjek penelitian adalah usia muda.

Glasgow Coma Scale merupakan faktor prediktor kematian yang bermakna secara statistik pada penelitian ini dan seperti pada banyak penelitian sebelumnya, antara lain penelitian Nurhidayati *et al.* yang menyebutkan bahwa $GCS \leq 8$ bermakna secara statistik sebagai prediktor kematian cedera kepala berat dengan $p < 0,001$, RR 3,429 (95%CI 1,846-6,369).¹³ Penelitian MacLeod *et al.* yang juga menyebutkan bahwa $GCS \leq 8$ bermakna secara statistik sebagai prediktor kematian cedera kepala berat dengan $p < 0,001$, OR 7,24 (95%CI 5,74-9,12).⁹

Matis & Birbilis menyebutkan bahwa GCS rendah dapat merepresentasikan keparahan dari cedera kepala dan menunjukkan adanya disfungsi otak yang berat. Sebagian besar penelitian menyebutkan bahwa GCS rendah merupakan prediktor kematian pada cedera kepala.¹⁶

Hipertensi merupakan faktor prediktor kematian yang bermakna secara statistik pada penelitian ini, sesuai dengan penelitian Sellman *et al.* menyebutkan bahwa hipertensi arterial signifikan secara statistik ($p < 0,001$) dengan OR 1,9 (95%CI 1,4-1,6) lebih meningkatkan mortalitas pasien cedera kepala berat dibandingkan

dengan pasien yang normotensi.¹⁷ Menurut Lim & Smith cedera kepala dapat menimbulkan komplikasi sistemik berupa katekolamin yang masif, overaktivitas simpatis yang menyebabkan hipertensi, gangguan hemodinamik dan sebagai kontributor independen mortalitas.¹⁸

Anemia pada penelitian ini bukan merupakan prediktor kematian cedera kepala berat. Hasil penelitian ini tidak sesuai dengan penelitian Sekhon *et al.* menyebutkan bahwa keadaan kadar Hb di bawah 9 g/dL pada 7 hari perawatan awal pasien cedera kepala berat berkaitan dengan peningkatan mortalitas pasien. Anemia dapat menyebabkan suplai oksigen ke jaringan saraf yang merupakan syarat penting untuk perbaikan pada cedera kepala berat menjadi tidak adekuat, sehingga tidak dapat mencegah terjadinya cedera saraf sekunder.¹⁹

Lekositosis pada penelitian ini bukan merupakan prediktor kematian cedera kepala berat, berbeda dengan penelitian Andriani *et al.* yang mendapatkan hasil lekositosis merupakan prediktor *outcome* cedera kepala berat dengan RR 5,161 (95%CI 1,949-13,7), dan penelitian Nurhidayati *et al.* yang mendapatkan hasil lekositosis merupakan prediktor *outcome* cedera kepala berat dengan RR 3,4 (95%CI 1,278-9,049).^{12,13} Rovlias & Katsou juga membuktikan bahwa jumlah lekosit merupakan salah satu prediktor *outcome* cedera kepala.²⁰

Cedera kepala menyebabkan terjadinya pelepasan katekolamin yang akan meningkatkan lekosit dengan cara melepaskan *marginated cells* ke sirkulasi.²¹ Lekosit meningkat pada cedera kepala akibat terjadinya reaksi inflamasi yang banyak melibatkan lekosit dan mikroglia.²² Pada penelitian ini sebanyak 79,3% subjek mengalami lekositosis.

Albumin menjadi prediktor kematian cedera kepala berat pada penelitian ini, sesuai dengan hasil penelitian Nurhidayati *et al.* yang mengatakan bahwa hipoalbumin bermakna secara statistik sebagai prediktor kematian cedera kepala berat dengan $p=0,007$, RR 2,077 (95%CI 1,19-3,623).¹³ Dhandapani *et al.* juga mendapatkan hasil bahwa kematian pada pasien cedera kepala dengan hipoalbumin lebih tinggi dibandingkan dengan yang normoalbumin, dengan $p=0,003$, OR 3,7 (95%CI 1,5-9,2).²³

Fungsi utama albumin adalah untuk mempertahankan tekanan osmotik koloid, sebagai alat transpor zat-zat dalam tubuh, dan berperan dalam mempertahankan cadangan asam amino. Hipoalbuminemia pada cedera kepala terutama terjadi akibat meningkatnya permeabilitas vaskular.²³ Albumin memiliki fungsi fisiologis penting yang berperan dalam perbaikan

cedera kepala. Kadar serum albumin yang rendah merupakan prediktor independen perburukan *outcome* cedera kepala.²⁴

