

HUBUNGAN KADAR SERUM *BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR* DENGAN GANGGUAN KOGNITIF PASCACEDERA KEPALA

THE RELATIONSHIP BETWEEN SERUM BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR LEVEL AND COGNITIVE DYSFUNCTION AFTER HEAD INJURY

Restu Susanti, * Yuliarni Syafrita, * Fadil Oenzil**

ABSTRACT

Introduction: Cognitive dysfunction is a chronic complication of head injury associated with the ability to regenerate, cell plasticity, and learning proses. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is one of the neurotrophin, playing a role in synaptic plasticity, and learning process. Research on impaired cognitive function and neurogenesis response after acute head injuries is rare.

Aims: To determine the relationship between serum BDNF levels at head injury and cognitive dysfunction after the head injury.

Methods: This was an observational cohort study with 30 subjects with head injury in Dr. M. Djamil Central Hospital, Padang from November 2014 to June 2015. Serum BDNF level was analyzed using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Cognitive function was calculated with Montreal Cognitive Assessment Indonesian-version (MOCA-Ina). The relationship between serum BDNF levels with cognitive function at admission was analyzed using Chi-square. The correlation of serum BDNF levels one month after onset and factors affecting cognitive function after injury was analyzed using Pearson and Spearman.

Results: The means of serum BDNF levels at admission and after one month were 576.85 ± 306.65 pg/mL and 897.46 ± 344.92 pg/mL, respectively. There was a significant difference in BDNF levels at admission and one month after injury. There was a significant correlation between decreasing serum BDNF levels at admission with cognitive dysfunction. There was significant correlation between serum BDNF level after one month, age, GCS score, and educational background with impaired cognitive function after head injury.

Discussion: There was a significant association between decreasing serum BDNF level at onset of head injury with impaired cognitive function after a head injury.

Keywords: Brain-derived neurotrophic factor, head injury, cognitive dysfunction

ABSTRAK

Pendahuluan: Gangguan fungsi kognitif merupakan sekuele cedera kepala yang bersifat kronis berhubungan dengan kemampuan regenerasi, plastisitas sel, dan proses belajar. *Brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) merupakan suatu faktor neurotropik yang berperan penting dalam plastisitas dan proses belajar. Penelitian tentang gangguan kognitif dan respons neurogenesis pascacedera kepala belum banyak dilakukan.

Tujuan: Mengetahui hubungan kadar serum BDNF dengan gangguan fungsi kognitif pascacedera kepala.

Metode: Penelitian ini menggunakan desain observasional kohort pada pasien cedera kepala di RSUP Dr. M. Djamil dari November 2014 sampai Juni 2015. Dilakukan pemeriksaan kadar BDNF serum saat awal masuk dan satu bulan kemudian diulang bersamaan dengan penilaian kognitif menggunakan *Montreal Cognitive Assesment* versi Indonesia (MoCA Ina). Hubungan kadar serum BDNF saat masuk dan fungsi kognitif dianalisis dengan uji *Chi-square* sedangkan hubungan kadar serum BDNF satu bulan onset dan faktor yang mempengaruhi kognitif pascacedera kepala dengan uji Pearson dan Spearman.

Hasil: Didapatkan 30 subjek dengan rerata kadar serum BDNF saat masuk $576,85 \pm 306,65$ pg/mL yang meningkat bermakna satu bulan kemudian $897,46 \pm 344,92$ pg/mL. Terdapat juga hubungan bermakna antara penurunan kadar serum BDNF saat masuk dengan gangguan fungsi kognitif, serta antara kadar BDNF satu bulan onset, usia, nilai *Glasgow Coma Scale* (GCS), dan lama pendidikan dengan gangguan fungsi kognitif pascacedera kepala.

Diskusi: Penurunan kadar serum BDNF berhubungan bermakna dengan gangguan fungsi kognitif pascacedera kepala.

Kata kunci: *Brain-derived neurotrophic factor*, cedera kepala, gangguan kognitif

*Bagian Saraf FK Universitas Andalas, Padang **Bagian Biokimia FK Universitas Andalas, Padang.

