

Artikel Penelitian

Status Koagulasi Pasien Cedera Kepala Sedang Berdasarkan Tromboelastografi dan Hemostasis Konvensional

Hanif G. Tobing,¹ Martin Susanto,^{1*} Syaiful Ichwan,¹ Wismaji Sadewo,¹
Ina S. Timan,² Affan Priyambodo,¹ Renindra A. Aman,¹ Samsul Ashari,¹
David Tandian,¹ Mohammad Saekhu,¹ Setyo W. Nugroho¹

¹Departemen Bedah Saraf, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia –
RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia

²Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia –
RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia

*Penulis Korespondensi: a.martin.susanto@gmail.com

Diterima: 24 April 2020; Disetujui: 19 Agustus 2020

DOI: 10.23886/ejki.8.11810.

Abstrak

Pasien cedera kepala paling banyak di RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM), Jakarta adalah cedera kepala sedang (CKS) dan kelainan koagulasi dapat memperburuk luaran pasien cedera kepala. Untuk mengetahui status koagulasi dan luaran pada pasien CKS di RSCM dilakukan studi kohort prospektif pada bulan Oktober 2019 – Januari 2020 dengan subjek 20 pasien CKS. Dilakukan pemeriksaan hemostasis konvensional (trombosit, PT, APTT) dan viskoelastisitas darah menggunakan tromboelastografi (TEG). Dari pemeriksaan konvensional didapatkan gangguan koagulasi pada 5% pasien sedangkan dari pemeriksaan TEG diperoleh 60% subjek dengan gangguan koagulasi (55% hiperkoagulasi dan 5% hipokoagulasi). Median lama rawat inap adalah 7 (3-27) hari dan tidak didapatkan mortalitas. Tidak didapatkan perbedaan bermakna antara pemeriksaan hemostasis konvensional dengan TEG (uji Fisher, $p>0,999$) serta antara status TEG dengan lama rawat inap (Uji Mann-Whitney, $p=0,243$). Dari parameter TEG (R time, K time, alpha angle, dan MA) tidak didapatkan perbedaan bermakna dengan lama rawat (uji Mann Whitney dan korelasi Spearman). Terdapat perbedaan bermakna antara parameter TEG, yaitu R time ($p<0,001$) dan alpha angle ($p=0,028$) dengan hasil CT scan. Disimpulkan, hiperkoagulasi merupakan kelainan koagulasi yang paling sering pada pasien CKS.

Kata kunci: hiperkoagulasi, hipokoagulasi, tromboelastografi, cedera kepala sedang.

Coagulation Status of Patients with Moderate Traumatic Brain Injury Based on Thromboelastography and Conventional Haemostasis Test

Abstract

It is known that the majority of traumatic brain injury (TBI) patients in Cipto Mangunkusumo Hospital, Jakarta (RSCM) are comprised of moderate TBI. This prospective cohort study was done in RSCM to evaluate the coagulation status profile of 20 patients with moderate TBI using conventional hemostatic test (platelet count, PT, APTT) and blood viscoelasticity using thromboelastography (TEG) from October 2019 – January 2020. From conventional test, coagulopathy were detected in 5% patients, while from the TEG, coagulopathy were detected in 60% patients (55% hypercoagulopathy and 5% hypocoagulopathy). The outcome of the patients were evaluate using length of stay (LOS) which is 7 days (3-27 days) and mortality (no mortality found in this study). From statistical analysis, the conventional test result and TEG test are not significantly correlated ($p>0.999$). Thromboelastography test result are not significantly correlated with LOS ($p=0.243$). From each parameter of TEG (R time, K time, alpha angle, and MA) are not correlated with LOS (Mann Whitney test and Spearman's correlation test). We found that 2 parameters of TEG, R time ($p<0,001$) and alpha angle ($p=0,028$) are significantly correlated with CT scan. In conclusion, hypercoagulopathy is the most coagulation abnormality that occurred in moderate TBI.

Keywords: hypercoagulopathy, hypocoagulopathy, thromboelastography, moderate traumatic brain injury.

