

Gangguan Koagulasi dan Hubungannya dengan Luaran Pascacedera Otak Traumatik

Kenanga Marwan S*), Nazaruddin Umar), Siti Chasnak Saleh***), A. Himendra Wargahadibrata****)**

*)Departemen Anestesiologi & Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Lambung Mangkurat-RSUD Ulin Banjarmasin, **)Departemen Anestesiologi & Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara-RSUP H. Adam Malik Medan, ***)Departemen Anestesiologi & Reanimasi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga-RSUD. Dr. Soetomo Surabaya, *****)Departemen Anestesiologi & Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran-RSUP. Dr. Hasan Sadikin Bandung

Abstrak

Gangguan koagulasi umum terjadi pada cedera otak traumatik (COT) dan seringkali memperburuk luaran. Gangguan ini diawali dengan lepasnya faktor jaringan dan trombin secara berlebihan pada bagian otak yang rusak, yang selanjutnya mengaktifkan jalur koagulasi. Gangguan koagulasi pada COT bersifat kompleks dan berupa kombinasi koagulopati dan hiperkoagulabilitas. Hiperkoagulabilitas dikaitkan dengan terjadinya *disseminated intravascular coagulation* (DIC) secara sistemik dan secara lokal dengan terbentuknya mikrotrombi di area penumbra daerah yang mengalami kontusi. Nilai abnormal fungsi koagulasi dapat terjadi karena kerusakan endotel saat cedera langsung dan tidak langsung oleh proses inflamasi, toksin dan iskemia. Koagulopati terjadi akibat turunnya jumlah platelet dan faktor pembekuan akibat kehilangan darah atau karena konsumsi oleh DIC, dan dipercepat dengan dilusi, asidosis dan hipotermi. DIC merupakan prediktor penting luaran COT yang buruk.

Kata kunci: cedera otak traumatik (COT), gangguan koagulasi, DIC, luaran

JNI 2014;3 (2): 132–40

Coagulation Disorders Post Traumatic Brain Injury Related Outcome

Abstrack

Traumatic disorder of hemocoagulation is common in traumatic brain injury (TBI) and frequently related to poor outcome. It begins with the massive release of thrombin or tissue factor from damage brain cells, following the activation of coagulation pathway. Coagulation disorder in TBI are complex and characterised by combination of coagulopathy and hypercoagulability. A hypercoagulable state may be generalised in the case of disseminated intravascular coagulation (DIC) or local with the development of microthrombi in the penumbra of a contusion. The presence of abnormal coagulation test in traumatic brain injury may be caused by cerebral vascular endothelial damage after direct injury, as well as indirect damage through inflammation, toxins, and ischaemia. Coagulopathy may result from depletion of platelets and clotting factors following blood loss or consumption due to DIC, and may further be enhanced by dilution, acidosis and hypothermia. DIC is an important predictor of poor outcome in TBI.

Keywords: TBI, coagulation disorder, DIC, outcome

JNI 2014;3 (2): 132–40

I. Pendahuluan

Gangguan koagulasi akibat cedera umum terjadi pada cedera otak traumatik (COT) dan seringkali dikaitkan dengan luaran yang buruk. Insidensi dilaporkan bervariasi antara 15% dan 100% tergantung tingkat keparahan cedera.^{1,2} Suatu metaanalisis menyatakan keseluruhan prevalensi koagulopati pada COT sekitar 33% dan terdapat hubungan erat antara gangguan hemostatik dengan luaran yang tidak diinginkan. Diawali dengan dengan lepasnya trombin atau faktor jaringan (*tissue factor*) secara masif dari sel otak yang rusak diikuti dengan aktifnya mekanisme hemostasis/jalur koagulasi.¹

Koagulasi abnormal terjadi bukan hanya hasil dari cedera, tapi juga dapat menyebabkan cedera sekunder selanjutnya. Gangguan koagulasi ini bersifat kompleks dan dicirikan oleh adanya kombinasi koagulopati dan hiperkoagulabilitas. Hiperkoagulabilitas adalah meningkatnya kapasitas formasi fibrin pada pembuluh darah. Kondisi hiperkoagulabilitas menyeluruh di gambarkan dengan terjadinya *disseminated intravascular coagulation* (DIC) atau secara lokal dengan berkembangnya mikrotrombi di zona penumbra pada otak yang mengalami kontusi.

II. Mekanisme Hemostasis Normal

Pemahaman tentang mekanisme hemostasis normal sangat penting untuk memahami gangguan koagulasi pada pasien COT. Sistem hemostasis adalah aktifitas yang berlangsung seimbang antara pembentukan lokal hemostasis dan pencegahan terjadinya trombosis menyeluruh. Kedua hal ini berlangsung sejalan sehingga darah tetap berada di dalam pembuluh darah dan mengalir pada pembuluh darah normal yang utuh dan perdarahan hanya terjadi di daerah pembuluh darah yang cedera.