Korespondensi: restususanti@yahoo.com

PENDAHULUAN

Cedera kepala merupakan salah satu penyumbang angka kematian dan kecacatan yang cukup tinggi di negara maju dan berkembang seperti Indonesia. Penyebab kematian dan kecacatan utama pada kelompok usia produktif dan terjadi kurang lebih 0,5-1 juta kasus per tahun.^{1,2} Kemajuan dalam penanganan cedera kepala dapat menurunkan mortalitas selama 25 tahun terakhir, tetapi sering terdapat gejala sisa berupa gangguan kognitif yang bersifat kronis yaitu berupa gangguan memori dan belajar, gangguan konsentrasi, atensi, kecepatan memproses informasi, fungsi eksekutif tinggi, fungsi bahasa, dan proses visuospatial.^{3,4,5,6}

Sekuele kognitif ini dapat muncul akibat dari kerusakan fisik langsung pada otak dan akibat faktor sekunder seperti gangguan vaskuler, anoksia, dan edema serebral. Beratnya sekuele neuropsikiatrik pada trauma kapitis ditentukan oleh berbagai faktor yang telah ada saat sebelum, selama, maupun sesudah cedera.⁵ Dalam cedera otak terjadi proses biomolekuler dan biokimawi patologik yang dapat menyebabkan kerusakan sel, yaitu nekrosis maupun apoptosis. Kerusakan molekuler inilah yang mengakibatkan gejala disabilitas berkepanjangan, seperti gangguan kognitif berupa penurunan fungsi atensi, konsentrasi, dan memori. Semakin berat cedera yang dialami, semakin besar kerusakan baik sel neuron maupun sel glia sebagai jaringan penyangga. Akibatnya sekuele yang ditimbulkan pun semakin berkepanjangan.^{6,7}

Saat ini, peran faktor neurotropik khususnya *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) telah banyak dipelajari terutama pada sistem saraf pusat yang berperan dalam plastisitas neuron, neurogenesis, dan respons otak akibat cedera. Cedera kepala berhubungan dengan gangguan psikopatologi dan penurunan fungsi hipokampus. Hal ini disebabkan oleh mekanisme apoptosis yang memicu kematian sel dan menyebabkan gangguan memori dan belajar.⁸

Terdapat dua jenis BDNF pada manusia yaitu BDNF pro dan BDNF matur. BDNF pro secara selektif mengaktifkan reseptor p75, yang akan menginduksi sinyal jalur pro-apoptosis. BDNF matur berikatan dengan reseptor kinase tipe B (TrkB) yang

memicu regenerasi neuron dan rehabilitasi kognitif dan memori. Peningkatan BDNF mempunyai peranan penting pada sel pascatrauma. BDNF merupakan suatu neuroprotektan yang berfungsi dalam memperbaiki fungsi dan mengembalikan hubungan daerah otak yang terputus akibat trauma.^{3,9}

Pada cedera kepala, BDNF dapat mengurangi proses cedera sekunder, memberikan efek neuroproteksi, dan memulihkan konektivitas jaringan yang rusak.³ Namun cedera kronik dapat menyebabkan penurunan kadar BDNF. Hal ini menggambarkan gangguan fungsi hipokampus yang menyebabkan retraksi dendritik dan diskonektivitas jaringan.⁹ Namun penelitian tentang gangguan fungsi kognitif dan respons neurogenesis pascacedera kepala akut belum banyak dilakukan. Hubungan antara keparahan cedera kepala dan gangguan fungsi kognitif yang ditimbulkan juga masih belum jelas. Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian, sehingga diharapkan dengan mengetahui peran BDNF pada cedera kepala maka dapat mengurangi terjadinya sekuele gangguan kognitif yang bersifat kronis.

TUJUAN

Untuk membuktikan hubungan kadar BDNF serum dengan gangguan fungsi kognitif pascacedera kepala.

METODE

Penelitian ini adalah observasional kohort terhadap pasien cedera kepala yang datang ke IGD RS. Dr. M Djamil, Padang, pada bulan November 2014 hingga Juni 2015. Kriteria inklusi adalah berusia 15-60 tahun; onset cedera kepala <3 hari; *Glasgow Coma Scale* (GCS) 9-14; pendidikan minimal SMP atau sederajat, dan bersedia menjadi subjek penelitian. Kriteria eksklusi meliputi riwayat gangguan sistem saraf pusat, gangguan psikiatri, epilepsi, penyakit parkinson, demensia, serta konsumsi alkohol dan obat-obatan terlarang sebelumnya; cedera kepala terbuka dan multipel trauma; serta *drop out* dengan alasan apapun.