Pendahuluan

Trauma merupakan penyebab kematian tertinggi pada usia kurang dari 40 tahun^{1,2} dan cedera kepala memberikan mortalitas akibat cedera sebesar 30%.^{1,3} Kematian umumnya terjadi pada hari pertama pascatrauma.¹ Salah satu faktor yang berhubungan dengan mortalitas pada cedera kepala adalah koagulopati. Kondisi terkait koagulopati adalah kehilangan darah, konsumsi faktor koagulasi, dilusi faktor koagulasi dan trombosit akibat resusitasi cairan serta aktivasi protein C.⁴⁻⁸

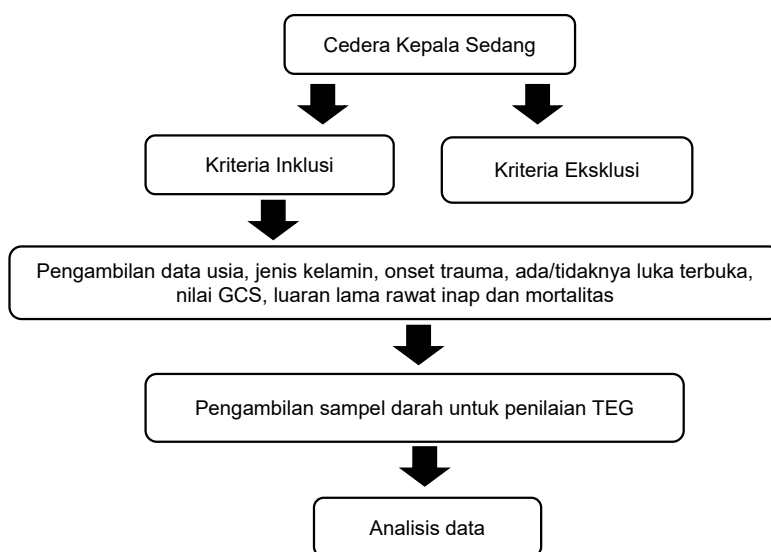
Insidens koagulopati pada cedera kepala bervariasi karena belum ada definisi koagulopati yang baku dan sering berganti dari waktu ke waktu. Insidens koagulopati pada cedera kepala adalah 30%, sedangkan pada cedera kepala berat insidensnya 60%.⁹

Pasien cedera kepala yang paling banyak di Instalasi Gawat Darurat (IGD) Rumah Sakit Umum Pusat Nasional dr. Cipto Mangunkusumo (RSUPNKM) adalah pasien cedera kepala sedang (CKS). Oleh karena itu pada studi ini akan dinilai

profil status koagulasi dan luarannya dari pasien CKS di IGD RSCM.

Metode

Penelitian kohort prospektif ini dilakukan pada bulan Oktober 2019 – Januari 2020 dan dipilih 20 subjek dengan cara *convenience sampling*. Kriteria inklusi adalah pasien CKS di IGD RSCM dan bersedia mengikuti penelitian dengan menandatangani lembar persetujuan. Kriteria eksklusi adalah pasien dengan komorbid kelainan hemostasis dan patologi lesi selain akibat trauma, riwayat konsumsi obat antikoagulan, antiplatelet atau obat lainnya yang dapat mengganggu hemostasis. Pengambilan data seperti pada alur penelitian (Gambar 1). Data yang diambil adalah hasil pemeriksaan konvensional (*Prothrombin Time/PT*, *Activated Partial Thromboplastin Time/APTT*, dan trombosit) dan pemeriksaan hemostasis dengan tromboelastografi (TEG). Data diolah dengan program SPSS versi 20.



Gambar 1. Alur Penelitian

Sampel darah diambil dari vena kemudian dimasukkan ke tabung sitrat, selanjutnya diambil 0,3 ml dan dimasukkan ke dalam *cup* pada *cup well* di *working channel* mesin *TEG 5000 Hemostasis Analyzer System*. Di *working channel*, darah disentrifugasi oleh pin hingga terbentuk bekuan darah yang melekat pada pin.

Status koagulasi adalah jika pada pemeriksaan konvensional dinyatakan normal apabila trombosit >150.000, PT dan APTT <1,5x kontrol. Dinyatakan

tidak normal apabila kebalikannya. Pemeriksaan TEG dinyatakan normal apabila *Reaction/R time* 5-10 menit (waktu yang dibutuhkan hingga awal terbentuknya bekuan darah), *Kinetics/K time* 1-3 menit (waktu yang dibutuhkan untuk terjadinya *cross-link* dari fibrin), *alpha angle* 55-78° (menggambarkan kecepatan pembentukan fibrin) dan *Maximal Amplitude (MA)* yang menggambarkan kekuatan bekuan trombosit yang terbentuk 51-69 mm. Status koagulasi tidak normal

adalah hiperkoagulasi apabila *R time* <5 menit, *K time* <1 menit, *alpha angle* >78° dan MA >69 mm atau hipokoagulasi apabila *R time* >10 menit, *K time* >3 menit, *alpha angle* <55° dan MA <51 mm.

