

## TINJAUAN PUSTAKA

### **Biomarker Prognostik pada Cedera Otak Traumatik: Manakah yang Terbaik?**

**Juwita<sup>1\*</sup>, Hidayaturrahmi<sup>2</sup>, Muhammad Ansari Adista<sup>3</sup>, Khairunnisa<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Bagian Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Syiah Kuala, Aceh, Indonesia

<sup>2</sup>Bagian Anatomi Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Syiah Kuala, Aceh, Indonesia

<sup>3</sup>Bagian Pendidikan Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Syiah Kuala, Aceh, Indonesia

<sup>4</sup>Bagian Neurologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Syiah Kuala, Aceh, Indonesia

Email: juwita.zafran@usk.ac.id

#### **ABSTRAK**

Cedera kepala merupakan penyebab disabilitas dan mortalitas yang signifikan; sering terjadi pada pasien usia muda dan produktif. *Glasgow Coma Scale* (GCS) merupakan indikator yang umum digunakan untuk klasifikasi cedera kepala, sementara *imaging* digunakan untuk membantu menegakkan diagnosis pasti. Kedua indikator ini memiliki keterbatasan, khususnya terkait *imaging* yaitu perubahan parenkim otak akibat cedera kepala ringan atau sedang sering tidak terdeteksi melalui *imaging*. Saat ini beberapa penanda protein (biomarker) yang berasal dari cairan tubuh seperti cairan serebrospinal, darah, atau urine telah banyak diteliti. Biomarker ini cukup spesifik dan mudah diakses untuk diagnosis serta estimasi prognosis pasien cedera kepala. Biomarker yang umum digunakan dan dianggap efektif serta akurat untuk diagnosis dan prognosis cedera kepala adalah S100 $\beta$ , GFAP, *neuron-specific enolase* (NSE), dan Tau. Biomarker tersebut memiliki karakteristik dan peran yang berbeda, namun, dibandingkan dengan S100 $\beta$ , NSE dan Tau, GFAP memiliki nilai prognostik yang lebih baik, lebih spesifik serta konsisten pada cedera kepala traumatik.

**Kata Kunci:** cedera kepala, *glasgow coma scale*, *imaging*, penanda biokimia, prognosis

## PENDAHULUAN

Cedera kepala traumatik sering terjadi pada usia produktif yang dapat menyebabkan kecacatan dan kematian. Cedera ini umumnya disebabkan oleh berbagai mekanisme seperti benturan kepala, penetrasi benda asing, atau gerakan akselerasi-deselerasi mendadak dari kepala.<sup>1</sup> *Glasgow Coma Scale* (GCS) digunakan untuk menilai derajat kesadaran, menentukan derajat keparahan cedera kepala, dan memprediksi luaran atau *outcome*.<sup>2</sup> Skor GCS total 13-15 menandakan cedera kepala traumatik ringan, 9-12 untuk cedera kepala traumatik sedang, dan 3-8 untuk cedera kepala traumatik berat.<sup>3</sup> Diagnosis ditegakkan berdasarkan riwayat penyakit, pemeriksaan klinis neurologis, dan pemeriksaan penunjang seperti *computerized tomography scanning* (CT-Scan) atau *magnetic resonance imaging* (MRI).

*Imaging* CT-Scan kepala berperan penting dalam pemeriksaan diagnostik pasien dengan cedera kepala traumatik. Pemeriksaan ini dapat mendeteksi cedera intrakranial. Namun, CT-Scan kepala bukan merupakan pemeriksaan pasti untuk diagnosis cedera kepala karena 90% hasilnya adalah normal; proporsi cedera intrakranial yang teridentifikasi oleh CT-Scan kepala tergolong rendah. Alat yang digunakan kurang efisien dan akurat. Oleh karena itu, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menyelidiki biomarker objektif pada cedera kepala traumatik.<sup>4,5</sup>

Alat diagnostik lainnya dibutuhkan untuk membantu menentukan tingkat keparahan cedera kepala traumatik. Pemeriksaannya dapat berasal dari cairan tubuh seperti darah, cairan serebrospinal, atau urin.

Beberapa biomarker yang dipelajari dan diperoleh dari cairan tubuh (cairan serebrospinal dan darah) bersifat spesifik dan mudah diakses. Hal ini memudahkan klinisi untuk menentukan derajat keparahan dan prognosis cedera kepala dengan cepat. Biomarker tersebut adalah S100 $\beta$ , GFAP, enolase spesifik neuron (*Neuron-Specific Enolase*, NSE), dan protein Tau.

