

Korelasi antara Nilai S100-Beta Pre dan Post Kraniotomi Evakuasi Perdarahan Intracerebral Spontan dengan Luaran

Achmad Adam, Bilzardy Ferry, Dhira Atman

Departemen Bedah Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin, Bandung

Abstrak

Latar Belakang dan Tujuan: Perdarahan intracerebral/*Intracerebral hemorrhage* (ICH) spontan ialah penyakit luaran bervariasi yang cenderung fatal dan berbiaya tinggi. S100B ialah enzim yang dapat dinilai pada serum darah saat sel otak cedera dengan biaya lebih rendah dibanding CT-Scan kepala. Penelitian ini mencari korelasi S100B dengan luaran ICH spontan. Prediksi dini luaran buruk pada masa perawatan postoperatif akan mempermudah tenaga medis dan keluarga memutuskan terapi lebih lanjut.

Subjek dan Metode: Penelitian *cross sectional* ini mencari korelasi dengan pengumpulan data prospektif *consecutive sampling* pada 40 pasien ICH spontan yang dilakukan kraniotomi evakuasi di bagian bedah saraf RSUP Hasan Sadikin Bandung periode Januari–Juli 2016.

Hasil: Pasien ICH spontan menunjukkan korelasi positif signifikan S100B preoperatif dan postoperatif dengan mortalitas. Risiko relatif ICH spontan dengan S100B preoperatif $>0,220$ ug/L berpeluang meninggal 3,157 kali lebih besar dan S100B postoperatif $>0,225$ ug/L berpeluang meninggal 5,405 kali. Ada korelasi negatif signifikan antara S100B preoperatif dan postoperatif dengan *Glasgow Outcome Score* (GOS). Ada korelasi positif signifikan antara S100B preoperatif dan postoperatif dengan volume ICH. Tidak ada perbedaan signifikan antara nilai S100B preoperatif dan postoperatif.

Simpulan: Nilai serum S100B pre dan post kraniotomi evakuasi ICH spontan berkorelasi dengan luaran mortalitas dan GOS. Nilai S100B postoperatif $>0,225$ ug/L dapat membantu memutuskan terapi lanjut post kraniotomi.

Kata kunci: GOS, ICH spontan, kraniotomi evakuasi, mortalitas, S100B postoperatif, S100B preoperatif, volume ICH.

JNI 2017;6(1): 8–14

The Correlation between S-100 Beta Level at Pre and Post Craniotomy Evacuation Spontaneous Intracerebral Hemorrhage with Outcome

Abstract

Background and Objective: Spontaneous intracerebral hemorrhage (ICH) is a disease with diverse outcome which tends to be fatal and costly. S100B is a measurable enzyme from the blood serum when astrocytes are damaged. S100B has less cost compared with head CT-Scan. This study used S100B to predict spontaneous ICH outcome. Early post operative prediction of poor outcome would help in deciding further therapy.

Subject and Method: This is a cross sectional study to find a correlation between variables by collecting prospective data with consecutive sampling of 40 inpatient spontaneous ICH subjects and performed craniotomy evacuation at Hasan Sadikin hospital neurosurgery department during January-July 2016 period.

Result: Spontaneous ICH patients demonstrated significant positive correlation between preoperative and postoperative S100B levels with mortality. Relative risk of spontaneous ICH with >0.220 ug/L preoperative S100B level had 3.157 higher death risk and >0.225 ug/L postoperative S100B level had 5.405 higher death risk. There was significant negative correlation between preoperative and postoperative S100B levels with ICH volume. There was no significant difference between preoperative and postoperative S100B levels.

Conclusion: S100B serum levels of pre and post craniotomy evacuation of spontaneous ICH patients had correlations between mortality and GOS outcome. Postoperative S100B level >0.225 can deciding further therapy.