Subjek dilakukan penilaian kadar BDNF serum dua kali, yaitu saat masuk RS dan satu bulan kemudian dengan metode *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) menggunakan kit

Human BDNF immunoassay merek R&D USA, di laboratorium Biomedik FK Universitas Andalas. Pemeriksaan fungsi kognitif dilakukan satu bulan onset kejadian dengan menggunakan kuesioner *Montreal Cognitive Assesment* versi Indonesia (MoCA Ina) bersamaan dengan pemeriksaan kadar serum BDNF yang kedua.

Dilakukan analisis karakteristik dasar (jenis kelamin, usia, jenis trauma, onset kejadian, nilai GCS, lama pendidikan, dan terapi). Perbedaan rerata kadar serum BDNF saat masuk dan satu bulan onset dianalisis dengan uji t berpasangan. Analisis hubungan kadar serum BDNF saat masuk dengan fungsi kognitif dengan uji *Chi-square*, sedangkan analisis hubungan kadar serum BDNF satu bulan onset dan faktor-faktor yang mempengaruhi fungsi kognitif pascacedera dilakukan dengan uji korelasi Pearson dan Spearman.

HASIL

Terdapat 30 subjek penelitian dengan proporsi laki-laki sama dengan perempuan (50%), nilai median usia 24 (15-60) tahun dan nilai CGS 12 (9-14), serta penyebab cedera kepala terutama akibat kecelakaan lalu lintas (90%), seperti pada Tabel 1. Rerata kadar BDNF saat masuk adalah 576,85±306,66pg/mL yang 1 bulan kemudian meningkat secara bermakna menjadi 897,46 ± 344,92pg/mL (p<0,001; IK 95%).

Tabel 1. Karakteristik Dasar Subjek Penelitian (n=30)

Variabel	n	%	Median (Min-maks)
Jenis Kelamin			
• Laki-laki	15	50	
• Perempuan	15	50	
Jenis Trauma			
• Kecelakaan lalu lintas	27	90	
• Terjatuh	2	6,7	
• Kekerasan tumpul	1	3,3	
Terapi			
• Konservatif	26	86,7	
• Operatif	4	13,3	
Lama pendidikan (tahun)			12 (9-16)
Usia (tahun)			24 (15-60)
Onset kejadian (jam)			4 (1-48)
Nilai GCS			12 (9-14)

GCS: *Glasgow Coma Scale*

Dari pemeriksaan fungsi kognitif didapatkan nilai MoCA Ina tertinggi 28 dan terendah 15, dengan domain kognitif yang banyak terganggu yaitu memori tertunda, visuospasial, dan atensi. Terdapat hubungan bermakna antara kadar serum BDNF saat masuk dengan gangguan fungsi kognitif satu bulan pascacedera kepala dengan nilai p: 0,004; RR: 2,667; IK 96% (Tabel 2).

Kadar normal BDNF berbeda ditiap populasi. Indarty (2012) mendapatkan pada populasi normal (usia produktif) didapatkan rerata kadar BDNF 1783,23±566,03pg/mL dengan kadar tertinggi 3250,76pg/mL dan terendah 1096,87pg/mL. Karena bervariasinya nilai ini maka dicari *cut-off point*, yaitu 339,235pg/mL. Subjek dengan kadar dibawah *cut-off point* disebut BDNF rendah (kelompok paparan) dan jika sama atau lebih dari *cut-off point* disebut BDNF tinggi (kelompok kontrol).

Tabel 2. Hubungan Kadar BDNF dengan Gangguan Fungsi Kognitif

	Fungsi Kognitif		p	RR
	Terganggu	Normal		
Kadar BDNF saat masuk			0,004	2,67
• Rendah	16	2		
• Tinggi	4	8		

RR: *risk ratio*; BDNF: *Brain-derived neurotrophic factor*

Pada penelitian ini terdapat variabel yang diduga berhubungan dengan gangguan fungsi kognitif satu bulan pascacedera kepala (variabel dependen), yaitu kadar BDNF satu bulan onset, usia, nilai GCS, dan lama pendidikan. Oleh karena itu dilakukan analisis bivariat (Tabel 3) yang diikuti dengan analisis multivariat (regresi linier).