## ISI

### Klasifikasi Cedera Kepala

Terdapat berbagai klasifikasi untuk cedera kepala. Berdasarkan patofisiologi cedera kepala, dapat dibedakan menjadi komosis serebri, kontusio serebri, dan laserasi serebri. Berdasarkan lokasinya, dibedakan menjadi lesi jaringan otak difus, lesi kerusakan vaskular otak, dan lesi fokal. Sedangkan menurut derajat kesadaran, yang dinilai dengan *Glasgow Coma Scale* (GCS), cedera dibagi menjadi cedera kepala ringan, cedera kepala sedang, dan cedera kepala berat. Klasifikasi berdasarkan derajat kesadaran lebih banyak digunakan dalam penerapan klinis karena standarisasi dan penilaian prognosis yang lebih jelas, serta untuk membantu menentukan pilihan pengobatan.<sup>6</sup>

Berdasarkan waktu, patofisiologi kerusakan otak akibat cedera kepala terdiri dari dua jenis, yaitu cedera primer dan cedera sekunder. Cedera primer terjadi segera pada saat trauma yang meliputi laserasi kulit kepala, fraktur tulang tengkorak, kontusio dan laserasi serebri, cedera aksonal difus, perdarahan intrakranial, dan jenis kerusakan otak lainnya. Cedera sekunder merupakan komplikasi yang dimulai pada saat terjadinya trauma, namun secara klinis

tidak muncul dalam jangka waktu tertentu. Cedera ini disebabkan oleh kerusakan otak primer stadium lanjut, yang meliputi hipoksia, iskemia, pembengkakan, infeksi, dan kerusakan otak akibat peningkatan tekanan intrakranial.<sup>6</sup>

### **Diagnosis**

Diagnosis cedera kepala ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik umum, pemeriksaan klinis neurologis, dan pemeriksaan penunjang. Dalam anamnesis perlu diketahui apakah terdapat penurunan kesadaran, *lucid interval*, amnesia (retrograde atau anterograde), durasi amnesia (5-15 menit, 15-30 menit, atau > 1 jam), dan adanya perdarahan (otorrhea atau rhinorrhea). Berdasarkan pemeriksaan klinis neurologis, perlu dilakukan penilaian derajat kesadaran berdasarkan GCS, penilaian fungsi vital, identifikasi otorrhea, rhinorrhea, ekimosis periorbital bilateral mata (hematoma kacamata), ekimosis mastoid bilateral (*Battle Sign*), kelainan neurologis fokal, kelainan fungsi motorik, refleks tendon, refleks patologis, pemeriksaan fungsi batang otak, monitor pola pernafasan, funduskopi, dan gangguan fungsi otonom. Pemeriksaan pencitraan yang perlu dilakukan pada pasien cedera kepala (sesuai indikasi) antara lain rontgen kepala (posisi AP, lateral, tangensial), rontgen serviks, CT-Scan kepala (untuk melihat apakah ada kontusio, edema otak, dan perdarahan (epidural, subdural, subarachnoid, atau intraserebral)).<sup>6</sup>

*Glasgow Coma Scale* (GCS) merupakan indikator untuk menilai derajat kesadaran dan derajat keparahan cedera kepala.<sup>2,3</sup> Pemeriksaan *imaging* bukan pemeriksaan yang pasti untuk cedera kepala karena

sebagian besar CT-Scan kepala menunjukkan hasil yang normal.<sup>4</sup> Oleh karena itu, diperlukan biomarker diagnostik lain untuk melengkapi pemeriksaan klinis neurologis dan pencitraan, yaitu pemeriksaan biomarker dari cairan tubuh seperti cairan serebrospinal, darah, atau urin.