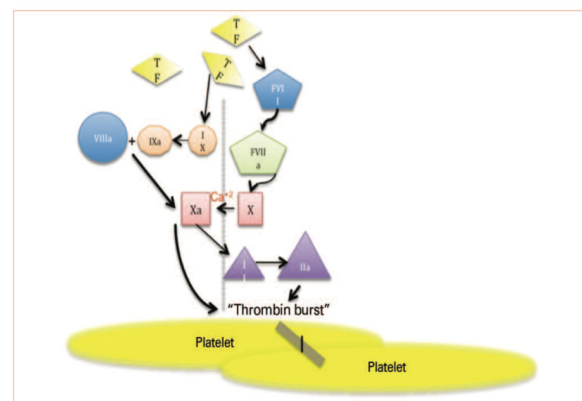
Hemostasis normal tergantung interaksi yang kompleks, seimbang dan baik antara pembuluh darah, platelet, protein koagulasi plasma, inhibitor koagulasi dan sistem fibrinolisis. Saat pembuluh darah cedera akibat trauma, plak hemostasis

terbentuk dalam beberapa menit. Proses ini melibatkan respon vaskular, adhesi platelet dan agregasi serta pengaktifan mekanisme koagulasi darah.⁵

Kontraksi pembuluh darah yang mengandung otot polos terjadi karena adanya spasme neurogenik dan kekakuan miogenik pembuluh darah, sedangkan kontraksi mikrosirkulasi terjadi akibat lepasnya substansi vasokonstriktif.⁵

Sel endotel pembuluh darah menghasilkan faktor trombosis dan antitrombosis, adanya keseimbangan aktifitas kedua hal tersebut berguna untuk mempertahankan permukaan yang bersifat non trombosis. Faktor anti trombosis sel endotel adalah thrombomodulin dan molekul mirip heparin, yang berfungsi proteksi terhadap aksi trombin yang tidak terdeteksi.⁵

Koagulasi adalah proses fisiologis yang kompleks dan melibatkan berbagai protein dan komponen darah lainnya dalam serial reaksi yang bertujuan untuk membentuk fibrin dan agregasi platelet. Pembentukan bekuan darah dimulai sebagai respon terhadap cedera. Cedera vaskular menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah dan lepasnya kolagen, faktor Von Willebrand dan faktor jaringan dari sel endotel yang rusak. Spasme vaskular membantu migrasi platelet dari lumen pembuluh darah menuju dinding pembuluh darah yang cedera. Agregasi platelet pada tempat cedera menghasilkan plak yang tujuannya untuk mengurangi kehilangan darah. Hanya saja,



Gambar 1. Kaskade Koagulasi Normal dan Pembentukan Fibrin.

Dikutip dari: D'Angelo MR.⁶

kekuatan plak dari platelet tidak adekuat untuk mempertahankan hemostasis.⁶

Untuk menarik platelet ke tempat cedera, faktor jaringan mempercepat aktifnya faktor VII yang pada gilirannya akan mengaktifkan faktor IX. Kaskade berlanjut dengan aktifnya faktor VIII dan X yang akhirnya mengawali konversi prothrombin (II) menjadi trombin (IIa) membentuk '*trombin burst*' di permukaan platelet dan mengubah fibrinogen menjadi fibrin (Ia). Polimerase fibrin menghasilkan matriks kuat yang menyelubungi plak platelet. Bekuan darah ini menjadi stabil ketika fibrin berhubungan dengan faktor XIIIa. Pada kondisi normal, aktifnya jalur fibrinolisis akan mempertahankan ukuran dan lokasi bekuan darah, meminimalkan kejadian trombotik dan emboli. Mekanisme umpan balik negatif ini dapat terganggu akibat trauma yang selanjutnya mengeksaserbasi koagulopati.⁶

III. Gangguan Koagulasi Pascacedera Otak Traumatik

Ada 4 faktor utama penyebab terjadinya gangguan koagulasi pada trauma, (1) hipotermia/asidosis, (2) faktor dilusi, (3) COT berat, (4) syok hemoragik. Kurang dari 9% pasien trauma datang dengan hipotermia. Suhu inti tubuh di bawah 34°C meningkatkan morbiditas dan mortalitas meski jarang terjadi. Hipotermia yang terjadi di rumah sakit dapat mengganggu proses koagulasi. Baju yang dilepas saat pemeriksaan, relaksasi otot, cairan infus dingin saat resusitasi dan pemeriksaan berulang dengan membuka penghangat menyebabkan hilangnya panas tubuh dengan cepat. Sedikitnya 65% pasien mengalami hipotermia secara radiasi karena perbedaan suhu tubuh dengan suhu lingkungan. Hipotermia menyebabkan perubahan fisiologis, diantaranya mengganggu pembentukan platelet oleh hepar, mengubah fungsi dan morfologi platelet, dan mengurangi enzim kinetik fibrin. Efek klinisnya bekuan darah terbentuk dengan lambat dan rapuh sehingga tidak adekuat saat mengambat perdarahan.⁶ Asidosis sering menyertai cedera masif dan hipotermia. Asidosis tunggal tidak mengganggu

