

Molecular Biomarkers in Traumatic Brain Injury: Diagnostic, Prognostic, and Therapeutic Perspective

Febi Jian Setiasari^{1*}, Shaffani Mahasuary Putri¹, Baiq Sagitta Puspasari¹, Muhammad Fadani Ilham¹

¹Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram, Kota Mataram, Provinsi Nusa Tenggara Barat, Indonesia;

Article History

Received : September 15th, 2025

Revised : September 23th, 2025

Accepted : September 30th, 2025

*Corresponding Author: **Febi Jian Setiasari**, Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram, Kota Mataram, Provinsi Nusa Tenggara Barat, Indonesia; Email: febi.jians@gmail.com

Abstract: Traumatic Brain Injury (TBI) remains a major global health problem due to its high morbidity and mortality rates. TBI can lead to cognitive and emotional impairments, and even increase the risk of neurodegenerative diseases such as Alzheimer's and Parkinson's. This review was compiled by searching literature discussing the role of molecular biomarkers in TBI, both from diagnostic and prognostic perspectives, as well as their therapeutic potential. The article search was conducted via PubMed, ScienceDirect, and Google Scholar using relevant keywords. The findings showed that with the increasing number of TBI cases, the limitations of CT scans and the Glasgow Coma Scale (GCS) in assessing subtle brain damage have spurred interest in molecular biomarkers. Biomarkers such as GFAP, S100B, tau protein, UCH-L1, and NF-L have been shown to detect biological changes not visible on routine imaging. GFAP emerges as the most promising candidate due to its high sensitivity and specificity in assessing injury severity. Thus, molecular biomarkers have the potential to improve diagnostic accuracy, predict prognosis, and support more effective rehabilitation strategies. The conclusion is that TBI is a global health problem with serious long-term impacts. Molecular biomarkers offer a great opportunity to complement conventional diagnostic methods. Although challenges remain in validation, standardization, and clinical application, further research can pave the way for the use of biomarkers as diagnostic and prognostic tools, as well as a basis for more personalized therapy in TBI patients.

Keywords: Biomarkers, molecular, traumatic brain injury.

Pendahuluan

Traumatic Brain Injury (TBI) atau cedera otak traumatik merupakan cedera pada kepala akibat benturan atau penetrasi, sehingga menyebabkan gangguan fungsi otak. Definisi terkini menggambarkan TBI sebagai perubahan dalam fungsi otak atau terdapat bukti patologis pada jaringan otak akibat paparan kekuatan eksternal (Brazinova *et al.*, 2021). Cedera ini dapat menyebabkan perubahan fungsi kognitif dan perhatian, serta berkontribusi terhadap gangguan psikologis seperti kecemasan, agresivitas, depresi, dan perubahan kepribadian. Selain itu, TBI juga diduga meningkatkan risiko perkembangan penyakit neurodegeneratif, termasuk Parkinson dan Alzheimer (Ghaith *et al.*, 2022).

TBI merupakan masalah kesehatan global yang signifikan, dengan angka kejadian di Selandia Baru dan Amerika Utara berkisar antara 811–979 kasus per 100.000 penduduk per tahun, sementara tingkat rawat inap terkait TBI di Uni Eropa mencapai 287,2 per 100.000 penduduk (Maas *et al.*, 2022). Mortalitas pada pasien TBI dengan kerusakan meningeal mencapai 70–80% (Butkova *et al.*, 2024). Di Amerika Serikat, TBI terjadi setiap 15 detik dengan sekitar 1,7 juta kasus per tahun, menyebabkan 50.000 kematian dan lebih dari 80.000 kasus kecacatan permanen (Akhyar, Rosyidi, & Priyanto, 2023).

Data epidemiologi di Indonesia masih terbatas, tren kasus TBI terus meningkat setiap tahun. Berdasarkan Riskesdas 2018, prevalensi cedera kepala mencapai 11,9%, dengan TBI sebagai kasus tertinggi ketiga. Prevalensi TBI

juga meningkat dari 7,5% pada 2007 menjadi 8,2% pada 2013 (Akhyar, Rosyidi, & Priyanto, 2023). Kondisi TBI mencakup proses patologi kompleks yang terdiri atas cedera primer, yang terjadi segera setelah trauma, serta cedera sekunder yang melibatkan reaksi molekuler dan seluler berkepanjangan. Proses ini dapat menyebabkan kerusakan neuron dan astrosit, gangguan aksonal, serta peradangan (Ghaith *et al.*, 2022). Kompleksitas ini membuat sulit menilai secara akurat tingkat cedera maupun memprediksi hasil klinis. Karena bersifat progresif, diagnosis dan prognosis berbasis biomarker harus dipahami dalam konteks perubahan patologi dinamis (Dadas *et al.*, 2018)

Tingginya angka kesakitan dan kematian akibat TBI sebagian besar disebabkan oleh keterbatasan metode diagnosis dan klasifikasi yang belum mampu menggambarkan variasi cedera secara menyeluruh. Saat ini, diagnosis masih bergantung pada pemeriksaan neurologis seperti *Glasgow Coma Scale* (GCS) dan pencitraan otak menggunakan CT scan (Krausz *et al.*, 2021). Namun, teknik pencitraan memiliki keterbatasan dalam mendeteksi perubahan struktural kecil, terutama pada TBI ringan yang sering asimtomatik, sehingga banyak kasus tidak terdiagnosis atau terlambat dikenali (Ghaith *et al.*, 2022).

Biomarker molekuler seperti GFAP, tau protein, dan penanda inflamasi menunjukkan potensi besar dalam diagnosis dini, klasifikasi derajat keparahan, prognosis, serta strategi rehabilitasi (Gutierrez *et al.*, 2021). Biomarker dapat menjelaskan perubahan seluler, biokimia, dan molekuler pascatrauma, serta mendeteksi mikrolesi yang tidak teridentifikasi melalui pencitraan konvensional (Slavoaca *et al.*, 2021). Pemahaman terkait mekanisme biologis yang terlibat diharapkan dapat meningkatkan akurasi diagnosis, menunjang strategi penatalaksanaan yang lebih efisien, dan meminimalisir risiko disabilitas jangka panjang (Gutierrez *et al.*, 2021). Hingga saat ini belum ada biomarker yang sepenuhnya spesifik maupun ideal untuk TBI (Stępniewska *et al.*, 2024). Namun, dibandingkan biomarker lain, GFAP memiliki keunggulan prognostik yang lebih baik, spesifik, dan konsisten (Juwita *et al.*, 2024). Studi lanjutan mengenai biomarker diharapkan dapat membantu pengembangan terapi yang lebih spesifik dan individual.

Bahan dan Metode

Tinjauan pustaka ini disusun menggunakan metode *literature review*. Data pendukung dan informasi diperoleh dari berbagai sumber, termasuk buku elektronik, jurnal ilmiah, laporan dari instansi terkait, serta artikel dari media daring. Proses analisis dilakukan secara deskriptif, yaitu dengan menyusun, menginterpretasikan, dan menganalisis informasi yang diperoleh sehingga dapat memberikan gambaran yang jelas dan sistematis mengenai topik penelitian.

Pencarian literatur dilakukan melalui beberapa basis data, antara lain PubMed, ScienceDirect, ProQuest, dan Google Scholar, dengan menggunakan kata kunci “*biomarkers*,” “*molecular*,” dan “*traumatic brain injury*.” Literatur yang dipilih mencakup artikel penelitian, tinjauan pustaka, serta laporan ilmiah yang relevan, baik berbahasa Inggris maupun Indonesia, yang membahas peran biomarker molekuler pada cedera otak traumatik (TBI) dari sisi diagnostik, prognostik, maupun potensinya dalam terapi.