### **DISKUSI**

Penelitian telah menunjukkan bahwa biomarker cedera kepala dapat dideteksi dalam cairan serebrospinal (CSS) dan dari darah segera setelah cedera. Sawar darah-otak (*blood-brain barrier*, BBB), yang hampir selalu bersifat impermeabel, dapat kehilangan integritasnya jika terjadi cedera kepala. Akan terjadi peningkatan permeabilitas sehingga molekul tertentu bisa masuk ke aliran darah atau diangkut ke aliran darah melalui sistem limfatik. Beberapa biomarker telah dipelajari dan diambil dari cairan tubuh (cairan serebrospinal dan darah). Biomarker ini lebih spesifik dan memudahkan klinisi untuk menentukan derajat keparahan dan prognosis cedera kepala dengan cepat. Biomarker tersebut adalah S100 $\beta$ , GFAP, enolase spesifik neuron (NSE), dan Tau.<sup>7-9</sup>

### **S100 $\beta$**

Biomarker protein yang paling banyak diteliti untuk cedera kepala adalah S100 $\beta$ , yang termasuk dalam kelompok protein pengikat kalsium S100 $\beta$  dan diekspresikan oleh sel glial di sistem saraf pusat dan perifer, khususnya sel astrosit.<sup>5,8</sup> Protein S100 $\beta$  merupakan alat diagnostik utama dan dapat memprediksi kelainan neurologis karena memiliki kadar stabil dalam aliran darah yang dapat

memperkirakan derajat kerusakan sel astrosit. Protein S100 $\beta$  berinteraksi dengan beberapa protein lain (enzim, asam nukleat, dan sitoskeleton) yang terkait dengan proses regulasi seperti apoptosis, diferensiasi, proliferasi, metabolisme, inflamasi, dan homeostasis kalsium. Astrosit atau sel oligodendroglial melepaskan protein S100 $\beta$  sebagai respons terhadap inflamasi, iskemia, gangguan metabolisme, atau disfungsi neurotransmitter selama cedera kepala akut.<sup>5</sup> S100 $\beta$  cukup sensitif untuk mendeteksi cedera kepala traumatik ringan. Protein ini dilepaskan oleh sel astrosit 30 menit setelah cedera dan dapat dilihat dalam plasma atau serum dalam waktu 6 jam. Waktu paruh protein S100 $\beta$  adalah 90-120 menit. Protein ini mempunyai peranan baik dalam proses pengaturan intraseluler dan ekstraseluler.<sup>5,8,10</sup> Diduga bahwa kadar serum S100 $\beta$  berhubungan dengan derajat keparahan cedera kepala traumatis, outcome buruk, dan kematian.<sup>11</sup>

Menurut sebuah penelitian oleh Lecuyer dkk (2021), terdapat korelasi buruk antara lesi intrakranial parenkim otak yang signifikan secara klinis dengan kadar protein S100 $\beta$  plasma. Analisis biomarker tersebut juga tidak mengurangi pemeriksaan CT-Scan kepala yang dilakukan di ruang gawat darurat. Kadar plasma S100 $\beta$  sebesar 0,10  $\mu\text{g/L}$  ternyata belum mampu mendeteksi lesi intrakranial hingga 83,3% yang signifikan secara klinis.<sup>8</sup>

Studi lain mengenai kadar protein serum S100 $\beta$  dalam manajemen cedera kepala traumatik ringan oleh Allouchery dkk (2018), menunjukkan bahwa analisis kadar serum S100 $\beta$  dapat menurunkan

angka penggunaan CT-Scan kepala normal sebesar 32%, dengan sensitivitas 96,4%, spesifisitas 33,4%, dan nilai prediksi negatif 99,6%. Analisis ROC dan nilai AUC (0,72) menyimpulkan bahwa analisis kadar protein serum S100 $\beta$  dapat menjadi biomarker penting untuk mengklasifikasikan pasien cedera kepala traumatik ke dalam kelompok CT-Scan kepala dengan lesi intrakranial dan kelompok CT-Scan kepala tanpa lesi intrakranial.<sup>10</sup>

Dzierzecki dkk (2022) menemukan rentang nilai acuan untuk S100 $\beta$  pada responden yang normal adalah 0,05 – 0,23  $\mu\text{g/L}$ . Hasil penelitian menunjukkan kelompok pasien unfavourable (Glasgow Outcome Scale, GOS  $\geq$  4) mengalami peningkatan kadar S100 $\beta$  dibandingkan kelompok pasien favourable (GOS < 4). Unfavourable group menunjukkan penurunan kadar S100 $\beta$  serum secara signifikan dalam rentang 24 jam - 48 jam; 24 jam - 72 jam; 24 jam - 96 jam. Berdasarkan rata-rata waktu kecepatan aliran darah otak maksimum (Vmean), unfavourable group memiliki nilai Vmean yang jauh lebih rendah dibandingkan favourable group. Kadar S100 $\beta$  yang konstan di atas nilai rata-rata dikaitkan dengan peningkatan Vmean, yang dapat digunakan untuk memprediksi outcome.<sup>12</sup> Protein S100 $\beta$  mempunyai peran penting sebagai biomarker untuk memperkirakan perdarahan intrakranial traumatis pada cedera kepala traumatis ringan dan risiko rendah. Kadar S100 $\beta$  dalam serum memiliki sensitivitas dan nilai prediksi negatif yang akurat (100% dan 100%) pada nilai cut-off saat ini sebesar 0,10  $\mu\text{g/L}$ .