koagulasi. Saat terjadi hipotermia, asidosis secara potensial menyebabkan trias kematian, yaitu asidosis, hipotermia dan koagulopati. Asidosis diyakini mengganggu koagulasi protease dan secara klinis bermakna bila pH di bawah 7,1. Pemberian natrium bikarbonat untuk mengoreksi asidosis masih belum efektif untuk meningkatkan fungsi koagulasi.⁶

Cedera akibat trauma seringkali memerlukan resusitasi masif untuk mengganti volume darah dan meningkatkan perfusi. Panduan *Advance Traumatic Life Support* (ATLS) saat ini adalah dengan pemberian cairan kristaloid sebanyak 2 L untuk resusitasi segera dan transfusi *Packed Red Cell* (PRC) untuk mengatasi perdarahan lebih dari 100 ml/menit. Tapi ATLS tidak memberikan panduan yang jelas mengenai pemberian produk prokoagulan seperti *fresh frozen plasma* (FFP), kriopresipitat dan platelet. Pemberian kristaloid diyakini mendilusi faktor koagulasi, meningkatkan tekanan hidrostatik, mengurangi pembentukan dan kualitas bekuan darah.⁶

Penelitian yang dilakukan oleh Brohi dkk menggambarkan peran hipoperfusi dan syok hemoragik pada trauma yang menginduksi koagulopati. Syok hemoragik mengaktifkan jalur protein antikoagulan (APC), menyebabkan koagulopati masif. Serin protease yang tergantung vitamin K, APC yang menghambat faktor V dan VIII memiliki efek fibrinolisis. Meski mekanismenya belum jelas, perdarahan dalam jumlah besar akan menstimulasi APC dan mengurangi fungsi kaskade koagulasi.⁶

Pasien dengan COT memiliki risiko terjadinya abnormalitas baik koagulasi dan fibrinolisis. Sifat abnormal koagulasi berbeda antara pasien dengan cedera otak tunggal dan pasien dengan banyak cedera. Ada bukti yang menyatakan luasnya cedera jaringan otak memegang peranan penting terjadinya gangguan koagulasi pasca COT dibanding syok traumatik atau hipoksia.⁴ Cedera otak traumatik menyebabkan lepasnya faktor jaringan dari bagian otak yang cedera, mengaktifkan jalur protein C dan memicu lepasnya mediator antikoagulan.⁶

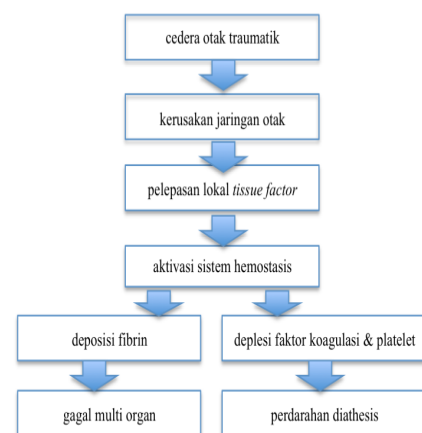
Pada manusia, otak merupakan organ yang kaya faktor jaringan. Penyelidikan tentang aktifitas koagulasi dan fibrinolisis di otak mengkonfirmasi adanya aktifitas yang tinggi faktor jaringan di otak dan aktifitas fibrinolisis di bagian otak yang kaya pembuluh darah seperti pleksus koroideus dan meningen. Lokasi faktor jaringan di otak adalah pada substansia grisea. Sumber utama penghasil faktor jaringan adalah astrosit. *Tissue plasminogen activator* (t-PA) ditemukan di bagian otak yang kaya kapiler dan menandai adanya aktifitas fibrinolisis di otak.⁷