Hasil

Data Demografi

Dari 20 pasien yang diteliti, didapatkan distribusi data tidak normal sehingga rerata dinyatakan dalam median (min-maks). Usia berkisar 12-68 tahun dan laki-laki lebih banyak dari perempuan. Median onset trauma adalah 3 jam, terdapat luka terbuka pada 13 pasien dan *Glasgow coma scale* (GCS) 12 pada 15 pasien (Tabel 1).

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik	n (%)
Usia (median/min-maks) – tahun	29,5 (12-68)
Jenis kelamin	
Laki-laki	15 (75)
Perempuan	5 (25)
Onset (median/min- maks) – jam	3 (1–21)
Luka terbuka	
Ada	13 (65)
Tidak ada	7 (35)
GCS	
9	1 (5)
11	4 (20)
12	15 (75)

Status Koagulasi

Dari pemeriksaan hemostasis konvensional didapatkan 1 pasien dengan hasil tidak normal, sedangkan pada pemeriksaan TEG diketahui 12 pasien memiliki hasil tidak normal terdiri atas 11 pasien hiperkoagulasi dan 1 pasien hipokoagulasi. Pada uji Fisher didapatkan nilai $p > 0,999$ yang berarti tidak berbeda bermakna (Tabel 2). Median lama rawat inap pasien adalah 7 (min 3 – maks 27) hari dan tidak ada pasien yang meninggal.

Tabel 2. Koagulasi Berdasarkan Status Konvensional dan TEG

Status Konvensional	Status TEG	
	Normal	Tidak Normal
Normal	8	11
Tidak normal	0	1

Analisis status TEG dengan lama rawat hasilnya tidak berbeda bermakna (Uji Mann-Whitney, $p=0,243$). Median lama rawat pada TEG normal adalah 5,5 (3-11) hari dan pada TEG tidak normal adalah 7 (3–27) hari dan tidak ada parameter TEG yang berbeda bermakna dengan lama rawat pasien (Tabel 3).

Tabel 3. Lama Rawat Berdasarkan Parameter TEG

Parameter TEG	Lama Rawat (Hari) Median (Min-Maks)	Nilai p
Status R Time		
Normal	6 (3–11)	0,267
Tidak Normal	7 (3–37)	
Status K Time		
Normal	7 (3–27)	0,930
Tidak Normal	7 (5-20)	
Status Alpha Angle		
Normal	7 (3–27)	0,294
Tidak Normal	10 (8-19)	
Status MA		
Normal	7 (3–27)	0,967
Tidak Normal	7 (5–10)	

Dari uji korelasi masing-masing parameter TEG tidak didapatkan korelasi dengan lama rawat inap subjek (Tabel 4).

Tabel 4. Uji Korelasi Parameter TEG dengan Lama Rawat Inap Subjek

Uji Variabel	r	Nilai p
<i>R Time</i>	-0,161	0,498
<i>K Time</i>	0,177	0,455
<i>Alpha Angle</i>	-0,314	0,178
MA	-0,180	0,447

Pada 20 pasien CKS dilakukan *CT scan* kepala mengikuti alur protokol pasien cedera kepala di IGD RSCM kemudian dianalisis dengan parameter TEG. Didapatkan dua parameter TEG yang berhubungan dengan gambaran *CT scan*, yaitu *R time* dan *alpha angle*. Pada Tabel 5, *CT scan* tidak normal *R time* memiliki waktu lebih lama sedangkan pada *CT scan* tidak normal nilai *alpha angle* lebih rendah. Gambaran *CT scan* subjek normal pada studi ini adalah tidak ada lesi perdarahan atau iskemik, sedangkan *CT scan* tidak normal adalah gambaran lesi perdarahan atau iskemik.

Tabel 5. Hubungan Parameter TEG dengan Gambaran CT scan Kepala

TEG	CT Scan		Nilai p
	Normal (menit) Median (min-maks)	Tidak Normal (menit) Median (min-maks)	
R Time	3,25 (2,2–4,2)	5,25 (4–16,8)	<0,001
K Time	1,45 (0,9–2,8)	1,8 (1,2–2,8)	0,436
Alpha angle	71,15 (67,2–76,6)	64,6 (19,8–76,7)	0,028
MA	69,95 (63,5–77,8)	66,1 (44,9–69,4)	0,105

Diskusi

Pada pasien cedera kepala, koagulopati merupakan faktor risiko luaran yang buruk. Pasien cedera kepala memiliki risiko *progressive hemorrhage injury* (PHI) dan mekanisme utama PHI adalah hipokoagulasi.^{10,11} Pada pasien cedera kepala yang dilakukan autopsi tahun 1971, sebanyak 90% menunjukkan gambaran kerusakan jaringan akibat iskemia. Sejak saat itu penelitian diarahkan untuk mencari penyebab iskemia.