Untuk mengurangi kemungkinan adanya perdarahan intrakranial traumatis yang terabaikan, penting bagi dokter untuk menentukan risiko cedera kepala traumatik pasien sebelum melakukan pemeriksaan protein S100 $\beta$ . Karena spesifisitasnya yang rendah (47%), kadar serum S100 $\beta$  tidak dapat digunakan sebagai satu-satunya biomarker pada perdarahan intrakranial traumatik dengan cedera kepala traumatik ringan. Karena S100 $\beta$  tidak konsisten dengan alat skrining cedera otak traumatis tunggal, pemeriksaan protein S100 $\beta$  harus dilakukan setelah pemeriksaan klinis.<sup>13</sup> Karena protein S100 $\beta$  dapat dilepaskan oleh sel non-saraf seperti otot rangka, otot jantung, jaringan adiposa, patah tulang akut, atau jenis cedera jaringan lainnya, protein ini telah terbukti menjadi biomarker prediktor lemah dengan spesifisitas rendah.<sup>10,11</sup>

### ***Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP)***

*Glial fibrillary acidic protein* (GFAP) adalah protein filamen sitoskeleton yang spesifik untuk jaringan otak. Protein ini diklasifikasikan sebagai filamen sitoskeleton seperti protein lain yaitu vimentin, desmin, dan periferin. GFAP terutama diekspresikan oleh astrosit, dan tidak ditemukan di sirkulasi perifer. Varian GFAP bernama  $\alpha$ -GFAP diekspresikan terutama pada astrosit sistem saraf pusat. Setelah cedera astrosit, akan terjadi kerusakan plasma membran, dan GFAP dilepaskan menuju cairan interstisial dan memasuki aliran darah. Gen GFAP akan diaktifkan, dan translasi protein akan terjadi setelah cedera kepala, yang menyebabkan astrogliosis. Akumulasi GFAP tetramerik

merupakan ciri khas gliosis, yang menginduksi jaringan sitoskeleton.<sup>7,14,15</sup>

Setelah cedera, kadar GFAP serum dapat terlihat dalam waktu satu jam, mencapai puncaknya dalam 20 hingga 24 jam dan kemudian menurun setelah 72 jam. GFAP memiliki waktu paruh yang lebih lama dibandingkan biomarker lainnya, berkisar antara 24 hingga 48 jam. Menurut Czeiter dkk. (2020), kadar GFAP dapat mencapai akurasi kekuatan prediktif jika dinilai dalam 12-18 jam setelah cedera. Huebschmann dkk. (2020) menunjukkan korelasi positif antara usia dengan kadar GFAP. Kadar GFAP meningkat seiring bertambahnya usia.<sup>7,14,16</sup>

GFAP dapat menjadi biomarker prediktif yang lebih baik dan menentukan derajat keparahan cedera kepala secara signifikan. Kadar GFAP serum lebih tinggi pada cedera kepala traumatik ringan atau sedang dengan lesi intraserebral dibandingkan tanpa lesi intraserebral, mengungguli biomarker lainnya. Czeiter dkk. (2020) menunjukkan bahwa, berbeda dengan kombinasi biomarker lain yang tidak menunjukkan peningkatan yang jelas, kadar GFAP saja dapat membedakan antara pasien dengan CT-Scan kepala abnormal dan pasien dengan CT-Scan kepala normal. Menurut Huebschmann dkk. (2020), pasien dengan *outcome* fungsional buruk memiliki kadar GFAP serum atau plasma yang jauh lebih tinggi dibandingkan pasien dengan *outcome* fungsional yang baik. Pasien dengan cedera kepala traumatik memiliki kadar GFAP yang lebih tinggi, berdasarkan pengukuran kadar GFAP yang dilakukan oleh MS dan ECL-ELISA. Tahapan analisis protein GFAP dalam alur manajemen cedera kepala traumatik di unit gawat



darurat akan meningkatkan efektivitas prediksi risiko cedera intrakranial dibandingkan dengan hanya menilai risiko berdasarkan karakteristik klinis.<sup>7,14,16</sup>