Mekanisme patofisiologi yang mendasari terjadinya koagulopati pada COT tunggal bersifat multifaktorial dan masih menjadi perdebatan. Cedera otak tunggal diperkirakan menjadi penyebab lepasnya faktor jaringan secara masif ke sirkulasi sistemik dan memicu terjadinya koagulasi abnormal intravaskular. Gangguan keseimbangan antara pembentukan bekuan darah dan hiperfibrinolisis sebagai akibat hipoperfusi sistemik dan antikoagulasi selanjutnya menyebabkan terjadinya konsumtif koagulopati dan gangguan perdarahan. Hipoperfusi memunculkan ekspresi trombomodulin endotel yang berikatan dengan trombin, dimana hal ini akan menghambat perubahan fibrinogen menjadi fibrin. selanjutnya kompleks trombomodulin-trombin mengaktifkan protein C, yang akan menghambat plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) dan faktor koagulasi Va dan VIIIa. Secara simultan, t-PA endotel dilepas untuk mengawali terjadinya fibrinolisis. Sebagai tambahan, pasien COT seringkali mengalami hipotermia dan asidosis dimana keduanya akan mengganggu hemostasis dan memperburuk luaran.³

Di awal tahun tujuh puluhan, lepasnya faktor jaringan, yang sebelumnya disebut tromboplastin atau trombokinase, dari otak yang cedera dianggap sebagai penyebab terjadinya gangguan koagulasi. Faktor jaringan adalah protein yang terdapat pada sel endotel, platelet dan leukosit dan diperlukan untuk mengawali kaskade koagulasi yang selanjutnya membentuk trombin dari protrombin zymogen. Faktor jaringan adalah inisiator fisiologis utama koagulasi dan pelepasan faktor jaringan dapat mengaktifkan

sistem koagulasi secara berlebihan pada pasien cedera otak. Aktifitas ini dikatakan tergantung pada jumlah faktor jaringan yang dilepaskan oleh bagian otak yang rusak.⁴ Paparan dini faktor jaringan terhadap faktor VII dan VIIa menghasilkan FVIIa/kompleks faktor jaringan. Bentuk kompleks ini menghasilkan sejumlah kecil faktor Xa dan IXa. Faktor Xa bekerjasama dengan permukaan membran mengubah sejumlah kecil protrombin menjadi trombin. Adanya trombin akan mengaktifkan platelet, faktor V dan VIII, yang selanjutnya akan membentuk permukaan yang cocok untuk pembentukan kompleks protrombinase. Selanjutnya trombin dibentuk semakin banyak untuk mengkonversi fibrinogen menjadi fibrin. Pengaktifan koagulasi secara independen oleh faktor jaringan yang awalnya disebut jalur ekstrinsik menyebabkan terjadinya mikro dan makrovaskular fibrin trombi.⁴

Mekanisme kontrol meliputi jalur inhibitor faktor jaringan (TFPI), sistem protein C, antitrombin dan glikosaminoglikan menjadi aktif untuk menghambat pembentukan fibrin dan melokalisasi pembentukan fibrin pada tempat cedera. Meski hal ini sering sekali tidak mencukupi akibat lepasnya faktor jaringan secara berlebihan. *Disseminated intravascular coagulation* (DIC) yang dicetuskan oleh kerja faktor jaringan,



Gambar 1. Skema Diagram COT dan Koagulopati
Dikutip dari: Harhangi BS.⁴

menghambat mekanisme antitrombotik ini melalui peningkatan pelepasan sitokin, sehingga jalur antikoagulasi fisiologis menjadi tidak efektif. Hal ini menyebabkan terjadinya nekrosis dan perdarahan di banyak organ hingga terjadi kegagalan multi organ (MOF).⁴

Baru-baru ini, International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) menyederhanakan diagnosis DIC berdasarkan perhitungan skor DIC, yaitu: jumlah platelet, peningkatan penanda fibrin, memanjangnya PT dan kadar fibrinogen.⁴ Cedera otak traumatik dapat menyebabkan kontusi otak dan kerusakan langsung jaringan otak. Akut subdural dan epidural hematoma merupakan akibat adanya kerusakan pembuluh darah otak dan menyebabkan penekanan otak sehingga terjadi iskemia fokal dan kerusakan otak. Turunnya PT, fibrinogen dan aktifitas pembekuan darah, dan pemendekan aPTT telah diwaspadai pada COT. Meningkatnya produk fibrin degradasi (FDP) atau D-dimer adalah fenomena umum yang terjadi pasca COT dan berkorelasi dengan terapi dan prognosis. Penurunan antitrombin III (ATIII) dan alfa 2 antiplasmin (alfa-2 AP) dan meningkatnya penanda trombosis yang sensitif fibrinopeptida A, trombin-antitrombin III (TAT) dan protrombin F1+2 telah ditandai pada COT.⁷ *Disseminated intravascular coagulation* (DIC) banyak terjadi pada pasien dengan subdural hematoma akut dan kontusio parenkim otak. Kerja aktif hemostasis lebih dominan pada pembuluh darah otak dibanding pembuluh darah perifer. Koagulasi lokal intravaskular otak dipastikan dengan adanya spesimen otak manusia yang mengalami kontusio dan kontusio otak pada tikus dan babi.⁴