Hasil analisis regresi linier didapatkan persamaan $y=6,637+0,005$ (BDNF satu bulan onset) dan $y=6,637+0,650$ (lama pendidikan). Setelah dilakukan uji ANOVA variabel BDNF memiliki nilai $p<0,001$, sehingga persamaan BDNF layak digunakan. Didapatkan bahwa kadar BDNF satu bulan onset dapat menjelaskan 58,8% tingkat gangguan fungsi kognitif pascacedera kepala.

Tabel 3. Hubungan Kadar BDNF, Usia, GCS, dan Lama Pendidikan dengan Gangguan Kognitif

	Nilai MoCa Ina	
	r	p
BDNF satu bulan onset	0,629	< 0,001
Usia	-0,376	0,040
GCS	0,416	0,022
Lama pendidikan	0,484	0,007

BDNF: *Brain-derived neurotrophic factor*;

GCS: *Glasgow Coma Scale*

PEMBAHASAN

Didapatkan 30 subjek cedera kepala dengan proporsi laki-laki dan perempuan yang sama (50%), median usia subjek 24 tahun, dan penyebab cedera terbanyak adalah kecelakaan lalu lintas (90%). Susanti mendapatkan angka kejadian cedera kepala di RS M. Djamil pada bulan Desember 2014 hingga Maret 2015 sebanyak 58 orang yang terdiri dari 37 laki-laki dan 21 perempuan.¹⁰ Hal ini berbeda dengan penelitian sebelumnya yang mengatakan laki-laki dua kali lebih banyak dari perempuan.¹¹ Di Eropa, cedera kepala paling banyak terjadi pada laki-laki berusia 15-24 tahun.¹² Indarty (2012) mendapatkan bahwa cedera kepala terjadi pada laki-laki usia 18-28 tahun.¹³ Laporan lain menyebutkan cedera kepala sering terjadi pada laki-laki usia produktif.^{2,14,15,16}

Cedera primer langsung pada parenkim otak pada saat trauma terjadi berupa cedera fokal, aksonal difus dan diskoneksi neuron. Cedera sekunder diinisiasi oleh cedera primer yaitu proses proteolitik, pembentukan protease, hipoksik iskemik, apoptosis, inflamasi, dan eksitotoksitas pembentukan radikal bebas. Kerusakan molekuler inilah yang mengakibatkan ada gejala disabilitas berkepanjangan, seperti gangguan kognitif berupa penurunan fungsi atensi, konsentrasi, dan memori. Semakin berat cedera yang dialami seseorang, semakin besar kerusakan baik sel neuron maupun sel glia sebagai jaringan penyangga. Akibatnya sekuele yang ditimbulkan pun semakin berkepanjangan, bahkan mudah terjadi kematian.^{3,7,17}

Pada cedera kepala dapat terbentuk dua jenis BDNF, yaitu BDNF pro dan BDNF matur. Masing-masing memiliki reseptor dan fungsi yang berbeda, tergantung lamanya cedera sekunder. BDNF pro

bersifat pro apoptosis berikatan dengan reseptor p75, sedangkan BDNF matur merangsang regenerasi neuron serta rehabilitasi kognitif dan memori dengan reseptor TrkB.³ Bila proses cedera sekunder dapat diatasi dengan cepat maka BDNF matur akan dibentuk yang berperan pada neurogenesis, plastisitas sinaps, dan proses belajar.¹⁸ BDNF di otak dapat disekresi oleh sel neuron dan glia, terdistribusi hampir di seluruh jaringan otak dengan konsentrasi berbeda. Konsentrasi tertinggi terdapat di hipokampus.⁸

Penelitian ini mendapatkan kadar BDNF awal lebih rendah dari normal, lebih rendah dari hasil penelitian yang dilakukan Indarty, yaitu rerata kadar BDNF 966,04±427,66pg/mL.¹² Kadar tersebut meningkat pada satu bulan onset secara bermakna yang merupakan usaha dalam memperbaiki neuron. Penelitian lain juga menyatakan bahwa kadar serum BDNF saat onset lebih rendah dibandingkan setelah *follow up*.