Pembahasan

Traumatic Brain Injury

Identifikasi dan klasifikasi TBI sangat penting dilakukan karena hal ini memiliki peran penting dalam menentukan tingkat keparahan cedera, yang berdampak langsung pada penatalaksanaan klinis dan prognosis pasien. Terdapat beberapa penentu yang digunakan dalam klasifikasi TBI. Berdasarkan tingkat keparahannya TBI dapat diklasifikasikan menjadi TBI ringan, sedang, dan berat. Penilaian berdasarkan tingkat keparahannya ini memiliki hasil penilaian yang cenderung subjektif karena bergantung pada pengalaman seorang klinisi. Klasifikasi ini didasari atas penilaian klinis menggunakan *Glasgow Coma Scale* (GCS), durasi hilangnya kesadaran, amnesia pasca trauma (PTA), serta temuan pencitraan otak (Magnusson & Koskinen, 2024)

Penilaian GCS dilakukan dengan menilai tiga respon utama, yaitu respon membuka mata (*eye opening*), respon verbal, dan respons motorik. Masing-masing komponen memiliki rentang skor tersendiri, yaitu respon membuka mata (1–4), respon verbal (1–5), dan respon motorik (1–6), dengan total skor berkisar antara 3 (tidak responsif sama sekali) hingga 15

(kesadaran penuh). Skor GCS digunakan untuk menentukan tingkat keparahan cedera otak: ringan (13–15), sedang (9–12), dan berat (≤ 8) (Mena *et al.*, 2011).

Amnesia pasca-trauma (PTA) adalah kondisi sementara yang terjadi setelah seseorang mengalami cedera otak, di mana ia tidak bisa mengingat kejadian baru dan merasa bingung sampai akhirnya kembali sadar penuh dan bisa mengingat peristiwa dengan normal. Lama waktu seseorang mengalami PTA sering digunakan untuk menentukan seberapa parah cedera otak yang dialami. TBI ringan (PTA = 0–1 hari), TBI sedang (PTA > 1 dan ≤ 7 hari), TBI berat (PTA > 7 hari). Selama mengalami PTA, seseorang bisa mengalami berbagai masalah seperti sulit berkonsentrasi, lupa, mudah mengantuk, bingung, cemas, atau bahkan gelisah dan sulit dikendalikan (Cho & Jang, 2021; Tenovuo *et al.*, 2021).

Hasil temuan pencitraan otak, seperti CT scan atau MRI otak, berperan penting dalam mengevaluasi kondisi otak setelah mengalami TBI. Pemeriksaan ini dapat menunjukkan apakah terdapat kelainan struktural, seperti perdarahan, memar, pembengkakan, atau kerusakan jaringan otak. Selain itu, tingkat keparahan TBI juga dapat dilihat dari seberapa lama seseorang mengalami penurunan atau kehilangan kesadaran. Jika seseorang tidak sadar selama 0–30 menit, biasanya dianggap sebagai cedera ringan. Jika tidak sadar lebih dari 30 menit tetapi kurang dari 24 jam, masuk dalam kategori sedang. Sedangkan jika kehilangan kesadaran berlangsung lebih dari 24 jam, maka cedera tersebut tergolong berat (National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, 2019).

Berdasarkan waktu dan dampaknya, TBI dapat diklasifikasikan menjadi cedera primer dan cedera sekunder. Cedera primer terjadi secara langsung pada saat benturan, yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan otak, perdarahan, atau patahnya tulang tengkorak. Sementara itu, cedera sekunder berkembang setelah cedera awal, biasanya dalam hitungan jam hingga hari, akibat komplikasi seperti peningkatan tekanan dalam rongga kepala (intrakranial), pembengkakan otak, gangguan aliran darah ke otak, atau peradangan (Werner & Engelhard, 2007; Ng & Lee, 2019).

Cedera otak primer terjadi akibat dampak langsung dari trauma pada otak yang terbagi menjadi dua jenis utama, yaitu cedera fokal dan cedera difus. Cedera fokal biasanya disebabkan

oleh benturan langsung, baik pada cedera kepala tertutup maupun penetrasi, yang dapat mengakibatkan fraktur tengkorak, memar pada area benturan (kudeta), serta perdarahan seperti hematoma epidural, subdural, dan intraserebral. Kondisi ini dapat menyebabkan gangguan kognitif, perubahan perilaku, serta kelemahan pada satu sisi tubuh (hemiparesis). Sedangkan, cedera otak difus (Diffuse Axonal Injury/DAI) terjadi akibat gaya percepatan dan perlambatan, yang menyebabkan peregangan dan kerusakan pada serabut saraf (akson) di substansia alba otak, terutama di batang otak dan corpus callosum. Kerusakan ini seringkali disertai dengan pembengkakan otak (edema) dan gangguan aliran darah (iskemia), yang dapat berlangsung selama berbulan-bulan setelah cedera terjadi (Johnson, Stewart & Smith, 2012; Ng & Lee, 2019).

TBI tidak hanya menyebabkan kerusakan awal (cedera primer), tetapi juga memicu serangkaian proses biokimia, seluler, dan fisiologis yang berkembang menjadi cedera sekunder. Cedera sekunder ini dapat berlangsung dari beberapa jam hingga bertahun-tahun setelah trauma. Beberapa mekanisme utama yang berkontribusi dalam proses ini meliputi eksitotoksitas, disfungsi mitokondria, stres oksidatif, peradangan saraf, degenerasi akson, dan kematian sel apoptosis (Xiong, Mahmood & Chopp, 2013; Ng & Lee, 2019).

Mekanisme cedera sekunder pada TBI Eksitotoksitas

Eksitotoksitas terjadi akibat pelepasan berlebihan neurotransmiter eksitatori seperti glutamat dan aspartat setelah cedera otak. Kerusakan sawar darah otak (BBB) dan kematian neuron primer menyebabkan akumulasi glutamat di sinaps, yang diperburuk oleh gangguan fungsi transporter glutamat seperti GLAST (EAAT1) dan GLT-1 (EAAT2). Aktivasi berlebihan reseptor glutamat ionotropik (iGluR) seperti NMDA dan AMPA meningkatkan masuknya ion Ca^{2+} dan Na^{+} , menyebabkan gangguan homeostasis ion di dalam neuron. Akumulasi Ca^{2+} intraseluler memicu aktivasi jalur pensinyalan seperti protein kinase yang bergantung pada Ca^{2+} /kalmodulin, MAPK, dan protein fosfatase, yang berkontribusi pada cedera sel lebih lanjut. Selain itu, kelebihan Ca^{2+} meningkatkan produksi spesies oksigen reaktif (ROS) dan oksida nitrat (NO), memperparah

stres oksidatif dan kematian sel neuron (Chamoun *et al.*, 2010; Ng & Lee, 2019).

Disfungsi mitokondria

Disfungsi mitokondria merupakan ciri khas dari cedera sekunder TBI. Penyerapan Ca^{2+} yang berlebihan ke dalam mitokondria mengganggu rantai transpor elektron, meningkatkan produksi ROS, serta menghambat sintesis ATP. Pembukaan pori transisi permeabilitas mitokondria (mPTP) menyebabkan hilangnya potensial membran mitokondria, pelepasan sitokrom c, dan aktivasi jalur apoptosis (Ng & Lee, 2019).

Stres oksidatif dan peroksidasi lipid

Stres oksidatif terjadi akibat peningkatan produksi ROS setelah TBI, yang dihasilkan dari mitokondria disfungsional, jalur eksitotoksik, dan infiltrasi sel imun. Reaksi ROS dengan protein, DNA, dan lipid membran sel menyebabkan peroksidasi lipid, meningkatkan permeabilitas membran, serta memperburuk disfungsi neuron. Peningkatan radikal bebas ini juga berdampak pada gangguan plastisitas sinaptik dan neuroinflamasi yang berkepanjangan (Hall, Vaishnav & Mustafa, 2010; Ng & Lee, 2019).