Key words: craniotomy evacuation, GOS, ICH volume, mortality, S100B postoperative, S100B preoperative, spontaneous ICH

JNI 2017;6(1): 8–14

I. Pendahuluan

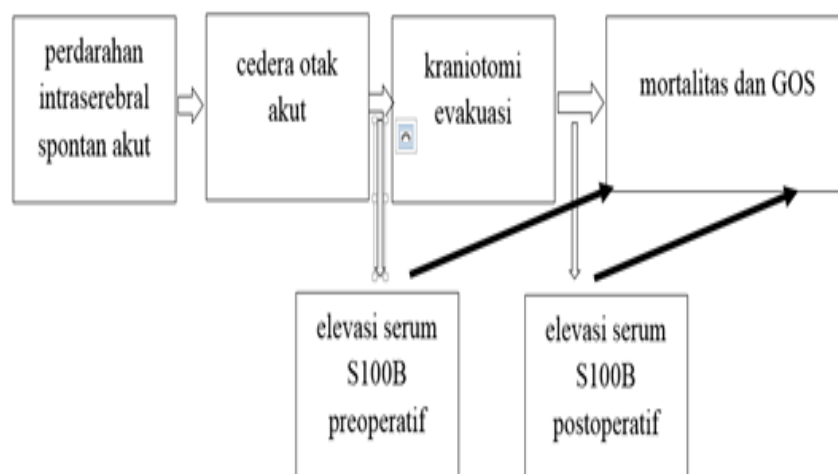
Perdarahan intraserebral (*Intracerebral hemorrhage/ICH*) merupakan penyakit dengan luaran bervariasi, tetapi cenderung fatal dan menghabiskan biaya tidak sedikit dalam perawatannya.¹ Klinisi bedah saraf cukup sulit dalam memprediksikan hasil luaran penyakit tersebut. S100B ialah enzim yang dapat dinilai pada serum darah saat astrosit sel otak mengalami kerusakan dengan biaya lebih rendah dibandingkan CT-Scan kepala. Cedera otak traumatik (TBI), *Subarachnoid bleeding* (SAB) spontan, postoperatif pada meningioma meningkatkan nilai serum S100B.²⁻⁶

Peningkatan ekspresi S100B terlihat pada cedera otak akut setelah ICH pada tikus.⁴ Nilai S100B yang tinggi dilaporkan berhubungan jumlah volume bekuan darah pada perdarahan akut basal ganglia.⁷ Penelitian lain menunjukkan korelasi signifikan positif antara plasma S100B dengan volume ICH.⁸ Cedera otak akut post perdarahan intraserebral spontan memperlihatkan peningkatan ekspresi S100B.⁴ Sekresi S100B merupakan proses awal saat respon glial pada cedera metabolik (deprivasi oksigen, serum dan glukosa), dengan hubungan antara kondisi stres (trauma otak, disrupsi sawar darah otak, iskemia) dan tingkat serum S100B.⁹ Berdasarkan pustaka di atas, dilakukan penelitian pemeriksaan penunjang S100B untuk

menentukan prognosis pasien post perdarahan intraserebral spontan akut yang dilakukan kraniotomi evakuasi, apakah pasien tersebut cenderung lebih baik ataukah buruk kondisinya di masa depan. Bila prediksi pasien buruk dapat diketahui lebih awal, maka akan mempermudah keluarga dalam menerima kondisi pasien dengan harapan mengurangi waktu perawatan di rumah sakit.

II. Subjek dan Metode

Subjek penelitian adalah semua penderita ICH yang memerlukan operasi kraniotomi evakuasi, sesuai kriteria inklusi dan eksklusi, dilakukan pemeriksaan kadar serum S100B preoperasi dan masuk di unit gawat darurat di RSHS yang kemudian dirawat di SMF Departemen Bedah Saraf Rumah Sakit Hasan Sadikin/ Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran dan dilakukan pemeriksaan kedua S100B pasca operasi. Kriteria inklusinya pria dan wanita, usia 18–80 tahun, dan operasi dilakukan dalam 24 jam. Kriteria eksklusinya adalah anamnesis dan pemeriksaan fisik yang tidak mengarah ke kasus-kasus trauma, neurodegeneratif kronis, amiotropik lateral sclerosis, multipel sclerosis, melanoma maligna, ensefalopati hepatikum, gangguan bipolar, *celiac disease*, setelah latihan fisik yang berlebihan, program detoksifikasi alkohol. Desain penelitian *cross sectional* dengan metode pengumpulan data prospektif *consecutive*



Gambar 1. Diagram Konsep Korelasi yang dihipotesiskan

sampling. Besar sampel minimal berdasarkan formula uji hipotesis dua proporsi sebesar minimal 18 orang. Analisis dan pengolahan data menggunakan program SPSS for windows versi 21.0. Tes analisis yang dipakai adalah Spearman Correlation, Pearson's R, ROC (*Receiver Operating Curve*), Chi-square, dan Wilcoxon. Penelitian dilakukan setelah memperoleh *ethical clearance* dari komite etik Rumah Sakit Hasan Sadikin.