### ***Neuron-specific enolase (NSE)***

Enolase (*neuron-specific enolase*; NSE) adalah enzim 78-kDa dari jalur glikolisis yang berada di sitoplasma neuron dan berperan dalam transpor aksoplasma. Enolase terutama ditemukan di neuron, sel darah merah, trombosit, jaringan adiposa, jaringan neuroendokrin perifer, dan otot polos. Namun konsentrasi enolase tertinggi berada di neuron.<sup>1,9</sup> Protein dilepaskan ke ruang ekstraseluler setelah cedera sel. Enolase dapat digunakan sebagai biomarker pada cedera kepala traumatik karena dapat diperiksa langsung setelah kerusakan saraf. Enzim ini juga meningkat pada pasien stroke.<sup>5,17</sup>

Setelah cedera kepala traumatik, kadar enolase serum akan meningkat selama 12 jam pertama dan kemudian turun dalam beberapa jam hingga beberapa hari berikutnya, dengan waktu paruh sekitar 24 jam. Enolase dapat memasuki sirkulasi darah perifer melalui sistem limfatik. Kadar enolase mungkin terus meningkat jika terdapat cedera kepala sekunder yang lebih signifikan dan lesi otak yang difus.<sup>1,18</sup> Syafrita dan Fitri (2021) menemukan bahwa kadar enolase serum lebih tinggi pada cedera kepala traumatik berat dibandingkan pada cedera kepala traumatik sedang atau ringan. Selain itu, terdapat hubungan yang signifikan antara kadar enolase serum yang lebih tinggi pada kejadian akut dengan luaran yang buruk pada enam minggu pasca cedera.<sup>1</sup>

Penelitian Chen dkk. (2022) tentang kadar enolase serum terhadap rasio skor GCS saat awal masuk RS (NGR) menemukan bahwa kadar enolase secara signifikan lebih rendah pada kelompok non-DAI (*Diffuse Axonal Injury*) dalam waktu 6 jam pasca cedera kepala traumatik dibandingkan dengan kelompok DAI. Pasien dengan DAI memiliki NGR yang jauh lebih tinggi dibandingkan pasien tanpa DAI ( $p < 0,0001$ ), dan ditemukan korelasi signifikan antara kadar enolase dengan risiko cedera kepala pasca trauma DAI yang lebih tinggi ( $p < 0,0001$ ). DAI berdasarkan MRI berkorelasi kuat dengan NGR ( $r = 0,755$ ,  $p < 0,0001$ ). Dibandingkan GCS atau enolase, NGR memiliki akurasi diagnostik tertinggi dengan nilai AUC 0,943, sensitivitas 90,91%, dan spesifisitas 85,71%.<sup>9</sup>

Kadar serum enolase saat masuk rumah sakit dikaitkan dengan skor GCS awal dan skor pasca 6 bulan dengan *Glasgow Outcome Scale*. Evaluasi berkala kadar enolase serum dapat digunakan untuk menilai cedera kepala.<sup>9</sup> Derajat keparahan cedera kepala traumatik atau kematian dikaitkan dengan konsentrasi enolase yang lebih tinggi dan peningkatan tekanan intrakranial. Selain cedera kepala traumatik, kadar enolase juga meningkat pada reaksi hemolisis karena eritrosit mengandung sejumlah besar enolase.<sup>5</sup> Oleh karena itu, penelitian lebih lanjut perlu dilakukan untuk menjelaskan fungsi enolase sebagai biomarker.