Peradangan saraf

Peradangan saraf terjadi akibat aktivasi mikroglia, astrosit, dan infiltrasi leukosit ke jaringan otak yang terluka. Pelepasan sitokin pro-inflamasi seperti IL-1 β , IL-6, dan TNF- α memperburuk disfungsi sawar darah otak dan meningkatkan permeabilitas pembuluh darah, yang berkontribusi pada pembentukan edema dan defisit neurologis. Perekrutan leukosit diperantarai oleh ekspresi molekul adhesi seperti ICAM-1 dan VCAM-1, serta kemokin seperti MCP-1 dan IL-8. Peradangan saraf yang berlanjut dalam jangka panjang dapat menyebabkan degenerasi neuron dan jaringan otak yang persisten (Ng & Lee, 2019; Brandl & Reindl, 2023).

Degenerasi akson

Cedera akson difus (DAI) menyebabkan disorganisasi sitoskeleton akson, gangguan transport aksonal, dan pembentukan bola retraksi yang menandakan degenerasi akson. Proses ini diperburuk oleh peningkatan proteolisis yang dimediasi kalsium serta akumulasi protein transport akson yang menghambat regenerasi

neuron. Kerusakan akson akut dapat berkembang menjadi degenerasi sekunder dalam jangka waktu yang lebih lama, menyebabkan disfungsi materi putih otak (Johnson, Stewart & Smith, 2012; Ng & Lee, 2019).

Bekas luka glial dan hambatan regenerasi akson

Astrosit yang diaktifkan setelah TBI mengalami astrogliosis reaktif dan membentuk bekas luka glial yang menghambat regenerasi akson. Molekul penghambat seperti proteoglikan kondroitin sulfat (CSPGs), tenascin, dan semaforin 3A menciptakan lingkungan yang tidak mendukung pertumbuhan akson. Selain itu, mielin yang rusak melepaskan molekul penghambat seperti Nogo-A, MAG, dan OMgp, yang berikatan dengan reseptor Nogo dan mengaktifkan jalur RhoA GTPase, menghambat regenerasi akson dan memperparah degenerasi neuron (Yiu & He, 2006; Ng & Lee, 2019).

Kematian sel apoptotik

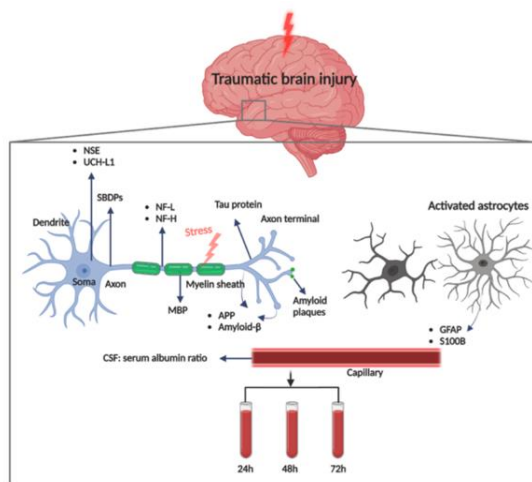
Kematian sel apoptotik terjadi pada neuron dan oligodendrosit dalam waktu lama setelah TBI. Aktivasi caspase dan calpain, serta keterlibatan jalur sinyal seperti ERK, p38 MAPK, dan JAK/STAT, mempercepat apoptosis sel saraf. Studi menunjukkan bahwa kematian sel ini dapat terjadi hingga bertahun-tahun setelah cedera, berkontribusi pada degenerasi otak progresif dan disfungsi neurologis jangka panjang (Raghupathi, 2004; Ng & Lee, 2019).

Berbagai bentuk cedera otak primer dan sekunder seperti eksitotoksitas, disfungsi mitokondria, stres oksidatif, peradangan, dan apoptosis memainkan peran penting dalam memperburuk kerusakan neuron setelah cedera primer. Mekanisme-mekanisme ini tidak hanya menyebabkan disfungsi dan kematian sel saraf, tetapi juga dapat menimbulkan gangguan pada integritas sawar darah-otak (Blood-Brain Barrier/BBB) (Shlosberg *et al.*, 2010).

Disfungsi BBB yang terjadi sebagai akibat dari akumulasi mediator inflamasi, peningkatan stres oksidatif, serta gangguan homeostasis ionik memungkinkan molekul-molekul dari sistem saraf pusat untuk menembus ke dalam sirkulasi darah dan cairan serebrospinal (CSF). Kondisi ini menyebabkan pelepasan berbagai biomarker, seperti protein S100B, NSE, dan GFAP, yang mencerminkan tingkat keparahan dan jenis cedera otak yang terjadi (Mondello *et al.*, 2011).

Biomarker protein

Saat terjadi cedera otak traumatik (TBI), sel-sel otak yang stres, terluka, atau mati seperti neuron dan astrosit akan melepaskan berbagai molekul ke dalam cairan tubuh seperti darah dan cairan otak (CSF). Molekul-molekul ini dikenal sebagai biomarker cedera saraf, yang mencakup protein seperti UCH-L1, NSE, S100B, GFAP, NF-L, dan Tau. Biomarker ini sangat berguna untuk menilai tingkat keparahan cedera otak dan memantau apakah cedera masih berlangsung. Namun, meski bisa menunjukkan bahwa ada kerusakan sel saraf, biomarker ini tidak bisa memberitahu apa penyebab pasti dari kerusakan tersebut. Dengan kata lain, mereka tidak dapat mengidentifikasi jenis atau pola spesifik dari penyakit yang terjadi di otak (Agoston & Helmy, 2023; Behzadi *et al.*, 2024).



Gambar 1. Biomarker Protein Pada Trauma Brain Injury (TBI) (Hossain *et al.*, 2024)

Beberapa biomarker protein mencerminkan kerusakan pada bagian tertentu dari sistem saraf yang ditunjukkan pada Gambar 1. Contohnya, UCH-L1 dan NSE menandakan kerusakan pada badan sel neuron, NF-H, SBDPs, dan protein Tau menunjukkan kerusakan akson, MBP menandakan kerusakan pada mielin, serta GFAP dan S100B menunjukkan kerusakan pada sel astroglia (Mondello *et al.*, 2021; Behzadi *et al.*, 2024).

Biomarker ini juga dapat dibedakan berdasarkan lamanya keberadaan mereka dalam darah atau cairan serebrospinal (CSF). Beberapa di antaranya, seperti S-100B dan GFAP, cenderung meningkat secara cepat setelah cedera dan kembali ke kadar normal dalam beberapa hari. Sebaliknya, biomarker kronis seperti protein Tau cenderung bertahan lebih lama dan

dapat berhubungan dengan gejala sisa jangka panjang akibat cedera otak, baik primer maupun sekunder (Thelin *et al.*, 2017; Behzadi *et al.*, 2024).

S100B

Protein S100B merupakan protein pengikat kalsium yang terdapat dalam sel astroglial di otak (Ghaith *et al.*, 2022; Hossain *et al.*, 2024). Cedera otak traumatik (TBI) dan cedera iskemik dapat mengaktifkan sel-sel astroglial ini, yang kemudian melepaskan protein S100B ke ruang ekstraseluler. Protein ini kemudian dapat menyebar ke dalam cairan serebrospinal (CSF) dan akhirnya masuk ke dalam aliran darah (Ghaith *et al.*, 2022). Protein ini merupakan salah satu biomarker TBI yang berfungsi sebagai indikator kerusakan sawar darah-otak (BBB). Setelah terjadinya TBI, kadar S100B dalam darah meningkat dengan cepat dalam 1 jam, memuncak dalam waktu kurang dari 6 jam, dan memiliki waktu paruh pendek sekitar 30 menit hingga 2 jam. Kadar ini dapat dipengaruhi oleh usia, serta meningkat pada kondisi non-SSP, seperti aktivitas fisik berat, cedera ekstrakranial, atau melanoma, karena S100B juga diproduksi oleh melanosit (Michetti *et al.*, 2019; Hossain *et al.*, 2024).

Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP)

Glial fibrillary acidic protein (GFAP) merupakan protein yang terdapat dalam sel astroglial di sistem saraf pusat (Ghaith *et al.*, 2022). Selain itu, GFAP juga ditemukan pada sel Schwann non-mielin di sistem saraf perifer serta pada sel glial enterik. GFAP berfungsi untuk menopang struktur neuron, menjaga kestabilannya, serta berperan dalam aktivasi sel glial. Setelah terjadi TBI, sel astroglial akan teraktivasi dan mengalami gliosis, yaitu proses pembentukan jaringan parut glial. Proses ini menyebabkan peningkatan ekspresi GFAP secara signifikan. GFAP dapat ditemukan dalam darah sejak 1 jam setelah TBI, dan kadarnya bisa tetap tinggi hingga beberapa bulan setelah cedera, tergantung pada keparahan. Dalam konteks cedera akut, kadar GFAP dalam darah berkaitan erat dengan hasil CT scan otak (Diaz-Arrastia *et al.*, 2014; Hossain *et al.*, 2024).

Penelitian menunjukkan bahwa GFAP memiliki sensitivitas dan spesifisitas tinggi dalam mendeteksi kerusakan otak pada CT scan, bahkan lebih unggul dibandingkan biomarker lain seperti NF-L, S100B, tau, dan UCH-L1.

Selain itu, GFAP juga bermanfaat dalam memprediksi apakah pasien dengan TBI ringan akan mengalami pemulihan yang baik atau buruk, serta dalam memperkirakan risiko mortalitas (Hossain *et al.*, 2024).

Ubiquitin C-terminal Hydrolase-L1 (UCH-L1)

UCH-L1 adalah protein yang berperan dalam membersihkan protein yang rusak di dalam sel, terutama di neuron. Protein ini bisa dideteksi dalam darah hanya 1 jam setelah TBI, dengan puncaknya sekitar 8 jam pasca-cedera, dan akan turun dalam waktu singkat (sekitar 7–9 jam) Walaupun utamanya berasal dari otak, UCH-L1 juga ditemukan di organ lain seperti testis, ovarium, dan ginjal. Kombinasi UCH-L1 dengan GFAP bahkan menunjukkan hasil yang lebih baik dalam mendeteksi TBI ringan (Arrastia *et al.*, 2014; Hossain *et al.*, 2024).

Tau

Tau merupakan protein yang berasosiasi dengan mikrotubulus (microtubule-associated protein/MAP) dan terutama diekspresikan di dalam neuron. Protein ini berfungsi untuk menstabilkan mikrotubulus pada akson (Shahim *et al.*, 2016; Michetti *et al.*, 2019). Namun, hiperfosforilasi tau dapat menyebabkan terbentuknya kusut neurofibriler (neurofibrillary tangles) yang mengganggu fungsi neuron dan berkontribusi pada penyakit neurodegeneratif. Setelah TBI, kadar tau dalam darah bisa meningkat dalam 12–24 jam, lalu menurun secara perlahan (Shahim *et al.*, 2016a; Arrastia *et al.*, 2014).

Neurofilament Light Chain (NF-L)

Neurofilamen (NF) merupakan protein yang ditemukan di dalam neuron dan akson. Setelah TBI, kadar kalsium intraseluler meningkat dan mengaktifkan enzim protease seperti kalpain, yang memicu degradasi NF-L (Ghaith *et al.*, 2022). Protein ini dilepaskan ke ruang ekstraseluler, lalu masuk ke CSF dan darah. Kadar NF-L yang tinggi pasca cedera dikaitkan dengan kerusakan akson difus (DAI) (Shahim *et al.*, 2016b; Hossain *et al.*, 2024). Kadar NF-L biasanya mencapai puncak antara 10 hari hingga 6 minggu pasca-TBI, dan peningkatannya berhubungan dengan pemulihan jangka panjang yang buruk (Kuhle *et al.*, 2016; Hossain *et al.*, 2024).

Biomarker genetik

Apolipoprotein E (APOE)

APOE merupakan gen yang paling banyak diteliti dalam kaitannya dengan cedera otak traumatik (TBI). Gen ini bertanggung jawab untuk memproduksi protein khusus yang berfungsi sebagai pengangkut lemak dan kolesterol ke seluruh bagian otak, membantu memperbaiki kerusakan pada sel-sel saraf (Mahley, 1988; McFadyen *et al.*, 2021). Dalam tubuh manusia, terdapat tiga varian utama gen APOE yaitu APOE2, APOE3, dan APOE4. Varian APOE4 inilah yang paling banyak mendapat perhatian karena efek negatifnya. Orang yang memiliki varian APOE4 memiliki risiko lebih tinggi terkena penyakit Alzheimer dan mengalami pemulihan yang lebih buruk setelah cedera otak (Verghese, Castellano, & Holtzman, 2011; McFadyen *et al.*, 2021). Hal ini terjadi karena protein APOE4 memiliki bentuk yang tidak sempurna, yang kemudian terpecah menjadi bagian-bagian beracun yang merusak sumber energi sel dan kerangka sel saraf, bahkan bisa menyebabkan kematian sel-sel otak.

Ketika seseorang dengan varian APOE4 mengalami cedera otak, dampaknya cenderung lebih parah. Otak mereka mengalami peradangan yang lebih hebat, kerusakan yang lebih luas, dan proses penyembuhan yang lebih lambat dibandingkan orang dengan varian APOE normal. Penemuan ini sangat penting karena membantu dokter mengidentifikasi pasien yang berisiko tinggi dan mengembangkan pengobatan yang lebih tepat sasaran untuk setiap pasien (Gao *et al.*, 2012; McFadyen *et al.*, 2021).

ANKK1 (Taq1A) dan COMT (Val158Met)

Polimorfisme gen ANKK1 (Taq1A) dan COMT (Val158Met) telah diidentifikasi sebagai faktor genetik penting yang mempengaruhi kerentanan terhadap gangguan neuropsikiatri pasca cedera otak traumatik (TBI). Pada gen ANKK1, varian Taq1A (rs1800497) memengaruhi ekspresi reseptor dopamin D2 di striatum, sementara polimorfisme Val158Met pada gen COMT menentukan aktivitas enzimatis yang mengatur metabolisme dopamin di korteks prefrontal (Myrga *et al.*, 2016).

Interaksi kompleks antara kedua sistem dopaminergik ini menciptakan kerentanan unik terhadap berbagai manifestasi neuropsikiatri pasca-TBI. Penelitian menunjukkan bahwa individu dengan genotipe spesifik memiliki risiko lebih tinggi mengalami komplikasi

neuropsikiatri. Khususnya, pembawa alel A1 ANKK1 dikaitkan dengan penurunan kepadatan reseptor D2, sedangkan homozigot Met COMT menyebabkan akumulasi dopamin prefrontal yang berlebihan. Kombinasi genotipe ini, terutama ketika disertai faktor stres seperti depresi pasca-trauma (PTD), dapat memicu gangguan perilaku yang lebih berat, termasuk disinhibisi, apati, dan gangguan kontrol impuls (Myrnga *et al.*, 2016).

Mekanisme patofisiologis yang mendasari melibatkan ketidakseimbangan dalam regulasi tonik-fasik sistem dopaminergik. Pada pasien TBI, polimorfisme ini dapat memperburuk defisit dopaminergik yang sudah terjadi akibat trauma, mengganggu konektivitas kortiko-striatal, dan memfasilitasi transisi dari kontrol kognitif top-down ke kontrol emosional bottom-up. Temuan ini memiliki implikasi klinis penting untuk pengembangan strategi terapi personalisasi berdasarkan profil genetik pasien TBI (Myrnga *et al.*, 2016).