III. Hasil

Penelitian telah dilakukan di SMF/Departemen Bedah Saraf Rumah Sakit Hasan Sadikin/Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran pada bulan Januari hingga Juli 2016 dengan diperoleh 40 sampel. Karakteristik pasien dapat dilihat pada tabel 1 dan 2. Dari tabel 3 didapatkan korelasi signifikan positif antara S100B preoperatif

Tabel 1. Karakteristik pasien berdasar umur, volume ICH, S100B preoperatif dan Postoperatif

	umur (th) n=40	volume ICH (cc) n=40	S100B preop (ug/L) n=40	S100B postop (ug/L) n=40	S100B kontrol (ug/L) n=5
Mean	55	31,37	0,30	0,33	0,06
Standar deviasi	9,36	9,05	0,46	0,61	0,01
Nilai minimum	42	10	0,00	0,00	0,05
Nilai maksimum	78	55	3,00	3,30	0,07

Tabel 2. Tabel karakteristik pasien berdasar jenis kelamin, lokasi ICH, mortalitas, GOS, dan komplikasi intraoperatif

Variabel	frekuensi (persentase) n=40
Jenis kelamin	
pria	16 (40%)
wanita	24 (60%)
Lokasi ICH	
lobar	23 (57,5%)
dalam	14 (35%)
infratentorial	3 (7,5%)
Mortalitas	
hidup	30 (75%)
meninggal	10 (25%)
GOS	
(5) disabilitas ringan	26 (65%)
(4) disabilitas sedang	2 (5%)
(3) fsabilitas berat	2 (5%)
(2) vegetatif persisten	0 (0%)
(1) meninggal	10 (25%)
Komplikasi intraoperatif	
ada	0 (0%)
tidak ada	100 (100%)

dengan mortalitas. Diperoleh titik potong 0,220 ug/L melalui kurva ROC. Pada tabel 4 diperoleh *relative risk* dimana pasien ICH dengan nilai S100B preoperatif lebih dari 0,220 ug/L memiliki peluang untuk meninggal 3,157 kali lebih besar. Dari tabel 3 didapatkan korelasi signifikan positif antara S100B postoperatif dengan mortalitas. Diperoleh titik potong 0,225 ug/L melalui kurva ROC. Pada tabel 4 diperoleh *relative risk* dimana pasien ICH dengan nilai S100B postoperatif lebih dari 0,225 ug/L memiliki peluang untuk meninggal 5,405 kali lebih besar. Dari tabel 5 didapatkan korelasi signifikan negatif antara S100B preoperatif dengan GOS dan korelasi signifikan negatif antara S100B postoperatif dengan GOS. Dari tabel 6 didapatkan korelasi signifikan positif antara S100B preoperatif dengan volume ICH dan korelasi signifikan positif antara S100B postoperatif dengan volume ICH. Dari tabel 7 didapatkan tidak ada perbedaan signifikan antara nilai S100B preoperatif dan postoperatif pada pasien ICH.

IV. Pembahasan

Nilai Kontrol S100B

Untuk validitas reagen S100B diperoleh lima nilai

Tabel 3. Tabel Hasil tes Non Parametrik S100B Pre dan S100B Post terhadap Mortalitas

Variabel yang dibandingkan	nilai Spearman Correlation	nilai p Spearman Correlation	titik potong*
S100Bpre pada mortalitas	0,390	0,013 (p<0,05)	0,220 ug/L
S100Bpost pada mortalitas	0,463	0,003 (p<0,05)	0,225ug/L

Titik potong diperoleh menghitung ROC dengan titik temu sensitivitas serta spesifisitas*

Tabel 4. Tabel hasil tes x2 dan Relative Risk Titik Potong S100B Pre dan Post terhadap Mortalitas