Hiperglikemia merupakan prediktor kematian cedera kepala berat pada penelitian ini. Sesuai hasil penelitian Jeremitsky *et al.* yang menyebutkan bahwa hiperglikemia yang terjadi pada awal kejadian merupakan prediktor *outcome* yang buruk bagi pasien cedera kepala berat.²⁵ Hasil yang hampir sama didapatkan pada penelitian Salim *et al.* yang menyebutkan bahwa hiperglikemia persisten merupakan faktor prediktor independen *outcome* pada pasien cedera kepala berat. Hasil ini bermakna secara statistik ($p<0,0001$), dengan OR 4,91 (95%CI 2,88-8,56).²⁶

Hiperglikemia dapat meningkatkan metabolisme anaerobik dan meningkatkan kadar laktat intraserebral sehingga menurunkan pH dan menyebabkan kerusakan otak sekunder. Hiperglikemia berhubungan dengan *outcome* buruk pada cedera kepala berat.²⁷

Pengaruh hiponatremia pada penelitian ini sama dengan hasil penelitian Nurhidayati *et al.* yang mengatakan bahwa hiponatremia tidak bermakna secara statistik sebagai prediktor kematian cedera kepala berat dengan $p=0,063$, RR 0,416 (95%CI 0,163-1,064).¹³ Hiponatremia dapat menyebabkan edema serebri, kematian sel otak dan dapat meningkatkan tekanan intrakranial sehingga menyebabkan terjadinya herniasi dan kematian.²⁸ Pada penelitian ini pasien dengan hiponatremia hanya sebesar 19,7%, karena sesuai penelitian Costa *et al.* hiponatremia biasanya banyak terjadi pada seminggu setelah cedera kepala.²⁹

Adanya lesi SAH merupakan faktor prognostik *outcome* buruk pada cedera kepala.¹⁴ Pada penelitian ini didapatkan lesi SAH merupakan prediktor *outcome* kematian cedera kepala berat yang bermakna secara statistik. Kejadian SAH traumatik sangat berkaitan dengan terjadinya vasospasme dan dapat menyebabkan iskemia otak sekunder. *Subarachnoid hemorrhage* merupakan prediktor *outcome* buruk pada cedera kepala.³⁰ Hasil ini sesuai dengan penelitian Nurhidayati *et al.* yang menyebutkan bahwa lesi SAH merupakan prediktor *outcome* kematian cedera kepala berat dengan ($p=0,001$), dengan RR 2,744 (95%CI 1,793-4,197).¹³

Menurut Venti *et al.* adanya SAH berkaitan dengan tingginya mortalitas, karena SAH dapat menimbulkan komplikasi antara lain *rebleeding*, perdarahan yang bisa sampai ke sistem ventrikuler kemudian akan mengganggu aliran cairan serebrospinal dan menyebabkan hidrosefalus akut.³¹

Menurut Atzema *et al.* adanya lesi IVH merupakan prognostik *outcome* buruk pada cedera kepala.³²

Pada penelitian ini didapatkan lesi IVH merupakan prediktor *outcome* kematian cedera kepala berat yang bermakna secara statistik. Penelitian yang dilakukan oleh Hallevi *et al.* menyebutkan bahwa IVH yang berukuran mulai dari 6 ml berkaitan dengan *outcome* yang buruk, IVH yang relatif kecil sekalipun dapat menimbulkan disfungsi ventrikuler, peningkatan tekanan intrakranial, penurunan perfusi serebral dan cedera kepala sekunder.³³

Operasi evakuasi hematoma pada penelitian ini bukan merupakan prediktor kematian cedera kepala berat, hal ini sesuai dengan hasil penelitian Nurhidayati *et al.* yang mengatakan bahwa tindakan operasi tidak bermakna secara statistik sebagai prediktor kematian cedera kepala berat dengan $p < 0,001$, RR 0,167 (95%CI 0,068-0,408). Nilai RR < 1 maka justru tindakan operasi menjadi faktor protektif *outcome*.¹³

Pada analisis multivariat hipalbumin dan GCS merupakan faktor independen prediktor kematian cedera kepala berat sesuai dengan penelitian Nurhidayati *et al.*, hipalbumin memiliki RR 3,364 (95% CI 1,324-8,546) dengan $p = 0,011$, GCS memiliki RR 5,796 (95%CI 1,097-12,003) dengan $p < 0,001$.¹³ Penelitian Bernard *et al.* menyebutkan bahwa kadar albumin serum yang kurang dari normal dan GCS merupakan prediktor independen dengan *outcome* cedera kepala yang lebih buruk.²⁴