Hiperkoagulabilitas pasca cedera paling sering didapatkan pada 24 jam pertama dan lebih sering ditemukan pada wanita. Anak-anak dengan GCS <14 pasca COT berisiko tinggi terkena koagulopati, dan risiko ini bahkan semakin meningkat dengan semakin turunnya GCS. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kadar fibrin degradation product (FDP) berkorelasi positif dengan derajat kerusakan otak.⁴

Tatalaksana dini COT seharusnya meliputi

pemberian plasma secara cepat. Tujuan pemberian plasma adalah untuk menormalkan PT dan INR. Kebutuhan akan jumlah plasma yang diberikan untuk memulihkan COT yang menginduksi koagulopati tidak bisa diprediksi (kadang diperlukan plasma dalam jumlah besar untuk mengurangi perdarahan dan menormalkan bekuan darah), karena itu dianjurkan pemberian plasma segera bahkan sebelum ada hasil pemeriksaan nilai PT atau INR. Pemberian plasma dapat memakan waktu sehingga memperlambat intervensi pembedahan. Karena itu beberapa penelitian menyarankan pemberian segera Faktor VIIa rekombinan (rFVIIa) pada kasus COT yang terkait koagulopati untuk menghindari perdarahan selanjutnya dan sekuele. Diyakini bahwa rFVIIa bekerja dengan cara meningkatkan pembentukan trombin pada platelet yang bekerja di dekat pembuluh darah yang cedera sebaik faktor X pada kondisi tidak adanya faktor jaringan.⁶ Meski masih kontroversi, penggunaan rFVIIa pada beberapa penelitian memperlihatkan pengurangan 80% pemberian produk darah, mempercepat waktu intervensi pembedahan, dan menurunkan angka masuk ke unit terapi intensif pada pasien COT. Sulit untuk merekomendasikan temuan ini, karena belum ada data dari penelitian prospektif.^{4,6}

IV. Prognosis

Adanya trauma yang menginduksi koagulopati menggambarkan perluasan dan tingkat keparahan cedera dan berhubungan dengan mortalitas. Hubungan antara hasil pemeriksaan koagulasi yang abnormal dan luaran yang buruk pada pasien COT pertama kali dilaporkan oleh Pondaag pada tahun 1979. Setelah itu, beberapa penelitian berskala besar dengan metodologi yang baik mengkonfirmasi hubungan antara koagulopati dengan luaran yang tidak diinginkan pada pasien COT. Meskipun belum sepenuhnya dipahami, dikatakan abnormalnya pemeriksaan koagulasi pada COT dikarenakan adanya kerusakan endotel pembuluh darah secara langsung akibat trauma, dan kerusakan secara tidak langsung yang terjadi akibat inflamasi, toksin dan iskemia.^{2,10} DIC yang seperti ini terjadi pada pasien COT. Diasumsikan bahwa pemeriksaan rutin koagulasi

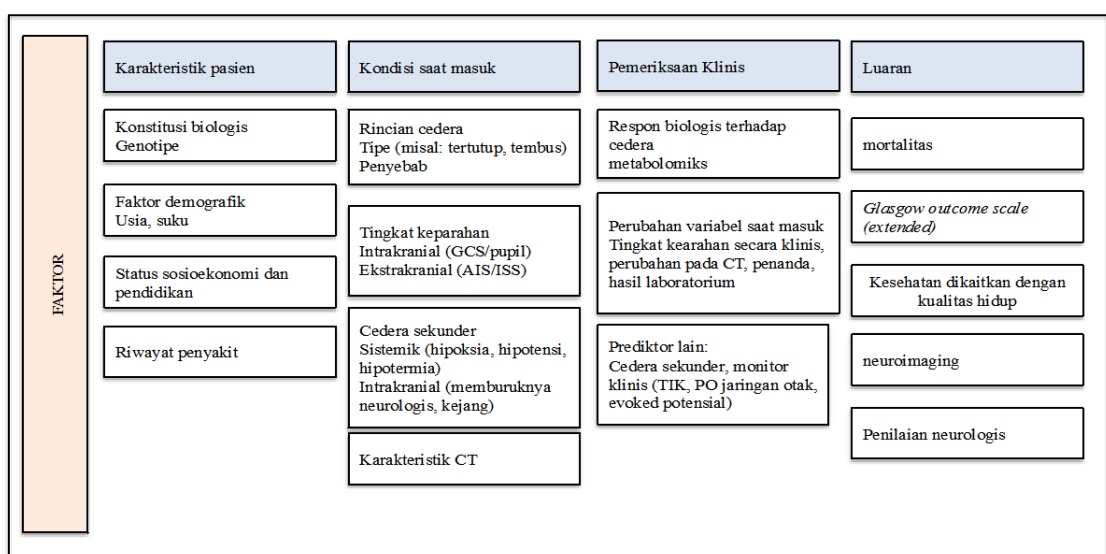
dapat mengidentifikasi tanda awal adanya koagulopati, menilai tingkat keparahan pasien COT, mengawasi akibat yang ditimbulkan dan memprediksi luaran jangka pendek dan jangka panjang pasien COT berat.²