Variabel yang dibandingkan	total n	m o r t a l i t a s (meninggal)	p value of x2	relative risk
S100B preoperatif				
>0,220 ug/L	17	7 (41,2%)	0,042*	3,157
<0,220 ug/L	23	3 (13,1%)		
S100Bpostoperatif				
>0,220 ug/L	17	8 (47,1%)	0,006*	5,405
<0,220 ug/L	23	2 (8,6%)		

signifikan secara statistik (p<0,05)*

Tabel 5. Tabel Hasil Tes Non Parametrik S100B Pre dan S100B Post terhadap GOS

Variabel dibandingkan	yang	nilai tes non parametrik Spearman Correlation	p value Spearman Correlation
S100Bpre pada GOS	-	0,327	0,040 (p<0,05)
S100Bpost pada GOS	-	0,410	0,009 (p<0,05)

Tabel 6. Tabel hasil tes korelasi Pearson`s R S100B pre dan S100B post terhadap volume ICH

Variabel dibandingkan	yang	nilai tes korelasi Pearson`s R	p value Pearson`s R
S100Bpre pada volume ICH	0,440		0,004 (p<0,05)
S100Bpost pada volume ICH	0,452		0,003 (p<0,05)

Tabel 7. Tabel Hasil Tes Non Parametrik Wilcoxon S100B Pre dan S100B Post Operasi

Variabel	mean	SD	nilai p tes Wilcoxon
S100B pre	0,3049	0,46011	
S100B post	0,3330	0,61146	
S100B pre terhadap S100B post			0,062 (p>0.05)

kontrol rata-rata S100B 0,0608 dengan nilai terendah 0,05 dan tertinggi 0,07. Ini sesuai dengan penelitian sebelumnya nilai normal S100B pada plasma serum berkisar antara 0,02–0,15 ug/L berdasar metode immunoluminometrik analitik.

Korelasi antara S100B Preoperasi dan Postoperasi pada Mortalitas

Penelitian kami menunjukkan ada korelasi signifikan positif antara S100B preoperatif dan postoperatif dengan mortalitas. Pasien ICH spontan bernilai S100B preoperatif lebih dari 0,220 ug/L memiliki peluang meninggal 3,157 kali lebih besar dan nilai S100B postoperatif lebih dari 0,225 ug/L memiliki peluang untuk meninggal 5,405 kali lebih besar. Saat penelitian ini dilakukan, kami tidak menemukan penelitian analitik mortalitas dengan S100B pada ICH spontan. Tetapi ada beberapa penelitian luaran mortalitas pada pasien trauma. Satu penelitian menemukan bahwa S100B memiliki korelasi positif untuk luaran mortalitas pada pasien cedera kepala dengan nilai rata-rata S100B luaran perbaikan 0,77+0,4 ug/L dan luaran kematian batang otak 1,53+0,73 ug/L.¹¹ Ada dua penelitian yang memperlihatkan asosiasi signifikan antara konsentrasi serum S100B terhadap mortalitas pada pasien cedera kepala berat.^{12,13} Sementara hasil penelitian kami memperlihatkan nilai S100B rata-rata luaran perbaikan preoperatif 0,20±0,13 ug/L dan postoperatif 0,24+0,43 ug/L dan luaran kematian preoperatif 0,60+0,85 ug/L dan postoperatif 0,61+0,95 ug/L. Hasil ini lebih rendah reratanya dibanding penelitian lainnya¹¹ diperkirakan karena kondisi ICH spontan kerusakan sel-sel otaknya lebih sedikit dibanding pasien TBI. Pada hasil penelitian kami, adanya peningkatan resiko relatif S100B preoperatif 3,157 kali dibanding S100B postoperatif 5,405 kali diperkirakan karena perdarahan ulang (*rebleeding*) yang cenderung terjadi pada masa perawatan kasus-kasus postoperasi pada ICH spontan.