Pada cedera kepala akut terdapat dua fase, yaitu cedera kepala primer dan cedera kepala sekunder. Cedera kepala primer merupakan cedera langsung pada sel neuron, sedangkan cedera sekunder dapat berupa proses hipoksik iskemia, sitotoksis, dan apoptosis. Apabila terjadi cedera kepala sekunder yang berat, maka BDNF pro yang bersifat pro apoptosis akan tinggi, yang berakibat tidak terbentuknya BDNF matur. Dikatakan juga reseptor p75 dapat memicu proses apoptosis bila sel tersebut tidak memiliki reseptor Trk.^{9,19}

Bila kerusakan sekunder berat maka kadar BDNF matur akan rendah, hingga cedera sekunder membaik. Begitu juga halnya pada saat terjadinya penekanan sitokin proinflamasi akan terjadi penurunan sinyal pengaktifan BDNF di otak, sehingga kadar BDNF akan turun. Setelah itu akan kembali peningkatan kadar BDNF sebagai usaha perbaikan jaringan otak.^{3,7,17}

Gangguan kognitif yang sering timbul setelah cedera kepala adalah gangguan memori dan belajar, gangguan konsentrasi, atensi, kecepatan memproses informasi, fungsi eksekutif tinggi, fungsi bahasa, dan proses visuospatial.^{3,4,5,6} Pada penelitian ini didapatkan domain kognitif yang banyak terganggu yaitu memori tertunda, visuospatial dan atensi. Hal ini sama dengan McCullagh (2005), yaitu semua

domain kognitif dapat terganggu akibat cedera kepala, terutama atensi, memori, fungsi eksekutif dan fungsi bahasa.²⁰

Terdapat hubungan bermakna antara kadar serum BDNF saat masuk dengan gangguan fungsi kognitif berdasarkan nilai MoCa-Ina saat satu bulan onset ($p=0,004$). Untuk mengetahui hubungan kadar serum BDNF satu bulan onset dengan gangguan fungsi kognitif dilakukan analisis korelasi Pearson, dengan hasil terdapat korelasi positif kuat dengan koefisien korelasi 0,629 dengan nilai $p=0,001$. Tidak ada penelitian pembading yang serupa. Indarty tidak mendapatkan hubungan yang bermakna antara kadar BDNF dengan keluaran klinis kognitif berdasarkan *Mini Mental State Examination* (MMSE) onset hari pertama dan kelima.¹²

Yudiarto tahun 2008 melakukan penelitian tentang kadar BDNF dari cairan serebrospinal (CSS) pasien dengan cedera kepala berat, yaitu terdapat korelasi bermakna antara perubahan kadar BDNF dengan fungsi kognitif.⁷ Dua studi prospektif mengetahui polimorfisme BDNF yaitu Frank Krueger dkk dan Elham Rostami dkk (2011) menyatakan bahwa BDNF memiliki efek terhadap pemulihan intelegensia kognitif umum pascaccedera kepala.^{21,22} Penelitian lainnya melaporkan bahwa kadar BDNF yang rendah berhubungan dengan terjadinya gangguan fungsi kognitif.^{23,24, 25,26}

Pada penelitian ini tidak didapatkan hubungan bermakna antara mekanisme trauma dan terapi dengan kadar serum BDNF. Penelitian lain melaporkan bahwa kadar BDNF pascaccedera kepala dipengaruhi oleh beberapa faktor. Indarty melaporkan penurunan kadar BDNF terjadi seiring dengan bertambahnya keparahan cedera kepala. Namun penelitian tidak mendapatkan hubungan yang bermakna antara GCS dan kadar serum BDNF saat masuk.