### **Tau**

Tau adalah protein otak yang berhubungan dengan mikrotubulus dan diekspresikan secara luas dalam akson saraf. Jika tidak

diobati, protein yang terlibat dalam transportasi sel ini akan tetap berada di dalam sel dan menyebabkan kerusakan neurodegeneratif.<sup>5</sup> Protein Tau dapat dideteksi dalam 6 jam pertama setelah cedera kepala. Peningkatan kadar serum Tau yang mempunyai nilai prognostik diperoleh pada cedera kepala traumatik berat, dan peningkatan kadar protein ini dalam CSS akan menyebabkan penyakit Alzheimer.<sup>19,20</sup> Setelah cedera kepala traumatik sedang atau berat, akan terjadi peningkatan agregasi protein Tau, yang mengindikasikan cedera kepala dan akan menyebabkan hiperfosforilasi dan agregasi Tau. Akumulasi protein Tau pasca cedera kepala terutama terdapat pada korteks, amigdala, area hipokampus, dan batang otak dengan akumulasi terbanyak pada lesi ipsilateral. Pembentukan agregasi Tau patologis dapat menginduksi unit patogen sehingga menyebabkan penyakit Alzheimer atau ensefalopati traumatik kronis. Cedera kepala traumatik juga dapat menyebabkan gangguan fungsi kognitif jangka panjang.<sup>19,21</sup>

Struktur Tau mengalami fosforilasi karena cedera, dan dalam situasi yang berat, dapat menyebabkan agregasi fragmen hiperfosforilasi, yang merupakan salah satu karakteristik penyakit neurodegeneratif seperti Alzheimer. Pada cedera kepala traumatik ringan, kadar serum Tau juga meningkat, namun nilai prognostiknya lebih lemah. Penelitian mengenai protein Tau terkait cedera kepala masih terbatas sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut dengan menggunakan metode yang lebih sensitif dan akurat.

## KESIMPULAN

Cedera kepala traumatik adalah penyebab utama kematian dan kecacatan; klasifikasi dan diagnosis ditentukan berdasar GCS dan *imaging*. Akibat keterbatasan GCS dan *imaging*, biomarker spesifik diperlukan untuk mendukung penegakan diagnosis dan memprediksi prognosis cedera kepala. Biomarker dapat diperoleh dari cairan tubuh seperti darah, cairan serebrospinal, atau urin. S100 $\beta$  adalah biomarker protein cedera kepala yang paling banyak dipelajari namun peran sebagai biomarker masih dipertanyakan karena kadarnya meningkat pada pasien dengan patah tulang tanpa cedera kepala. Enolase terutama ditemukan di neuron, dilepaskan ke ruang ekstraseluler setelah cedera aksonal dan juga meningkat pada reaksi hemolisis karena eritrosit mengandung sejumlah besar enolase. Tau adalah protein mikrotubulus dan banyak diekspresikan dalam akson saraf. Kadar serum Tau meningkat pada cedera kepala ringan, namun nilai prognostiknya lebih lemah. GFAP adalah protein spesifik di jaringan otak dan dilepaskan ke dalam serum darah segera setelah cedera kepala, namun tidak dilepaskan setelah cedera jaringan lain yang tidak mengakibatkan cedera kepala. Dibandingkan dengan S100 $\beta$ , NSE dan Tau, GFAP memiliki nilai prognostik yang lebih baik, lebih spesifik serta konsisten pada cedera kepala traumatik.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Syafrita Y, Nora Fitri. Analysis of Neuron Specific Enolase Serum Levels in Traumatic Brain Injury.