Korelasi antara S100B Preoperasi dan Postoperasi pada GOS

Didapatkan korelasi negatif signifikan antara S100B preoperatif dan postoperatif dengan GOS sehingga diperoleh kesimpulan semakin tinggi serum S100B, semakin rendah nilai skor GOS

dimana luarannya semakin buruk. Kami belum menemukan penelitian mengenai luaran GOS dengan S100B pada ICH spontan, tetapi pada pasien TBI dan meningioma telah diteliti. Tiga penelitian cedera kepala berat memperlihatkan asosiasi yang signifikan antara konsentrasi serum S100B serial terhadap GOS <3.^{14,15,16} Satu penelitian, ditemukan bahwa nilai S100B postoperasi lebih dari 0,4 ug/L merupakan prediktor signifikan penurunan kondisi postop (resiko relatif 11,0; p<0,002) dan perburukan luaran 6 bulan (resiko relatif 9,0; p<0,0001) pada pasien post operasi meningioma.⁶

Korelasi antara S100B Preoperasi dan Postoperasi pada Volume ICH

Hasil penelitian memperlihatkan ada korelasi signifikan yang positif antara S100B preoperatif dan postoperatif dengan volume ICH. Ini sesuai dengan beberapa penelitian yang sudah ada di dunia. Satu grup penelitian melaporkan serum S100B pada ICH akut merefleksikan volume perdarahan secara signifikan.¹⁷ Satu penelitian ditemukan pada pasien ICH menunjukkan korelasi positif yang signifikan (r=0,45; p=<0,001) antara plasma S100B dengan volume ICH.⁸ Penelitian lain melaporkan korelasi signifikan antara S100B plasma (r=0,380; p=0,019; *cutoff value* 173,8 pg/ml) dan LCS (r=0,468; p=0,003; *cutoff value* 164,1 ng/ml) dengan volume perdarahan.⁷

Korelasi antara S100B Preoperasi dengan S100B Postoperasi

Penelitian ini menemukan tidak ada perbedaan signifikan antara nilai S100B preoperatif dan postoperatif pada pasien ICH spontan. Pada penelitian lain dimana pasien meningioma dilakukan kraniotomi, ada peningkatan signifikan konsentrasi S100B postoperatif yang tinggi dibandingkan preoperatif akibat pelepasan fisiologis karena prosedur bedah invasif.¹⁸

Perbedaan ini, menurut perkiraan pertama kami dikarenakan tidak ada komplikasi operasi pada subjek penelitian kami sesuai dengan dimasukkannya komplikasi operasi sebagai variabel perancu. Perkiraan kedua, disebabkan oleh tindakan teknik operasi yang berpusat pada evakuasi hematoma tidak banyak merusak astrosit

maupun sel-sel glia. Tetapi, kelemahan alasan ini adalah kami tidak melakukan penilaian objektif perusakan sel otak saat pelaksanaan operasi.

Keterbatasan Penelitian

Keterbatasan penelitian ini adalah penilaian luaran mortalitas tidak mencakup mortalitas sesudah pasien dipulangkan dari RS, sementara nilai GOS yang didapat hanya GOS sewaktu pemulangan pasien dan tidak ada penilaian lanjutan GOS setelah 6 bulan maupun 12 bulan. Sebaiknya dilakukan *follow up* lanjutan. Lebih baik dilakukan penelitian lanjutan pada beberapa rumah sakit untuk meningkatkan validitas hasil penelitian

V. Simpulan

Nilai serum S100B pre dan post kraniotomi evakuasi perdarahan intracerebral (ICH) spontan memiliki korelasi dengan hasil luaran klinis mortalitas dan GOS.

Saran

Nilai S100B pada penderita ICH spontan dapat menjadi bahan pertimbangan untuk memutuskan tindakan terapi selanjutnya pada keluarga. Nilai S100B postoperatif lebih dari 0,225 ug/L dapat menjadi titik potong prediktif untuk peningkatan kecenderungan luaran meninggal 5,405 kali pada pasien operatif ICH spontan. Perlu penelitian lanjutan lebih dalam dan lebih banyak rumah sakit terhadap peran S100B terhadap luaran penderita ICH spontan.