Efek kompresi akibat hematoma yang terbentuk atau herniasi diduga berperan pada iskemia serebral, namun kondisi hipotensi dan hipoperfusi pada pasien trauma juga memperburuk iskemia. Oleh karena itu tata laksana terkait perfusi, oksigenasi, pemantauan tekanan intrakranial hingga prosedur pembedahan telah dikerjakan secara agresif namun sesuai indikasi untuk meningkatkan luaran subjek walaupun belum optimal. Insidens iskemia akibat trauma masih belum menurun signifikan sejak awal dilaporkan dibandingkan setelah periode penatalaksanaan agresif. Oleh karena itu penelitian terus dilakukan dan diketahui bahwa proses iskemia disebabkan mikrotrombosis di pembuluh darah intrakranial.¹²⁻¹⁴

Mikrotrombosis dipengaruhi oleh hiperkoagulasi sehingga gangguan koagulasi berupa hiperkoagulasi dan hipokoagulasi penting untuk dievaluasi pada pasien cedera kepala. Pada studi ini, dilakukan evaluasi status koagulasi menggunakan pemeriksaan hemostasis konvensional yang mencakup trombositis, PT dan APTT serta pemeriksaan dengan TEG. Pemeriksaan TEG lebih menggambarkan fungsi hemostasis secara menyeluruh, dinamis, dan *real time* dan proses hemostasis dinilai dari terbentuknya fibrin hingga lisisnya bekuan darah. Hal tersebut tampak pada kelainan koagulasi yang dideteksi TEG lebih banyak dan lebih detail dideskripsikan pemeriksaan hemostasis konvensional.

Proporsi hiperkoagulasi yang lebih sering didapatkan pada pasien CKS pada studi ini sesuai

dengan studi Martinez,¹⁵ sementara itu Cohen et al¹⁶ melaporkan bahwa koagulopati pada awal trauma adalah hiperkoagulopati dan bila berlanjut dapat mengalami hipokoagulasi. Meskipun belum jelas alur terjadinya hiperkoagulasi dan hipokoagulasi pada cedera kepala, namun proporsi hiperkoagulasi lebih banyak didapatkan pada studi ini. Hal tersebut mungkin karena onset terjadinya trauma hingga diambil sampel darah identik dengan onset yang didapat pada studi ini, yaitu 3 jam, sedangkan pada studi Cohen et al¹⁶ 1 jam sehingga mendukung terjadinya hiperkoagulasi pada awal trauma.

Dari segi luaran, dapat dilihat perbedaan antara lama rawat subjek dengan hasil TEG yang tidak normal dan normal, namun tidak didapatkan perbedaan bermakna. Hal tersebut mungkin karena jumlah subjek yang digunakan pada *pilot study*. Berdasarkan kesamaan proporsi koagulopati dengan kasus trauma secara umum pada studi lainnya dapat dikatakan bahwa studi ini dapat menjadi acuan untuk dilakukannya studi lanjutan mengenai cedera kepala.

Dari data tambahan terkait *CT scan* kepala didapatkan dua parameter TEG yang berbeda bermakna dengan gambaran *CT scan*, yaitu *R time* dan *alpha angle*. Parameter *R time* menunjukkan waktu yang dibutuhkan untuk pembentukan fibrin yang belum stabil dan bergantung pada faktor koagulasi. *Alpha angle* menunjukkan laju pembentukan fibrin hingga terjadinya proses *cross link* untuk membentuk bekuan stabil dan parameter tersebut menunjukkan fungsi fibrinogen. Meskipun kedua parameter memiliki nilai median normal baik pada subjek dengan *CT scan* normal maupun tidak normal, namun parameter *R time* lebih tinggi dan *alpha angle* lebih rendah memberikan gambaran *CT scan* tidak normal (perdarahan). Hal tersebut sesuai dengan teori bahwa *R time* tinggi dan *alpha angle* rendah menunjukkan hipokoagulasi.¹⁰ Tidak adanya gambaran lesi iskemik pada *CT scan*

kepada kepala karena nilai median onset terjadinya trauma hingga dilakukan *CT scan* kurang dari 24 jam.

Hingga saat ini belum ada acuan baku mengenai nilai batas dari masing-masing parameter TEG pada kasus cedera kepala. Nilai yang ada saat ini merupakan batas yang ditetapkan untuk kasus secara umum sedangkan pada cedera kepala, *tissue factor* (TF) yang dilepaskan jauh lebih banyak dibandingkan jaringan lainnya karena jaringan otak kaya akan TF. *Tissue factor* berperan dengan cara memicu proses koagulasi yang apabila dilepaskan dalam jumlah banyak dapat memicu proses koagulasi yang berlebih pula.¹⁶⁻²⁰ Dengan demikian, dibutuhkan penelitian lebih lanjut untuk menentukan nilai batas masing-masing parameter TEG pada kelainan di intrakranial.