Terdapat korelasi negatif antara usia dengan kadar BDNF. Penelitian tentang pemberian terapi pasien cedera kepala dengan kadar BDNF yang ditemukan hanya laporan Indarty, yang mendapatkan bahwa terdapat peningkatan BDNF yang bermakna pada pasien cedera kepala yang mendapat terapi ACTH.¹²

Pada penelitian ini selain terdapat hubungan bermakna antara kadar BDNF dengan gangguan

fungsi kognitif juga didapatkan korelasi BDNF satu bulan onset dan beberapa *confounding factors* lainnya, yaitu usia, nilai GCS, dan lama pendidikan subjek dengan fungsi kognitif pascaccedera kepala. Untuk itu dilakukan analisis bivariat yang diikuti dengan analisis multivariat (regresi linier) dengan hasil kadar BDNF satu bulan onset dapat menjelaskan 58,8% tingkat gangguan fungsi kognitif pascaccedera kepala, dan sisanya disebabkan oleh variabel lainnya. Nilai p pada hubungan lama pendidikan dan gangguan kognitif juga bermakna, hal ini sesuai dengan laporan Dikmen (2009) bahwa fungsi intelegensia sebelum trauma berhubungan dengan beratnya gangguan kognitif pascaccedera kepala.⁴

Tidak didapatkan laporan tentang hubungan langsung BDNF di serum dan BDNF di CSS. Penelitian Failla dkk mengatakan bahwa pada pasien pascaccedera kepala kadar BDNF CSS cenderung meningkat terutama BDNF proapoptosis. Pada penelitian ini juga didapatkan bahwa kadar BDNF serum rendah tetapi tidak dijelaskan jenis BDNFnya. Dikatakan terdapat korelasi negatif kadar BDNF CSS dan serum yang membuktikan terdapatnya perubahan pada pertukaran sawar darah otak.²⁴

Walaupun dinamakan *brain-derived*, BDNF juga disekresi pada sel epitel, sel otot, makrofag dan leukosit. Kadar BDNF ini dipengaruhi oleh kondisi neuropsikologi, usia, serta status gizi dan pengobatan.^{27,28} Untuk menghindari bias, maka pada penelitian ini kriteria inklusi yang digunakan adalah (berdasarkan alloanamnesis) tidak mempunyai riwayat penyakit dasar dan gangguan neuropsikiatri, serta berusia 15-60 tahun.

Kelemahan penelitian ini adalah metode ELISA tidak dapat membedakan jenis BDNF pro dan matur, melainkan harus dengan pemeriksaan genetik. Demikian pula penelitian ini tidak menilai hasil CT scan, keadaan hipoksia, terapi farmakologi, dan terapi fisik, serta tidak menyertakan kelompok kontrol yang turut menentukan prognosis kognitif subjek pascaccedera kepala.

KESIMPULAN

Terdapat hubungan bermakna penurunan kadar serum BDNF saat cedera kepala dengan gangguan fungsi kognitif pascaccedera kepala.