Brain-Derived Neuro-trophic Factor (BDNF)

Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) merupakan neurotrofin yang paling melimpah di otak dan memainkan peran penting dalam proses pemulihan setelah cedera otak traumatis (TBI). Studi eksperimental menunjukkan bahwa ekspresi BDNF meningkat di area sekitar cedera sebagai respons reparatif, meskipun pola temporal dan regionalnya bervariasi tergantung model trauma dan tingkat keparahan cedera. BDNF bekerja melalui reseptor TrkB untuk mendukung kelangsungan hidup neuron, pertumbuhan akson, dan plastisitas sinaptik, yang merupakan dasar untuk pemulihan fungsi kognitif dan motorik pasca-TBI (Lu *et al.*, 2014).

Polimorfisme BDNF Val66Met (rs6265) telah banyak diteliti dalam kaitannya dengan pemulihan TBI. Pembawa alel Met menunjukkan defisit dalam sekresi BDNF yang bergantung aktivitas, yang dapat mempengaruhi proses neuroplastisitas. Beberapa studi klinis melaporkan bahwa pasien TBI dengan alel Met memiliki pemulihan kognitif yang lebih lambat dalam fase akut, namun menariknya, beberapa penelitian dengan TBI berat justru menunjukkan hasil kognitif yang lebih baik pada pembawa Met dalam jangka panjang (Lu *et al.*, 2014).

Berbagai pendekatan terapeutik seperti olahraga, pemberian agonis TrkB (7,8-DHF), antagonis p75NTR (EVT901), serta terapi sel

punca telah menunjukkan efektivitas dalam meningkatkan kadar BDNF dan memperbaiki outcome fungsional pada model hewan. Namun, tantangan utama dalam penerapan klinis meliputi variasi respons individu, pengaruh polimorfisme genetik, serta kebutuhan akan metode standarisasi pengukuran isoform BDNF. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengembangkan strategi terapi yang dipersonalisasi berdasarkan profil genetik dan karakteristik cedera pasien (Lu *et al.*, 2014).

Sitokin inflamasi

Sitokin merupakan molekul sinyal yang dikeluarkan oleh sel-sel sistem kekebalan tubuh dan memainkan peran penting dalam proses inflamasi pasca cedera otak traumatis (TBI). Beberapa sitokin seperti faktor nekrosis tumor- α (TNF- α) dan interleukin-6 (IL-6) dapat mengganggu integritas sawar darah-otak (BBB), yang memungkinkan infiltrasi leukosit ke jaringan otak dan menyebabkan degenerasi neuron (Woodcock & Kossmann, 2013; Ghaith *et al.*, 2022). Selain itu, protein kotak mobilitas tinggi 1 (HMGB1) yang dilepaskan oleh sel-sel yang mati juga berperan dalam memperburuk kondisi inflamasi dan bahkan dapat memicu kejang (Gao *et al.*, 2012).

Mekanisme inflamasi ini semakin diperparah oleh peran makrofag yang bermigrasi ke otak setelah cedera. Makrofag yang memasuki otak akan mengeluarkan kemokin ligand 2 (CCL2), yang kemudian merekrut lebih banyak makrofag ke lokasi cedera. Proses ini menciptakan lingkaran umpan balik positif yang memperburuk kerusakan otak melalui peningkatan respons inflamasi dan stres oksidatif (Semple *et al.*, 2010; Ramzi & Hunaifi, 2024).

Selain mediator inflamasi klasik, penelitian terbaru mengidentifikasi peran penting keluarga lektin dalam patogenesis TBI. Galectin-3, anggota keluarga lektin, terlibat dalam aktivasi mikroglia, dan peningkatan konsentrasinya dalam plasma pasien TBI berkorelasi dengan mortalitas di rumah sakit (Yip *et al.*, 2017). Sebaliknya, kadar Ficolin-3 yang lebih rendah dalam plasma – sebagai aktivator jalur komplemen lektin – dikaitkan dengan outcome klinis yang lebih buruk. Temuan menarik lainnya adalah peningkatan kadar mannose-binding lectins (MBL) dalam serum pasien TBI, yang mungkin berperan dalam respons imun innate terhadap cedera otak (Osthoff *et al.*, 2011).

Interaksi kompleks antara sitokin, kemokin, sel-sel imun, dan protein lektin ini menunjukkan pentingnya regulasi respons inflamasi dalam menentukan outcome pasien TBI. Temuan ini tidak hanya memperluas pemahaman tentang patomekanisme TBI tetapi juga membuka peluang pengembangan biomarker prognostik baru yang menargetkan berbagai jalur inflamasi (Woodcock & Kossmann, 2013; Simon *et al.*, 2017).

Keunggulan biomarker dibandingkan neuroimaging dalam diagnosis TBI

Biomarker inflamasi untuk TBI dapat meningkatkan potensi untuk mengobservasi perjalanan penyakit, mendiagnosis kecacatan, dan prediksi jangka panjang. Biomarker ini meningkat sebagai respon terhadap penyakit yang menyebabkan kerusakan selular, sehingga tidak spesifik untuk TBI. Namun, beberapa penelitian melaporkan bahwa biomarker ini memiliki potensi kegunaan klinis bagi pasien TBI (Mondello *et al.*, 2016).

Penggunaan biomarker darah dengan sensitivitas tinggi, spesifisitas yang memadai, serta sifat biokinetik yang terdefinisi dengan baik berpotensi besar dalam mendukung pengelolaan cedera otak traumatik (TBI). Biomarker semacam ini dapat digunakan untuk mengelompokkan pasien TBI berdasarkan ukuran objektif dari kerusakan otak, bukan semata-mata berdasarkan gejala klinis atau temuan neuroimaging. Selain itu, penggunaan biomarker dapat membantu menghindari tindakan CT imaging yang tidak perlu, yang umumnya mahal, memakan waktu, dan melibatkan paparan radiasi. Biomarker juga dapat berperan dalam memprediksi adanya lesi intrakranial sebagai alternatif dari CT imaging, serta berguna dalam mengidentifikasi pasien TBI yang mengalami politrauma.

Lebih lanjut, biomarker ini dapat membantu dalam pengambilan keputusan terkait perlunya MRI, serta dalam mengidentifikasi pasien yang mengalami cedera aksonal pada fase akut. Tidak hanya itu, biomarker darah juga dapat digunakan sebagai alat pemantauan saraf tingkat lanjut, memberikan pemahaman mengenai perkembangan cedera sekunder setelah trauma kepala, dan mengevaluasi respons terhadap pengobatan. Akhirnya, biomarker ini juga berperan dalam memberikan prognosis yang realistis kepada pasien maupun keluarganya (Papa *et al.*, 2013).

Pasien TBI ringan sebagian besar tidak menunjukkan gejala selama sehari-hari atau berminggu-minggu setelah cedera. Teknik neuroimaging seperti computed tomography (CT), spektroskopi pencitraan, dan magnetic resonance imaging (MRI) membantu mengevaluasi cedera kepala berat tetapi bukan TBI ringan karena pencitraan tidak dapat mendeteksi perubahan saraf dan struktural kecil. Selain itu, MRI mungkin tidak tersedia dalam pengaturan klinis atau mahal untuk beberapa pasien (Shenton *et al.*, 2012).

Potensi terapi biomarker dalam mencegah kerusakan sekunder pasca TBI

Variasi genetik yang spesifik dapat meningkatkan risiko individu untuk mengalami kerusakan otak yang lebih parah dan gangguan terhadap pemulihan. Oleh karena itu, pemahaman terhadap fungsi gen tertentu seperti SNP (Single Nucleotide Polymorphisms) dan miRNA (micro ribonucleic acids) dapat menghasilkan biomarker diagnostik yang berguna untuk kuantifikasi keparahan spesifik mTBI (mild traumatic brain injury) serta tahap pemulihan (Hossain *et al.*, 2024).

Kemajuan dalam teknik analisis genetik seperti *microarray technology*, *whole-genome mapping*, dan *genome-wide association studies* (GWAS) memungkinkan penemuan target gen baru untuk cedera otak. Analisis *microarray* terhadap ekspresi gen memfasilitasi pengukuran ribuan gen dari SNP hingga RNA. Sebuah studi *microarray* genom utuh pada hewan yang menyelidiki tingkat iskemia menemukan bahwa cedera kepala tertutup mengubah ekspresi 279 gen, termasuk MMP4, BDNF, dan Cd47, dibandingkan dengan kelompok kontrol (Tajik *et al.*, 2022).