Kesimpulan

Hiperkoagulasi merupakan kelainan tersering pada pasien CKS. Terdapat perbedaan status koagulasi pemeriksaan konvensional dibandingkan TEG. Pemeriksaan TEG dapat menunjukkan gangguan koagulasi lebih menyeluruh dibandingkan hemostasis konvensional.

Ucapan Terima Kasih

Kami mengucapkan banyak terima kasih kepada Departemen Bedah Saraf dan Patologi Klinik, FKUI-RSCM, serta residen bedah saraf FKUI-RSCM dan analis dari PT Transmedic Indonesia (Bapak Sukmawan R. Sinata, SKM dan Ibu Yully T. Basir, SKp)

Daftar Pustaka

- Sillesen M. Coagulation changes following traumatic brain injury and shock. *Dan Med J*. 2014;61:1-15.
- Finkelstein EA, Miller TR. The incidence and economic burden of injuries in the United States. New York: Oxford University Press; 2006
- Faul M, Wald MM, Coronado VG. Traumatic brain injury in the United States: emergency department visits, hospitalizations, and deaths. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention and Control; 2010.
- Tian Y, Salsbery B, Wang M, Yuan HI. Brain derived microparticles induce systemic coagulation in a murine model of traumatic brain injury. *Blood*. 2015;125;2151-9.
- Wafaisade A, Wutzler S, Lefering RI. Drivers of acute coagulopathy after severe trauma: a multivariate analysis of 1987 patients *Emergency. Medical Journal*. 2010;27:934-9.
- Maani CV, DeSocio PA, Holcomb JB. Coagulopathy in trauma patients: what are the main influence factors? *Curr Opin Anaesthesiol*. 2009;22:255-60.
- Cohen MJ, Call M, Nelson M. Critical role of activated protein C in early coagulopathy and later organ failure, infection and death in trauma patients. *Ann Surg* . 2012;255:379-85.
- Cohen MJ, Kutcher M, Redick B. Clinical and mechanistic drivers of acute traumatic coagulopathy. *The J Trauma Acute Care Surg* . 2013;75:40-7.
- Harhangi B, Maas A, Kompanje E. Coagulation disorders after traumatic brain injury – a review. *Acta Neurochirurgica*. 2008;150:165-75.
- Rao A, Lin A, Hiliard C, Fu R. The utility of thromboelastography for predicting the risk of progression of intracranial hemorrhage in traumatic brain injury patients. *Clinical Neurosurgery*. 2017;64:182-7.
- Liu J, Tian H. Relationship between trauma induced coagulopathy and progressive hemorrhage injury in patients with traumatic brain injury. *Chin J Traumatol*. 2016;19:172-5.
- Stein S, Graham D, Chen X, Smith D. Association between intravascular microthrombosis and cerebral ischemia in traumatic brain injury. *Neurosurgery*. 2004;54:687-91.
- Stein SC, Chen XH, Sinson GP, Smith DH. Intravascular coagulation: a major secondary insult in nonfatal traumatic brain injury. *J Neurosurg*. 2002;97:1373-7.
- Xiong Y. Targeting microthrombosis and neuroinflammation with vepoloxamer for therapeutic neuroprotection after traumatic brain injury. *Neural Regen Res*. 2018;13:413-3.
- Martinez J, Petrone P, Axelrad A, Marini C. Comparison between thromboelastography and conventional coagulation test: should we abandon conventional coagulation tests in polytrauma patients. *Cir Esp*. 2018;96:443-9.
- Cohen MJ, Brohi K, Ganter MT, Manley GT. Early coagulopathy after traumatic brain injury: the role of hypoperfusion and the protein C pathway. *J Trauma*. 2007;63:1254-61.
- Fareed J. Physiology of hemostasis in anticoagulation and hemostasis in neurosurgery. *Swiss: Springer*; 2016.p.3-16.
- Esmon CT. The interactions between inflammation and coagulation. *Br J Haematol*. 2005;131:417-30.
- Morel N, Morel P, Petit L, Hugel B. Generation of procoagulant microparticles in cerebrospinal fluid and peripheral blood after traumatic brain injury. *J Trauma*. 2008;64:698-704.
- Morel N, Morel O, Delabranche X, Jesel L. Microparticles during sepsis and trauma. A link between inflammation and thrombotic processes. *nn Fr Anesth Reanim*2006;25:955-66.