DAFTAR PUSTAKA

1. Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia (PERDOSSI). Konsensus Nasional Penanganan Trauma Kapitis dan Trauma Spinal. PERDOSSI;2006.
2. Iskandar J. Penatalaksanaan cedera kepala secara operatif. Medan: Sumatera Utara Univ. Press; 2004.
3. Chen A, Li JX, Yu Z, Mery M. The neuroprotective roles of BDNF in hypoxic ischemic brain injury. *Biomed Rep.* 2012;1(2):167-76.
4. Dikmen SS, Corigan JD, Levin HS, Machamer J, Stiers W, Weisskopt MG. Cognitive outcome following traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil.* 2009;24(6):430-8.
5. Sherer M, Nakase-Thompson R, Yablon SA, Gonthovsky ST. Multidimensional assessment of acute confusion after traumatic brain injury. *Arch phys Med Rehabil.* 2005;86(5):896-904.
6. Walker KR, Tesco G. Molecular mechanisme of cognitive dysfunction following traumatic brain injury. *Front aging neurosci.* 2013;5:9.
7. Yudiarto FL. Perubahan kadar Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) dan Heat Shock Protein 70 (HSP70) dalam cairan cerebrospinalis ventrikel penderita cedera otak berat terhadap fungsi kognitif [disertasi]. Surabaya: Universitas Airlangga; 2008.
8. Hauck S, Gomes F, Silveira JEM, Almeida E, Possa M, Ceitlin LH. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in acute and posttraumatic stress disorder: a case report study. *Rev Bras Psiquiatri.* 2009;31(1):48-51.
9. Kaplan GB, Vasterling JJ, Vedak PC. Brain-derived neurotrophic factor in traumatic brain injury, post traumatic stress disorder, and their comorbid condition: role in pathogenesis. *Behav pharmacol.* 2010;21(5-6):427-37.
10. Susanti L. Hubungan kadar Neuron Spesifik enolase serum dengan outcome dan severitas cedera kepala [tesis]. Padang: Universitas Andalas; 2015.
11. Langlois JA, Rutland-Brown W, Wald MM. The epidemiology and impact of traumatic brain injury: a brief overview. *J Head Trauma Rehabil.* 2006;21(5):375-8.
12. Bruns JJr, Hauser WA. The epidemiology of traumatic brain injury: a review. *Epilepsia.* 2003;44(Suppl10):2-10.
13. Indarty S. Peran Acth4-10pro8-Gly9-Pro10 dan inhibitor HMG Coa reduktase dalam peningkatan Bcl-2 dan BDNF terhadap hasil akhir klinis penderita kontusio serebri [Disertasi]. Medan: Universitas Sumatera Utara; 2012.
14. CDC. Center for disease center and prevention saving lives and protecting people: Preventing Traumatic Brain Injury (TBI). CDC; 2012.
15. Depkes RI. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Riskesdas: Laporan tahun 2007. Jakarta; 2008.
16. Zang X, Chen Y, Jenkins LW, Kocharek PM, Clark RSB. Review bench to bedside review: apoptosis/programmed cell death triggered by traumatic brain injury. *Crit Care.* 2005; 9(1):66-75.
17. Nurdin AE. Psikoneuroimunologi Dasar. Edisi ke-5. Padang: Universitas Andalas;2013.
18. Autry AE, Monteggia LM. Brain derived neurotrophic factor and neuropsychiatry disorder. *Pharmacol Rev.* 2012;64(2):238-58.
19. Binder DK, Helen ES. Brain-derived neurotrophic factor. *200;22(3):123-31.*
20. McCullagh S, Feinstein A. Cognitive changes. Dalam: Silver JM, McAlister TW, editor. *Textbook of traumatic brain injury.* Arlington: American Psychiatric Publishing. 2005.hlm. 321-35.
21. Krueger F, Pardini M, Huey ED, Raymont V, Solomon J, Lipsky RH, dkk. The role of the met 66 brain-derived neurotrophic factor allele in the recovery of executive functioning after combat-related traumatic brain injury. *Journal Neurosci.* 2011; 31(2):598-606.
22. Elham R, Krueger F, Zoubak S, Monte OD, Raymont V, Pardini M, dkk. BDNF polymorphism predict general intelligence after penetrating traumatic brain injury. *PLoS One.* 2011;6(11):e27389.
23. Kim JB, Sig CJ, Yu MY, Nam K, Piao CS, Kim SW. HMGB1, a novel cytokine-like mediator linking acute neuronal death and delayed neuroinflammation in the postischemic brain. *J Neurosci.* 2006;26(24):6413-21.
24. Erickson KI, Prakash RS, Voss MW, Chaddock L, Heo S, McLaren M, dkk. Brain-derived neurotrophic factor is associated with age-related decline in hippocampal volume. *J Neurosci.* 2011;30(15):5368-75.
25. Nettiksimmons J, Simonsick EM, Harris T, Satterfield S, Rosano C, Yaffe K. The association between serum brain-derived neurotrophic factor, potential confounders, and cognitive decline: a longitudinal study. *PLoS One.* 2014;9(3):e91339.
26. Shimada H, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Anan Y, dkk. A large, cross sectional observational study of serum BDNF, cognitive function, and mild cognitive impairment in the elderly. *Front Aging Neurosci.* 2014;6(69).
27. Failla MD, Conley YP, Wagner AK. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in traumatic brain injury-related mortality, interrelationships between genetics and acute systemic and central nervous system BDNF profile. *Neurorehabil Neural Repair.* 2015;15.

28. Lotfallah C, Tadross M, Saad S. BDNF its current uses, future uses and the ethical issues surrounding its use in contemporary medicine today. Research paper based on lecturer at the Medlink Conference. Nottingham University [serial online]. 2013 [diunduh 27 september 2014]. Tersedia dari: <http://medlink-uk.net/wp-content/uploads/pathology-projects-2013/LotfallahC&SaadS&TadrossM.pdf>