Hasil analisis multivariat pada penelitian ini sesuai dengan penelitian MacLeod *et al.* yang menyebutkan bahwa angka trombosit merupakan faktor prediktor kematian pasien trauma yang signifikan secara statistik ($p < 0,001$) pada analisis bivariat, dengan OR 4,84 (95%CI 3,85-6,08), tetapi pada analisis multivariat angka trombosit bukan merupakan faktor independen prediktor kematian ($p > 0,05$) dengan OR 1,24 (95%CI 0,83-1,86).⁹

Analisis *survival* menunjukkan perbedaan waktu mortalitas antara kedua kelompok subjek penelitian, kelompok subjek penelitian dengan trombositopenia lebih cepat mengalami kematian dibandingkan subjek penelitian dengan normotrombosit. *Median survival* kelompok trombositopenia di mana 50% subjek mengalami kematian terdapat pada hari ke 8 *onset* cedera kepala, sedangkan *median survival* kelompok normotrombosit tidak tercapai sampai dengan hari ke 14 *onset* cedera kepala. Dengan demikian sampai akhir perawatan, lebih dari 50% subjek penelitian dengan normotrombosit masih *survive*.

Keterbatasan penelitian ini adalah data penelitian merupakan data sekunder yang telah ada di catatan medik sehingga peneliti tidak dapat mengontrol kondisi pasien. Sedangkan kekuatan penelitian ini adalah

pemilihan sampel yang cukup ketat dengan kriteria eksklusi yang cukup banyak untuk meminimalkan terjadinya bias.

SIMPULAN

Trombositopenia merupakan prediktor kematian non independen pada pasien cedera kepala berat. Hipoalbuminemia, GCS ≤ 8 , dan adanya lesi SAH merupakan prediktor kematian independen pada pasien cedera kepala berat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Werner C & Engelhard K. Pathophysiology of traumatic brain injury. *British Journal of Anaesthesia*. 2007;99(1):4-9.
2. Jagoda A & Bruns Jr J. Prehospital Management of Traumatic Brain Injury. *Theories and Practices*. New York: Taylor & Francis; 2006:p.1-16.
3. Coronado VG, Xu L, Basavaraju SV, McGuire LC, Wald MM, Faul MD, Guzman BR, Hemphill JD. Surveillance for Traumatic Brain Injury-Related Deaths-United States, 1997-2007. *MMWR*. 2011;60(5):1-36.
4. Goldwasser P & Feldman J. Association of serum albumin and mortality risk. *J Clin Epidemiol*. 1997;50(6):693-703.
5. Tang X, You C, Peng H, Zhang T, Tang W, Qi J, Luo R, Wang Y, Feng L, Gou Z, Duan J, Li S. Changes in platelet parameters and secondary brain injury in acute craniocerebral trauma. *Neural Regen Res*. 2011;6(20):1543-1547.
6. Smyth SS, Mcever RP, Weyrich AS, Morrell CN, Hoffman MR, Arepally GM, French PA, Dauerman HL, Becker RC. Platelet functions beyond hemostasis. *J Thromb Haemost*. 2009;7:1759-1766.
7. Carrick MM, Tyroch AH, Youens CA, Handley T. Subsequent Development of Thrombocytopenia and Coagulopathy in Moderate and Severe head Injury: Support for Serial Laboratory Examination. *J Trauma* 2005;58(4):725-730.
8. Salehpour F, Bazzazi AM, Porhomayon J, Nader ND. Correlation between coagulopathy and outcome in severe head trauma in neurointensive care and trauma units. *J Critical Care*. 2011;1-5.
9. MacLeod JBA, Lynn M, McKenney MG, Cohn SM, Murtha M. Early Coagulopathy Predicts Mortality in Trauma. *J Trauma*. 2003;55(1):39-44.
10. Sastroasmoro S & Ismael S. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis, edisi 11. Jakarta: Sagung Seto; 2011.
11. Nijboer JMM, Oestern H, ten Duis H, Nijsten MWN. The Platelet Count Early After Blunt Trauma is Associated with Outcome Independent of Blood Loss. *J Trauma*. 2009;6:72-81.
12. Andriani R, Wibowo S, Rusdi I. Lekositosis sebagai prediktor *outcome* pada penderita cedera kepala. [Tesis] Yogyakarta: Bagian Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada; 2009.
13. Nurhidayati E, Setyaningsih I, Was'an M. Hipoalbuminemia sebagai prediktor kematian cedera kepala berat. [Tesis] Yogyakarta: Bagian Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada; 2012.
14. Lingsma HF, Roozenbeek B, Steyerberg EW, Murray GD, Maas AS. Early prognosis in traumatic brain injury: from prophecies to predictions. *Lancet Neurol*. 2010;9:728-741.