- Biosci Med J Biomed Transl Res. 2021;5(4):1218–22.
2. Mulyono D. Perbedaan Nationale Early Warning Score dan Glasgow Coma Scale dalam Memprediksi Outcome Pasien Trauma Kepala di Instalasi Gawat Darurat. *J Akad Keperawatan Husada Karya Jaya*. 2021;7(1):15–23.
  3. Mustarhfiroh, Saragih SGR, Natalia D. Hubungan antara Glasgow Coma Scale dan Tingkat Mortalitas pada Pasien Cedera Kepala dengan Lesi Perdarahan Subarachnoid. *J Kesehatan Khatulistiwa*. 2018;4(1):430–9.
  4. Rogan A, Patel V, Birdling J, Lockett J, Simmonds H, McQuade D, et al. Acute traumatic brain injury and the use of head computed tomography scans in the emergency department. *Trauma [Internet]*. 2022;24(4):327–36. Available from: <https://doi.org/10.1177/14604086211023646>
  5. Borumand MR, Babaloi F, Mirmotahari SA, Maghsoudi AS, Torabi R, Mojtahedzadeh M, et al. Recent trends and innovations in biosensors development for biomarkers towards monitoring traumatic brain injury. *Biosens Bioelectron X [Internet]*. 2022;12:e100247–e100247. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biosx.2022.100247>
  6. Anindhita T, Harris S, Wiratman W. *Buku Ajar Neurologi*. Edisi Kedua. Anindhita T, Harris S, Wiratman W, editors. Departemen Neurologi FK UI; 2022.
  7. Fert-Bober J, Pandey R, Dardov VJ, Van Meter TE, Edmonds DJ, Van Eyk JE. Chapter 6 - Traumatic brain injury: glial fibrillary acidic protein posttranslational modification. In: Wu AHB, Peacock WFBTB for TBI, editors. *Academic Press*; 2020. p. 77–91. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128163467000063>
  8. Blais Lécuyer J, Mercier É, Tardif PA, Archambault PM, Chauny JM, Berthelot S, et al. S100B protein level for the detection of clinically significant intracranial haemorrhage in patients with mild traumatic brain injury: a subanalysis of a prospective cohort study. *Emerg Med J*. 2021 Apr;38(4):285–9.
  9. Chen W, Wang G, Yao C, Zhu Z, Chen R, Su W, et al. The ratio of serum neuron-specific enolase level to admission glasgow coma scale score is associated with diffuse axonal injury in patients with moderate to severe traumatic brain injury. *Front Neurol*. 2022;13:887818.
  10. Allouchery G, Moustafa F, Roubin J, Pereira B, Schmidt J, Raconnat J, et al. Clinical validation of S100B in the management of a mild traumatic brain injury: issues from an interventional cohort of 1449 adult patients. *Clin Chem Lab Med*. 2018 Oct;56(11):1897–904.



11. Ghaith HS, Nawar AA, Gabra MD, Abdelrahman ME, Nafady MH, Bahbah EI, et al. A Literature Review of Traumatic Brain Injury Biomarkers. *Mol Neurobiol.* 2022 Jul;59(7):4141–58.
12. Dzierżęcki S, Ząbek M, Zaczyński A, Tomasiuk R. Prognostic properties of the association between the S-100B protein levels and the mean cerebral blood flow velocity in patients diagnosed with severe traumatic brain injury. *Biomed reports.* 2022 Jul;17(1):58.
13. Faisal M, Vedin T, Edelhamre M, Forberg JL. Diagnostic performance of biomarker S100B and guideline adherence in routine care of mild head trauma. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2023 Jan;31(1):3.
14. Huebschmann NA, Luoto TM, Karr JE, Berghem K, Blennow K, Zetterberg H, et al. Comparing Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) in Serum and Plasma Following Mild Traumatic Brain Injury in Older Adults. *Front Neurol.* 2020;11:1054.
15. Hier DB, Obafemi-Ajayi T, Thimgan MS, Olbricht GR, Azizi S, Allen B, et al. Blood biomarkers for mild traumatic brain injury: a selective review of unresolved issues. *Biomark Res.* 2021;9(1):1–17.
16. Czeiter E, Amrein K, Gravesteijn BY, Lecky F, Menon DK, Mondello S, et al. Blood biomarkers on admission in acute traumatic brain injury: Relations to severity, CT findings and care path in the CENTER-TBI study. *EBioMedicine.* 2020 Jun;56:102785.
17. Mercier E, Tardif PA, Cameron PA, Émond M, Moore L, Mitra B, et al. Prognostic value of neuron-specific enolase (NSE) for prediction of post-concussion symptoms following a mild traumatic brain injury: a systematic review. *Brain Inj.* 2018;32(1):29–40.
18. Bezek S, Biberthaler P, Martinez-Espina I, Bogner-Flatz V. Pathophysiology and clinical implementation of traumatic brain injury biomarkers: Neuron-specific enolase [Internet]. *Biomarkers for Traumatic Brain Injury. INC;* 2020. 169–182 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-816346-7.00011-7>
19. Congdon EE, Sigurdsson EM. Tau-targeting therapies for Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol.* 2018 Jul;14(7):399–415.
20. Flavin WP, Hosseini H, Ruberti JW, Kavehpour HP, Giza CC, Prins ML. Traumatic brain injury and the pathways to cerebral Tau accumulation. *Front Neurol.* 2023;14(August):1–17.
21. Edwards G 3rd, Zhao J, Dash PK, Soto C, Moreno-Gonzalez I. Traumatic Brain Injury Induces Tau Aggregation and Spreading. *J Neurotrauma.* 2020 Jan;37(1):80–92.