Pengukuran biomarker inflamasi setelah TBI berpotensi membantu dalam pemantauan perkembangan penyakit, diagnosis cedera, dan prediksi hasil jangka panjang. Biomarker darah inflamasi dapat meningkat sebagai respons terhadap kerusakan sel, sehingga tidak terlalu spesifik untuk TBI. Namun, beberapa penelitian telah melaporkan bahwa biomarker ini dapat memiliki kegunaan klinis potensial bagi pasien TBI [2,56]. (Ghaith *et al.*, 2022; Johnson *et al.*, 2022).

Tantangan dalam validasi dan standarisasi biomarker untuk aplikasi klinis

Heterogenitas dan kompleksitas TBI mencakup perbedaan dasar patologis, klinis, demografis, genomik, dan proteomik yang memengaruhi pilihan terapi, respons pengobatan, serta hasil kesehatan pasien. Hingga kini, belum ada metode yang mampu memprediksi secara akurat luaran klinis pasien TBI. Untuk menghasilkan stratifikasi pasien yang lebih baik, diperlukan pengumpulan data berkualitas tinggi dalam kohort besar, disertai pengawasan klinis yang ketat. Diagnosis dan prognosis yang lebih baik merupakan langkah pertama yang penting untuk membuktikan manfaat intervensi terapeutik baru (Zetterberg & Blennow, 2016; Lipsky *et al.*, 2024).

Penanda genetik seperti SNP telah menunjukkan hubungan positif dengan risiko TBI pada individu keturunan Eropa, namun belum ada gen signifikan yang teridentifikasi pada populasi Afrika-Amerika. Hal ini kemungkinan disebabkan rendahnya representasi populasi Afrika-Amerika dalam studi, yang menurunkan kekuatan statistik untuk mendeteksi hubungan antara varian genetik dan risiko TBI. Sejumlah gen lain yang berperan dalam pemulihan TBI telah diteliti, namun pendekatan kandidat gen baru hanya berhasil sebagian dalam mengidentifikasi serta mereplikasi varian genetik fungsional yang dapat memprediksi luaran klinis (Zetterberg & Blennow, 2016).

Analisis ekspresi gen menunjukkan adanya enrichment yang signifikan pada jaringan otak, khususnya korteks frontal, korteks cingulate anterior, dan nukleus akumbens. Ke depan, studi GWAS terkait TBI perlu difokuskan pada peningkatan ukuran sampel dengan representasi etnis yang lebih luas, variasi tingkat keparahan dan jenis cedera, gejala pascagegar otak kronis, serta hasil klinis jangka panjang. Pendekatan ini diharapkan dapat meningkatkan validitas dan standarisasi biomarker sehingga lebih siap diterapkan dalam praktik klinis (McConeghy *et al.*, 2012; Zetterberg & Blennow, 2016).

Kesimpulan

Traumatic Brain Injury (TBI) merupakan masalah kesehatan global yang serius dengan angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Saat ini, diagnosis TBI masih bergantung pada CT scan dan Glasgow Coma Scale (GCS), yang memiliki keterbatasan dalam mendeteksi

kerusakan otak yang halus. Biomarker molekuler (seperti GFAP, S100B, tau, UCH-L1, NF-L) menjadi harapan baru untuk membantu diagnosis, menentukan prognosis, dan mendukung rehabilitasi TBI. Walau demikian, masih terdapat tantangan dalam penggunaannya, seperti perlunya validasi, standarisasi, serta perbedaan karakteristik pasien TBI. Diperlukan penelitian lebih lanjut dengan cakupan yang lebih luas agar biomarker ini dapat diterapkan dalam praktik klinis. Dengan pengembangan yang baik, biomarker diharapkan dapat meningkatkan deteksi dini, pemantauan terapi, dan memperbaiki hasil jangka panjang pasien TBI.

Ucapan Terima Kasih

Penulis menyampaikan apresiasi kepada semua pihak yang telah berkontribusi secara tidak langsung dalam penyusunan tinjauan pustaka ini, termasuk para peneliti yang karya-karyanya menjadi dasar referensi. Penulis juga menyatakan bahwa tidak ada dukungan pendanaan atau sponsor yang terlibat dalam proses penulisan maupun publikasi naskah ini.

Referensi

- Agoston, D. V., & Helmy, A. (2023). Fluid-Based Protein Biomarkers in Traumatic Brain Injury: The View from the Bedside. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 24, Issue 22). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/ijms242216267>
- Akhyar, R. B. F., Rosyidi, R. M., & Priyanto, B. (2023). TINJAUAN PUSTAKA: DIAGNOSIS DAN TATALAKSANA CEDERA OTAK TRAUMATIK. In *Jurnal Ilmu Kedokteran dan Kesehatan* (Vol. 10, Issue 12). <http://ejournalmalahayati.ac.id/index.php/kesehatan>
- Behzadi, F., Luy, D. D., Schaible, P. A., Zywiciel, J. F., Puccio, A. M., & Germanwala, A. V. (2024). A systematic review and meta-analysis of major blood protein biomarkers that predict unfavorable outcomes in severe traumatic brain injury. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 242, 108312. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2024.108312>

- Brandl, S., & Reindl, M. (2023). Blood–Brain Barrier Breakdown in Neuroinflammation: Current In Vitro Models. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 24, Issue 16). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/ijms241612699>
- Brazinova, A., Rehorcikova, V., Taylor, M. S., Buckova, V., Majdan, M., Psota, M., Peeters, W., Feigin, V., Theadom, A., Holkovic, L., & Synnot, A. (2021). Epidemiology of Traumatic Brain Injury in Europe: A Living Systematic Review. In *Journal of Neurotrauma* (Vol. 38, Issue 10, pp. 1411–1440). Mary Ann Liebert Inc. <https://doi.org/10.1089/neu.2015.4126>
- Butkova, T. V., Malsagova, K. A., Nakhod, V. I., Petrovskiy, D. V., Izotov, A. A., Balakin, E. I., Yurku, K. A., Umnikov, A. S., Pustovoyt, V. I., & Kaysheva, A. L. (2024). Candidate Molecular Biomarkers of Traumatic Brain Injury: A Systematic Review. In *Biomolecules* (Vol. 14, Issue 10). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/biom14101283>
- Chamoun, R., Suki, D., Gopinath, S. P., Goodman, J. C., & Robertson, C. (2010). Role of extracellular glutamate measured by cerebral microdialysis in severe traumatic brain injury: Clinical article. *Journal of Neurosurgery*, 113(3), 564–570. <https://doi.org/10.3171/2009.12.JNS09689>
- Cho, M. J., & Jang, S. H. (2021). Relationship between post-traumatic amnesia and white matter integrity in traumatic brain injury using tract-based spatial statistics. *Scientific Reports*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86439-0>
- Dadas, A., Washington, J., Diaz-Arrastia, R., & Janigro, D. (2018). Biomarkers in traumatic brain injury (TBI): A review. In *Neuropsychiatric Disease and Treatment* (Vol. 14, pp. 2989–3000). Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/NDT.S125620>
- Diaz-Arrastia, R., Wang, K. K. W., Papa, L., Sorani, M. D., Yue, J. K., Puccio, A. M., McMahon, P. J., Inoue, T., Yuh, E. L., Lingsma, H. F., Maas, A. I. R., Valadka, A. B., Okonkwo, D. O., Manley, G. T., Casey, I. S. S., Cheong, M., Cooper, S. R., Dams-O'Connor, K., Gordon, W. A., ... Vassar, M. J. (2014). Acute biomarkers of traumatic brain injury: Relationship between plasma levels of ubiquitin C-terminal hydrolase-l1 and glial fibrillary acidic protein. *Journal of Neurotrauma*, 31(1), 19–25. <https://doi.org/10.1089/neu.2013.3040>
- Gao, T. L., Yuan, X. T., Yang, D., Dai, H. L., Wang, W. J., Peng, X., Shao, H. J., Jin, Z. F., & Fu, Z. J. (2012). Expression of HMGB1 and RAGE in rat and human brains after traumatic brain injury. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 72(3), 643–649. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e31823c54a6>
- Ghaith, H. S., Nawar, A. A., Gabra, M. D., Abdelrahman, M. E., Nafady, M. H., Bahbah, E. I., Ebada, M. A., Ashraf, G. M., Negida, A., & Barreto, G. E. (2022). A Literature Review of Traumatic Brain Injury Biomarkers. In *Molecular Neurobiology* (Vol. 59, Issue 7, pp. 4141–4158). Springer. <https://doi.org/10.1007/s12035-022-02822-6>
- Gutierrez, M. U., Telles, J. P. M., Welling, L. C., Rabelo, N. N., Teixeira, M. J., & Figueiredo, E. G. (2021). Biomarkers for traumatic brain injury: a short review. In *Neurosurgical Review* (Vol. 44, Issue 4, pp. 2091–2097). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. <https://doi.org/10.1007/s10143-020-01421-0>
- Hall, E. D., Vaishnav, R. A., & Mustafa, A. G. (2010). *Antioxidant Therapies for Traumatic Brain Injury*.
- Hossain, I., Marklund, N., Czeiter, E., Hutchinson, P., & Buki, A. (2023). Blood biomarkers for traumatic brain injury: A narrative review of current evidence. *Brain & Spine*, 4, 102735. <https://doi.org/10.1016/j.bas.2023.102735>
- Johnson, N. H., Hadad, R., Taylor, R. R., Pilar, J. R., Salazar, O., Llompарт-Pou, J. A., Dietrich, W. D., Keane, R. W., Pérez-Bárcena, J., & Vaccari, J. P. de R. (2022). Inflammatory Biomarkers of Traumatic Brain Injury. *Pharmaceuticals*, 15(6). <https://doi.org/10.3390/ph15060660>