Pengenalan dini adanya koagulopati menjadi berharga dalam memprediksi terjadinya cedera otak yang terlambat dan dapat mencegah timbulnya gangguan perdarahan. Banyak penelitian melaporkan kombinasi adanya koagulopati dini dan koagulopati yang terlambat pada COT tunggal, karenanya masih terbatas data prognostik dengan adanya koagulopati akut yang ditemukan secara dini. Evaluasi trauma di Jerman menyatakan 23% pasien COT tunggal disertai dengan koagulopati akut saat masuk ke unit gawat darurat, yang dikaitkan dengan meningkatnya morbiditas dan mortalitas.³

Koagulopati tidak saja terkait dengan berkembangnya cedera selanjutnya tapi juga dengan luaran yang buruk. Perdarahan yang berlanjut adalah salah satu faktor, tapi bukan satu-satunya hal yang bertanggung jawab terhadap luaran yang buruk. DIC yang terlibat dan didefinisikan sebagai koagulasi intravaskular, menyebabkan gagal multi organ akibat iskemik tromboemboli dan memperburuk luaran. Hal ini

menyerupai DIC pasca COT yang menyebabkan koagulasi intravaskular yang menimbulkan iskemia otak dan menyebabkan perburukan luaran. Bahkan dikatakan risiko kematian pasien COT dengan koagulopati sekitar 10 kali lebih tinggi dari pasien COT tanpa koagulopati. Beberapa penelitian klinis berskala besar memperlihatkan bahwa DIC merupakan prediktor penting luaran yang buruk pada COT.⁴

Secara klinis tingkat keparahan cedera intrakranial diindikasikan oleh tingkat kesadaran yang dinilai dengan *glasgow coma scale* (GCS). Banyak penelitian memperlihatkan hubungan antara rendahnya skor GCS dengan luaran yang buruk. Komponen morik pada GCS memberikan nilai prediksi yang lebih baik pada pasien dengan cedera yang lebih berat, karena terkadang respon mata dan verbal tidak dapat dinilai. Dari sudut pandang prognosis, penilaian GCS harus dilakukan pada waktu tertentu, biasanya setelah stabilisasi pernapasan dan hemodinamik. Meskipun hal ini dapat terganggu bila pasien mendapatkan sedasi, pelumpuh otot atau intoksikasi.¹¹ Reaksi pupil abnormal mengindikasikan kerusakan atau penekanan batang otak dan sangat berhubungan dengan luaran yang buruk. Reaksi pupil adalah variabel yang lebih stabil dibandingkan GCS karena tidak



Gambar 3. Komponen Prognostik pada COT

Dikutip dari: Lingsma HF, Roozenbeek B, Steyberg EW, Murray GD, Maas AIR.¹¹

dipengaruhi oleh sedasi dan pelumpuh otot.¹¹

Penanda biologis dapat digunakan untuk mendeteksi dan menelusuri fenomena patofisiologis sebagai tanda tingkat keparahan cedera, dan dapat membantu untuk menentukan prognosis. Pada COT ringan, penanda biologis dapat digunakan untuk memastikan diagnosis atau memprediksi kerusakan sekunder dan ini akan digunakan secara luas di klinis. Pada cedera yang parah, penggunaan penanda biologis

Nilai prognostik pengukuran variabel laboratoris yang rutin dilakukan saat ini sedang diteliti secara luas. Konsentrasi gula darah yang tinggi, rendahnya nilai hemoglobin, rendahnya platelet dan gangguan koagulasi merupakan prediktor terkuat untuk luaran, dan secara independen berhubungan dengan buruknya luaran. Variabel laboratoris memiliki keuntungan karena mudah dimodifikasi. Variabel laboratoris yang memiliki nilai prognostik tinggi saat pasien masuk (seperti glukosa, platelet dan gangguan koagulasi) juga memiliki nilai selama pasien menjalani perawatan.