Daftar Pustaka

1. Liebskind DS. Intracranial hemorrhage overview. Emedicine.medscape.com. 2014 [diperbaharui 4 December 2014; diunduh 30 Agustus 2015]. Tersedia dari: <http://emedicine.medscape.com/article/1163977-overview#showall>.
2. Boussard CN, Lundin A, Karlstedt D, Edman G, Bartfai A, Borg J. S100 and cognitive impairment after mild traumatic brain injury. *J Rehabil Med*. 2005;37:53–57.
3. Egea-guerrero JJ, Murillo-Cabezaz F, Gordillo-Escobar E, Rodriguez-rodriguez A, Enamorado-Enamorado J, Revuelto-Rey J, et al. S100B protein may detect brain death development after severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2013; 30:1762–69
4. Tanaka Y, Marumo T, Shibuta H, Omura T, Yoshida S. Serum S100B. Brain edema, and hematoma formation in a rat model of collagenase-induced hemorrhagic stroke. *BrainResBull*. 2009Maret 16;78(4-5):158–63.
5. Schumacher U, McArthur DL, Kastner S, Boker DK. S-100B and NSE: markers of initial impact of subarachnoid haemorrhage and their relation to vasospasm and outcome. *J Clin Neurosci*. 2006;13:834–840.
6. Stranjalis, Korfiatis S, Psachoulia C, Boviatis E, Kouyialis A, Protopappa D, et al. Serum S-100B as an indicator of early postoperative deterioration after meningioma surgery. *American Association for Clinical Chemistry* 2005; 51:202–7.
7. Huang M, Dong XQ, Hu YY, Yu WH, Zu-Yong Zhang ZY. High S100B levels in cerebrospinal fluid and peripheral blood of patients with acute basal ganglial hemorrhage. *World J Emerg Med*. 2010; 1(1): 22–31.
8. Delgado P, Alvarez J, Santamarina E, Molina CA, Quintana M, Rosell A, Montaner. Plasma S100B level after acute spontaneous intracerebral hemorrhage. *J Stroke*. 2006 Nov; 37(11):2837-9.
9. Scaccianoce S, Del Bianco P, Pannitteri G, Passarelli F. Relationship between stress and circulating levels of S100B protein. *Brain Res*. 2004;1004:208–11
10. Abdesselam OB, Vally J, Adem C, Foglietti MJ, Beaudeau JL. Reference values for serum S-100B protein depend on the race of individual. *Clin Chem* 2003; 49:836–7.
11. Shakeri M, Mahdkhah A, Panahi F. S100B

- protein as a post-traumatic biomarker for prediction of brain death in association with patient outcomes. *Archives of Trauma Research*. 2013 August; 2:76-80.
12. Raabe A, Grolms C, Keller M, Dohnert J, Sorge O, Seifert V. Serum S100B protein in severe head injury. *Neurosurgery* 1999; 45: 477–83.
 13. Baker AJ, Rhind SG, Morrison LJ, Black S, Cmako NT, Shek PN, et al. Resuscitation with hypertonic saline-dextran reduces serum biomarker levels and correlates with outcome in severe traumatic brain injury patients. *J Neurotrauma* 2009; 26: 1227–40.
 14. McKeating EG, Andrews PJ, Mascia L. Relationship of neuron specific enolase and protein S100 concentrations in systemic and jugular venous serum to injury severity and outcome after traumatic brain injury. *Acta Neurochir (Wien)* 1998; 71 (suppl.):83A.
 15. Hayakata T, Shiozaki T, Tasaki O, Ikegawa H, Inoue Y, Toshiyuki F, et al. Changes in CSF S100B and cytokine concentrations in early phase severe traumatic brain injury. *Shock* 2004; 22:102–7.
 16. Nylen K, Ost M, Csajbok LZ, Nilsson I, Hall C, Blennow K, et al. Serum levels of S100B, S100A1B and S100BB are all related to outcome after severe traumatic brain injury. *Acta Neurochir (Wien)* 2008; 150:221–7.
 17. Liao Q, Liang D, Wang W, Lin N. Association of serum protein S100B in intracerebral hemorrhage patients with nerve function lesion. *Acta Academia Medicinae Militaris Tertiariae* 2005; 14:14–5.
 18. Syeda T, Hashim AS, Rizvi HA, Hadi SM. Serum S100B in patients with brain tumours undergoing craniotomy. *Journal of The College of Physicians and Surgeons Pakistan* 2013; 23 (2):112–15.