15. Tjahjadi M, Arifin MZ, Gill AS, Faried A. Early mortality predictor of severe traumatic brain injury: A single center study of prognostic variables based on admission characteristics. *Indian J Neurotrauma*. 2013;10:3-8.
16. Matis G & Birbilis T. The Glasgow Coma Scale - a brief review Past, present, future. *Acta Neurol Belg*. 2008;108:75-89.
17. Sellman T, Miersch D, Kienbaum P, Flohe S, Schneppendahl J, Lefering R. The Impact of Arterial Hypertension on Polytrauma and Traumatic Brain Injury. *Dtsch Arztebl Int*. 2012;109(49):849-856.
18. Lim HB & Smith M. Systemic complications after head injury: a clinical review. *Anaesthesia*. 2007;62:474-482.
19. Sekhon MS, McLean N, Henderson WR, Chittock DR, Griesdale DE. Association of hemoglobin concentration and mortality in critically ill patient with severe traumatic brain injury. *Crit Care*. 2012;16:R128.
20. Rovlias A & Kotsou S. Classification and regression tree for prediction of outcome after severe head injury using simple clinical and laboratory variables. *J Neurotrauma*. 2004;21(7):886-893.
21. Gurkanlar D, Lakadamyali H, Ergun T, Yilmaz C, Yucel E, Altinors N. Predictive Value of Leucocytosis in Head Trauma. *Turk Neurosurg*. 2009;19(3):211-215.
22. Czigner A, Minaly A, Farkas O, Buki A, Kristin-Peva B, Dobo E, Barzo P. Kinetics of the cellular immune response following closed head injury. *Acta Neurochir (Wien)*. 2007;149(3):281-289.
23. Dhandapani SS, Manju D, Vivekanandhan S, Sharma BS, Mahapatra AK. Prognostic value of admission serum albumin levels in patients with head injury. *Pan Arab Journal of Neurosurgery*. 2009;13(1):60-65.
24. Bernard F, Al-Tamimi YZ, Chatfield D, Lynch AG, Matta BF, Menon, DK. Serum albumin level as predictor outcome in traumatic brain injury: potential for treatment. *J Trauma*. 2008;64(4):872-875.
25. Jeremitsky E, Omert LA, Dunham CM, Wilberger J, Rodriguez A. The impact of hyperglycemia on patients with severe brain injury. *J Trauma*. 2005;58(1):47-50.
26. Salim A, Hadjizacharia P, Dubose J, Brown C, Inaba K, Chan LS, Marquies D. Persistent hyperglycemia in severe traumatic brain injury: an independent predictor of outcome. *Am Surg*. 2009;75(1):25-29.
27. Walia S & Sutcliffe AJ. The relationship between blood glucose, mean arterial pressure and outcome after severe head injury: an observational study. *Injury*. 2002;33(4):312-319.
28. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Schrier RW, Sterns RH. Hyponatremia Treatment Guidelines 2007: Expert Panel Recommendations. *Am J Med*. 2007;120(11 Suppl 1):S1-21.
29. Costa KN, Nakamura HM, Cruz LR, Miranda LSVF, Santos-Neto RC, Cosme SL, Casulari LA. Hyponatremia and Brain Injury. *Arq Neuropsiquiatr*. 2009;67(4):1037-1044.
30. Aminmansour B, Ghorbani A, Sharifi D, Shemshaki H, Ahmadi A. Cerebral vasospasm following traumatic subarachnoid hemorrhage. *JRMS* 2008;14(6):343-348.
31. Venti M, Acciarresi M, Agnelli G. Subarachnoid Hemorrhage: A Neurological Emergency. *The Open Critical Care Medicine Journal*. 2011;4:56-60.
32. Atzema C, Mower WR, Homes JF, Killian AJ, Wolfson AB. Prevalence and prognosis of traumatic intraventricular hemorrhage in patients with blunt head trauma. *J Trauma*. 2006;60(5):1010-1017.
33. Halleivi H, Dar NS, Barreto AD, Morales MM, Martin-Schild S, Abraham AT, Walker KC, Gonzales NR, Illoh K, Grotta JC, Savitz S. The IVH Score: A novel tool for estimating intraventricular hemorrhage volume: Clinical and research implications. *Crit Care Med*. 2009;37(3):969-974.