Tabel 1. Kriteria Memburuknya Neurologis

Kriteria Memburuknya Neurologis
Penurunan spontan skor motorik GCS ≥ 2 angka (dibandingkan penilaian sebelumnya)
Hilangnya reaksi pupil
Asimetri pupil ≥ 2 mm
Perubahan status neurologis lain yang memerlukan penanganan medis atau intervensi bedah segera
Dikutip dari: Lingsma HF, Roozenbeek B, Steyerberg EW, Murray GD, Maas AIR. ¹¹

dapat membantu bila mengalami intoksikasi atau diintubasi. Beberapa serum putatif, LCS, penanda mikrodialisat sedang diteliti. Konsentrasi penanda biologis mungkin berhubungan dengan indikator klinis seperti GCS, tapi nilai prognostiknya terbatas dibanding prediktor yang lain dan masih perlu penelitian lebih lanjut.¹¹

Konsentrasi gula darah yang tetap tinggi dikaitkan dengan luaran yang buruk, dan menjadi tambahan untuk prediktor penting lainnya. Nilai platelet terendah selama 24 jam pertama saat masuk merupakan prediktor luaran independen setelah 6 bulan.¹¹

Suatu penelitian yang mencari hubungan antara temuan klinis dengan gambaran CT-scan, dan parameter koagulasi sistemik dalam 2 jam pertama pasca trauma otak menemukan 71% pasien memiliki parameter koagulasi yang abnormal dimana 32% dari kasus ini memenuhi kriteria laboratorium untuk DIC atau sindrom fibrinogen. Angka mortalitas pasien dengan parameter koagulasi abnormal 4 kali lebih tinggi dibanding pasien dengan parameter koagulasi

Tabel 2. Klasifikasi CT Marshall pada COT

Kategori	Definisi
Cedera difus	tidak terlihat patologi intrakranial pada CT-scan
Cedera difus II	cisterna masih terlihat dengan pergeseran garis tengah 0-5 mm dan atau disertai densitas lesi; tidak didapatkan densitas tinggi atau lesi campuran $>25 \text{ cm}^3$, termasuk fragmen tulang atau benda asing
Cedera difus III (edema)	cisterna terdesak atau hilang disertai pergeseran garis tengah 0-5 mm; tidak ada densitas tinggi atau lesi campuran $> 25 \text{ cm}^3$
Cedera difus IV (bergeser)	pergeseran garis tengah >5 mm, tidak ada densitas tinggi atau lesi campuran $>25 \text{ cm}^3$
Evakuasi lesi massa (V)	setiap lesi yang harus dievakuasi dengan pembedahan
Non-evakuasi lesi massa (VI)	densitas tinggi atau lesi campuran $>25 \text{ cm}^3$ yang tidak bisa dievakuasi dengan pembedahan

Dikutip dari: Reynolds S.¹²

normal dan prognosis menjadi buruk bagi pasien COT berat sesuai hasil CT-scan dan kelainan pemeriksaan neurologis yang ditemukan.⁸ Penelitian multistudi menemukan perubahan parameter koagulasi dalam 24 jam pada pasien COT berat sebagai indikator yang dipercaya akan timbulnya komplikasi perdarahan di waktu yang akan datang. Turunnya nilai hitung platelet secara dramatik pada pasien COT berat dikaitkan dengan memanjangnya waktu penggunaan ventilasi mekanik. Perubahan penanda koagulasi berhubungan dengan luas kerusakan otak seperti yang terlihat pada gambaran CT-scan.⁸

Koagulopati pada COT seringkali tidak berhubungan dengan kehilangan darah yang kasat mata, sementara rencana terapi berfokus pada jumlah darah yang hilang sebagai indikator terjadinya koagulopati akibat trauma. Pada dekade terakhir, DIC diajukan sebagai penanda dini koagulopati pada COT oleh ISTH dan kriteria diagnosis DIC disederhanakan. Meskipun hingga saat ini skor DIC masih jarang digunakan. Banyak penelitian klinis masih berdasarkan parameter laboratorium klasik seperti activated partial thromboplastin time (aPTT), the prothrombin time (PT), the international normalized ratio (INR) pada PT, kadar fibrinogen, dan hitung platelet. Perubahan ringan pada aPTT (>34 detik) dan hitung platelet (<150.000) dapat menjadi indikasi awal koagulopati pada COT tunggal. Selanjutnya dilaporkan nilai aPTT dan PT antara 34–60 detik dan 13–18 detik dengan INR >1,1–1,5 dan hitung platelet 100.000–150.000/mm³ sebagai definisi koagulopati pada COT tunggal.³