- Johnson, V. E., Stewart, W., & Smith, D. H. (2013). Axonal pathology in traumatic brain injury. In *Experimental Neurology* (Vol. 246, pp. 35–43). <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2012.01.013>
- Juwita, Hidayaturrahmi, Adista, M. A., & Khairunnisa. (2024). *Biomarker Prognostik pada Cedera Otak Traumatik: Manakah yang Terbaik?* 5.
- Krausz, A. D., Korley, F. K., & Burns, M. A. (2021). The current state of traumatic brain injury biomarker measurement methods. *Biosensors*, 11(9). <https://doi.org/10.3390/bios11090319>
- Kuhle, J., Barro, C., Andreasson, U., Derfuss, T., Lindberg, R., Sandelius, Å., Liman, V., Norgren, N., Blennow, K., & Zetterberg, H. (2016). Comparison of three analytical platforms for quantification of the neurofilament light chain in blood samples: ELISA, electrochemiluminescence immunoassay and Simoa. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 54(10), 1655–1661. <https://doi.org/10.1515/cclm-2015-1195>
- Lipsky, R. H., Witkin, J. M., Shafique, H., Smith, J. L., Cerne, R., & Marini, A. M. (2024). Traumatic brain injury: molecular biomarkers, genetics, secondary consequences, and medical management. In *Frontiers in Neuroscience* (Vol. 18). Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fnins.2024.1446076>
- Lu, B., Nagappan, G., Guan, X., Nathan, P. J., & Wren, P. (2013). BDNF-based synaptic repair as a disease-modifying strategy for neurodegenerative diseases. In *Nature Reviews Neuroscience* (Vol. 14, Issue 6, pp. 401–416). <https://doi.org/10.1038/nrn3505>
- Maas, A. I. R., Menon, D. K., Manley, G. T., Abrams, M., Åkerlund, C., Andelic, N., Aries, M., Bashford, T., Bell, M. J., Bodien, Y. G., Brett, B. L., Büki, A., Chesnut, R. M., Citerio, G., Clark, D., Clasby, B., Cooper, D. J., Czeiter, E., Czosnyka, M., ... Zumbo, F. (2022). Traumatic brain injury: progress and challenges in prevention, clinical care, and research. In *The Lancet Neurology* (Vol. 21, Issue 11, pp. 1004–1060). Elsevier Ltd. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(22\)00309-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00309-X)
- Magnusson, B. M., & Koskinen, L. O. D. (2024). Classification and Characterization of Traumatic Brain Injuries in the Northern Region of Sweden. *Journal of Clinical Medicine*, 13(1). <https://doi.org/10.3390/jcm13010008>
- Mahley, R. W. (1988). *Apolipoprotein E: Cholesterol Transport Protein with Expanding Role in Cell Biology*. www.sciencemag.org
- Mcconeghy, K. W., Hatton, J., Hughes, L., & Cook, A. M. (2012). *A Review of Neuroprotection Pharmacology and Therapies in Patients with Acute Traumatic Brain Injury*.
- McFadyen, C. A., Zeiler, F. A., Newcombe, V., Synnot, A., Steyerberg, E., Gruen, R. L., Rosand, J., Palotie, A., Maas, A. I. R., & Menon, D. K. (2021). Apolipoprotein E4 Polymorphism and Outcomes from Traumatic Brain Injury: A Living Systematic Review and Meta-Analysis. In *Journal of Neurotrauma* (Vol. 38, Issue 8, pp. 1124–1136). Mary Ann Liebert Inc. <https://doi.org/10.1089/neu.2018.6052>
- Mena, J. H., Sanchez, A. I., Rubiano, A. M., Peitzman, A. B., Sperry, J. L., Gutierrez, M. I., & Puyana, J. C. (2011). Effect of the modified glasgow coma scale criteria for mild traumatic brain injury on mortality prediction: Comparing classic and modified glasgow coma scale score model scores of 13. *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care*, 71(5), 1185–1193. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e31823321f8>
- Michetti, F., D'Ambrosi, N., Toesca, A., Puglisi, M. A., Serrano, A., Marchese, E., Corvino, V., & Geloso, M. C. (2019). The S100B story: from biomarker to active factor in neural injury. In *Journal of Neurochemistry* (Vol. 148, Issue 2, pp. 168–187). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/jnc.14574>
- Mondello, S., Papa, L., Buki, A., Bullock, M. R., Czeiter, E., Tortella, F. C., Wang, K. K., & Hayes, R. L. (2011). Neuronal and glial markers are differently associated with computed tomography findings and outcome in patients with severe traumatic brain injury: A case control study. *Critical*

- Care, 15(3).
<https://doi.org/10.1186/cc10286>
- Mondello, S., Shear, D. A., Bramlett, H. M., Dixon, C. E., Schmid, K. E., Dietrich, W. D., Wang, K. K. W., Hayes, R. L., Glushakova, O., Catania, M., Richieri, S. P., Povlishock, J. T., Tortella, F. C., & Kochanek, P. M. (2016). Insight into Pre-Clinical Models of Traumatic Brain Injury Using Circulating Brain Damage Biomarkers: Operation Brain Trauma Therapy. *Journal of Neurotrauma*, 33(6), 595–605.
<https://doi.org/10.1089/neu.2015.4132>
- Mondello, S., Sorinola, A., Czeiter, E., Vámos, Z., Amrein, K., Synnot, A., Donoghue, E., Sándor, J., Wang, K. K. W., Diaz-Arrastia, R., Steyerberg, E. W., Menon, D. K., Maas, A. I. R., & Buki, A. (2021). Blood-Based Protein Biomarkers for the Management of Traumatic Brain Injuries in Adults Presenting to Emergency Departments with Mild Brain Injury: A Living Systematic Review and Meta-Analysis. In *Journal of Neurotrauma* (Vol. 38, Issue 8, pp. 1086–1106). Mary Ann Liebert Inc.
<https://doi.org/10.1089/neu.2017.5182>
- Myrga, J. M., Juengst, S. B., Failla, M. D., Conley, Y. P., Arenth, P. M., Grace, A. A., & Wagner, A. K. (2016). COMT and ANKK1 Genetics Interact with Depression to Influence Behavior Following Severe TBI: An Initial Assessment. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 30(10), 920–930.
<https://doi.org/10.1177/1545968316648409>
- National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. (2019). *Traumatic brain injury: A roadmap for accelerating progress*. Washington, DC: National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/25394>
- Ng, S. Y., & Lee, A. Y. W. (2019). Traumatic Brain Injuries: Pathophysiology and Potential Therapeutic Targets. In *Frontiers in Cellular Neuroscience* (Vol. 13). Frontiers Media S.A.
<https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00528>
- Osthoff, M., Katan, M., Fluri, F., Schuetz, P., Bingisser, R., Kappos, L., Steck, A. J., Engelter, S. T., Mueller, B., Christ-Crain, M., & Trendelenburg, M. (2011). Mannose-binding lectin deficiency is associated with smaller infarction size and favorable outcome in ischemic stroke patients. *PLoS ONE*, 6(6).
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021338>
- Papa, L., Ramia, M. M., Kelly, J. M., Burks, S. S., Pawlowicz, A., & Berger, R. P. (2013). Systematic review of clinical research on biomarkers for pediatric traumatic brain injury. In *Journal of Neurotrauma* (Vol. 30, Issue 5, pp. 324–338).
<https://doi.org/10.1089/neu.2012.2545>
- Raghupathi, R. (2004). *Cell Death Mechanisms Following Traumatic Brain Injury*.
- Ramzi, A., & Hunaifi, I. (2024). Diagnosis and Management of Post Traumatic Epilepsy. *Jurnal Biologi Tropis*, 24(4), 403–412.
<https://doi.org/10.29303/jbt.v24i4.7667>
- Semple, B. D., Kossmann, T., & Morganti-Kossmann, M. C. (2010). Role of chemokines in CNS health and pathology: A focus on the CCL2/CCR2 and CXCL8/CXCR2 networks. In *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* (Vol. 30, Issue 3, pp. 459–473).
<https://doi.org/10.1038/jcbfm.2009.240>
- Shahim, P., Gren, M., Liman, V., Andreasson, U., Norgren, N., Tegner, Y., Mattsson, N., Andreasen, N., Öst, M., Zetterberg, H., Nellgård, B., & Blennow, K. (2016). Serum neurofilament light protein predicts clinical outcome in traumatic brain injury. *Scientific Reports*, 6.
<https://doi.org/10.1038/srep36791>
- Shahim, P., Linemann, T., Inekci, D., Karsdal, M. A., Blennow, K., Tegner, Y., Zetterberg, H., & Henriksen, K. (2016). Serum Tau Fragments Predict Return to Play in Concussed Professional Ice Hockey Players. *Journal of Neurotrauma*, 33(22), 1995–1999.
<https://doi.org/10.1089/neu.2014.3741>
- Shenton, M. E., Hamoda, H. M., Schneiderman, J. S., Bouix, S., Pasternak, O., Rath, Y., Vu, M. A., Purohit, M. P., Helmer, K., Koerte, I., Lin, A. P., Westin, C. F., Kikinis, R., Kubicki, M., Stern, R. A., & Zafonte, R. (2012). A review of magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging findings in mild traumatic brain injury. In *Brain Imaging and Behavior* (Vol. 6, Issue 2, pp. 137–192). Springer Science and Business Media, LLC.

- <https://doi.org/10.1007/s11682-012-9156-5>
- Shlosberg, D., Benifla, M., Kaufer, D., & Friedman, A. (2010). Blood-brain barrier breakdown as a therapeutic target in traumatic brain injury. In *Nature Reviews Neurology* (Vol. 6, Issue 7, pp. 393–403). <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2010.74>
- Simon, D. W., McGeachy, M. J., Baylr, H., Clark, R. S. B., Loane, D. J., & Kochanek, P. M. (2017). The far-reaching scope of neuroinflammation after traumatic brain injury. In *Nature Reviews Neurology* (Vol. 13, Issue 3, pp. 171–191). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.13>
- Slavoaca, D., Muresanu, D., Birle, C., Rosu, O. V., Chirila, I., Dobra, I., Jemna, N., Strilciuc, S., & Vos, P. (2020). Biomarkers in traumatic brain injury: new concepts. In *Neurological Sciences* (Vol. 41, Issue 8, pp. 2033–2044). Springer-Verlag Italia s.r.l. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-04238-y>
- Stępniewska, E., Kałas, M., Świdarska, J., & Siemiński, M. (2024). mTBI Biological Biomarkers as Predictors of Postconcussion Syndrome—Review. In *Brain Sciences* (Vol. 14, Issue 5). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/brainsci14050513>
- Tajik, M., & Noseworthy, M. D. (2022). A review of molecular and genetic factors for determining mild traumatic brain injury severity and recovery. *Brain Disorders*, 8, 100058. <https://doi.org/10.1016/j.dscb.2022.100058>
- Tenovuo, O., Diaz-Arrastia, R., Goldstein, L. E., Sharp, D. J., van der Naalt, J., & Zasler, N. D. (2021). Assessing the severity of traumatic brain injury—time for a change? In *Journal of Clinical Medicine* (Vol. 10, Issue 1, pp. 1–12). MDPI. <https://doi.org/10.3390/jcm10010148>
- Thelin, E. P., Zeiler, F. A., Ercole, A., Mondello, S., Büki, A., Bellander, B. M., Helmy, A., Menon, D. K., & Nelson, D. W. (2017). Serial sampling of serum protein biomarkers for monitoring human traumatic brain injury dynamics: A systematic review. In *Frontiers in Neurology* (Vol. 8, Issue JUL). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00300>
- Verghese, P. B., Castellano, J. M., & Holtzman, D. M. (2011). Apolipoprotein E in Alzheimer's disease and other neurological disorders. In *The Lancet Neurology* (Vol. 10, Issue 3, pp. 241–252). [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70325-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70325-2)
- Werner, C., & Engelhard, K. (2007). Pathophysiology of traumatic brain injury. In *British Journal of Anaesthesia* (Vol. 99, Issue 1, pp. 4–9). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/bja/aem131>
- Woodcock, T., & Morganti-Kossmann, M. C. (2013). The role of markers of inflammation in traumatic brain injury. *Frontiers in Neurology*, 4 MAR. <https://doi.org/10.3389/fneur.2013.00018>
- Xiong, Y., Mahmood, A., & Chopp, M. (2013). Animal models of traumatic brain injury. In *Nature Reviews Neuroscience* (Vol. 14, Issue 2, pp. 128–142). <https://doi.org/10.1038/nrn3407>
- Yip, P. K., Carrillo-Jimenez, A., King, P., Vilalta, A., Nomura, K., Chau, C. C., Egerton, A. M. S., Liu, Z. H., Shetty, A. J., Tremoleda, J. L., Davies, M., Deierborg, T., Priestley, J. V., Brown, G. C., Michael-Titus, A. T., Venero, J. L., & Burguillos, M. A. (2017). Galectin-3 released in response to traumatic brain injury acts as an alarmin orchestrating brain immune response and promoting neurodegeneration. *Scientific Reports*, 7. <https://doi.org/10.1038/srep41689>
- Yiu, G., & He, Z. (2006). Glial inhibition of CNS axon regeneration. In *Nature Reviews Neuroscience* (Vol. 7, Issue 8, pp. 617–627). <https://doi.org/10.1038/nrn1956>
- Zetterberg, H., & Blennow, K. (2016). Fluid biomarkers for mild traumatic brain injury and related conditions. In *Nature Reviews Neurology* (Vol. 12, Issue 10, pp. 563–574). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.127>