Infark otak pascatrauma (PTCI) telah dikenal sebagai komplikasi pasien pasca COT. Telah dilaporkan bahwa hipertensi intrakranial, cedera pembuluh darah otak, rendahnya skor GCS, hipotensi, herniasi otak atau kraniektomi dekompresi merupakan faktor resiko terjadinya infark otak pascatrauma pada pasien dengan COT sedang-berat. Infark otak pascatrauma dapat terjadi sekunder akibat efek lokal massa, negatif efek pembuluh darah pada lobus otak yang mengalami herniasi, vasospasme pembuluh darah otak, atau bendungan vena pada tempat dekompresi. Tromboemboli biasanya menjadi penyebab terjadinya infark otak pascatrauma

akibat koagulopati pascatrauma.¹

Faktor risiko independen lainnya sebagai penyebab terjadinya infark otak pascatrauma dini adalah DIC. DIC adalah gangguan koagulasi berat setelah cedera trauma masif, khususnya di otak. Awal berkembangnya DIC diinduksi oleh ledakan pembentukan trombin sistemik, bergabung dengan hiperagregasi platelet, hipotermi, hipoperfusi jaringan yang menyebabkan gangguan hemostasis dan mengganggu fibrinolisis endogen. Sehingga terjadi kerusakan mikrovaskular yang pada akhirnya menyebabkan terjadinya trombosis.¹

V. Simpulan

Gangguan koagulasi pasca COT sering terjadi dan dikaitkan dengan luaran yang buruk. Gangguan koagulasi yang terjadi dapat berupa hiperkoagulasi atau fibrinolisis. DIC merupakan bentuk umum gangguan koagulasi pasca COT. Parameter laboratoris yang digunakan untuk mendeteksi adanya gangguan koagulasi adalah nilai aPTT, PT, INR, hitung platelet. Cedera otak traumatik menyebabkan lepasnya faktor jaringan dari bagian otak yang cedera, mengaktifkan jalur protein C dan memicu lepasnya mediator antikoagulan. Risiko kematian pasien COT dengan koagulopati sekitar 10 kali lebih tinggi dari pasien COT tanpa koagulopati. Beberapa penelitian klinis berskala besar memperlihatkan bahwa DIC merupakan prediktor penting luaran yang buruk pada COT. Infark otak pasca COT merupakan komplikasi yang sering terjadi akibat koagulopati pasca trauma.

Daftar Pustaka

1. Chen H, Xue LX, Guo Y, Chen SW, Wang G, Cao HL, et al. Clinical Study: The influence of hemocoagulation disorders on the development of posttraumatic cerebral infarction and outcome in patients with moderate or severe head trauma. Hindawi Publishing Corporation. Biomed Research International. 2013; 2013: 1–9.
2. Salehpour F, Bazzazi AM, Porhomayon J, Nader ND. Correlation between coagulopathy

and outcome in severe head trauma in neurointensive care and trauma units. *Journal of critical care*. 2011; 1–5.

3. Greuters SG, van den Berg A, Franschman G, Viersen VA, Beishuizen A, et al. Acute and delayed mild coagulopathy are related to outcome in patients with isolated traumatic brain injury. *Critical care*. 2011; 15: 1–7
4. Harhangi BS, Kompanje EJO, Leebeek FWG, Maas AIR. Coagulation disorders after traumatic brain injury. *Acta Neurochirurgica (Wien)*. 2008; 150: 165–75.
5. Cheema MF, Ashraf M. Head injury: incidence of haemostatic abnormalities. *Professional Med J*. 2008; 15(4): 445–8.
6. D'angelo MR. Management of trauma-induced coagulopathy: trends and practice. *AANA journal*. 2010; 78 (1): 35–40.
7. Antovic J, Bakic M, Ignjatovic G, Milenkovich Z, Djuric S, Tasic J, et al. Blood coagulation and fibrinolysis parameter changes after various types of brain damage. *Medicine and Biology*. 1998; 5(1): 44–9.
8. Bayir A, Kalkan E, Kocak S, Ahmet Ak, Cander B, Bodur S. Fibrinolytic markers and neurologic outcome in traumatic brain injury. *Neurology India*. 2006; 54: 363–5.
9. Fries D, Martini WZ. Role of fibrinogen in trauma-induced coagulopathy. *Br. J. Anaesth*. 2010; 105(2): 116–21.
10. Rhind SG, Crnko NT, Baker AJ, Morrison LJ, Shek PN, et al. Prehospital resuscitation with hypertonic saline-dextran modulates inflammatory, coagulation and endothelial activation marker profiles in severe traumatic brain injury patients. *Journal of Neuroinflammation*. 2010; 7(5): 1–17.
11. Lingsma HF, Roozenbeek B, Steyberg EW, Murray GD, Maas AIR. Early prognosis in traumatic brain injury: from prophecies to predictions. Diunduh dari www.thelancet.com/neurology. 2010; 9: 543–54.
12. Reynold S. Predicting outcome after traumatic brain injury. *JICS*. 2011; 12(3): 196–9.