

TESIS

**HUBUNGAN KADAR *VASCULAR CELL ADHESION*
MOLECULE-1 (VCAM-1) SERUM DENGAN SEVERITAS DAN
LUARAN KLINIS PASIEN STROKE ISKEMIK AKUT**

*THE RELATIONSHIP BETWEEN VASCULAR CELL ADHESION
MOLECULE-1 (VCAM-1) SERUM LEVELS AND THE SEVERITY
AND CLINICAL OUTCOMES OF ACUTE ISCHEMIC STROKE
PATIENTS*



OLEH:

CHRISTANTINA PRADESCHA ASSA

C155192013

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
PROGRAM STUDI NEUROLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

**HUBUNGAN KADAR *VASCULAR CELL ADHESION*
MOLECULE-1 (VCAM-1) SERUM DENGAN SEVERITAS DAN
LUARAN KLINIS PASIEN STROKE ISKEMIK AKUT**

KARYA AKHIR

Sebagai syarat untuk mencapai Gelar Spesialis Neurologi

Disusun dan diajukan

CHRISTANTINA PRADESCHA ASSA

Kepada:

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
PROGRAM STUDI NEUROLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR**HUBUNGAN KADAR VASCULAR CELL ADHESION MOLECULE-1 (VCAM-1) SERUM
DENGAN SEVERITAS DAN LUARAN KLINIS PASIEN STROKE ISKEMIK AKUT**

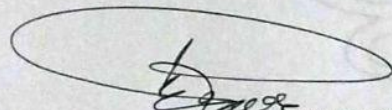
Disusun dan diajukan oleh:

CHRISTANTINA PRADESCHA ASSA
C155192013

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
Pada tanggal **29 Januari 2024**
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

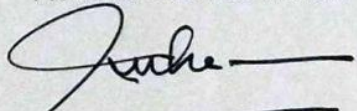
Menyetujui:

Pembimbing Utama,



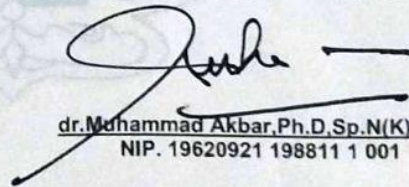
dr. Ashari Bahar, M. Kes, Sp. N(K), FINS, FINA
NIP. 19770719 2009121 1 003

Ketua Program Studi Neurologi
FK Universitas Hasanuddin



dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.N(K), DFM
NIP. 19620921 198811 1 001

Pembimbing Pendamping,



dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.N(K), DFM
NIP. 19620921 198811 1 001

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



Prof. Dr. dr. Haerani Rasvid, M. Kes, Sp. GK, Sp. PD, KGH, M. Kes
NIP. 19680530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Christantina Pradescha Assa
No. Mahasiswa : C155192013
Program Studi : Neurologi
Jenjang : Program Pendidikan Dokter Spesialis-1

Menyatakan dengan ini bahwa tesis dengan judul "Hubungan Kadar *Vascular Cell Adhesion Molecule-1* (VCAM-1) Serum Dengan Severitas Dan Luaran Klinis Pasien Stroke Iskemik Akut" adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari tesis karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan melanggar hak cipta pihak lain, saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 22 Januari 2024

Yang menyatakan



Christantina Pradescha Assa

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas berkat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul “Hubungan Kadar *Vascular Cell Adhesion Molecule-1* (VCAM-1) Serum Dengan Severitas Dan Luaran Klinis Pasien Stroke Iskemik Akut”. Tesis ini tersusun dengan baik berkat kerja keras, ketekunan, kesabaran, bantuan, dan kerja sama dari berbagai pihak.

Banyak suka dan duka yang penulis rasakan selama menyelesaikan penelitian ini. Oleh karena itu pada kesempatan ini, penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada berbagai pihak yang telah membantu Penulis menyelesaikan tesis ini, termasuk selama Penulis menjalankan Pendidikan pada Program Pendidikan Dokter Spesialis Neurologi FK Unhas:

1. dr. Ashari Bahar, Sp. S(K), M. Kes, FINS, FINA selaku Pembimbing Utama dalam penelitian ini, sekaligus Penasihat Akademik yang selalu memberikan arahan, masukan dan bimbingan selama Penulis menjalankan Pendidikan Neurologi dan selama Penulis menyelesaikan penelitian ini.
2. dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K), DFM selaku Pembimbing Pendamping sekaligus sebagai Ketua Program Studi Neurologi yang juga menjadi sumber motivasi, inspirasi, dan juga sebagai sosok seorang ayah selama Penulis menempuh pendidikan dan menyelesaikan tesis ini.
3. Dr. dr. Andi Kurnia Bintang, Sp. S(K), MARS selaku anggota Dewan Penguji sekaligus sebagai Ketua Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin periode 2019–2023 yang selalu memberikan arahan, masukan, motivasi, dan sebagai sosok seorang

Ibu yang selalu memberikan nasihat selama Penulis menjalankan pendidikan neurologi dan menyelesaikan penelitian ini.

4. Dr. dr. Jumraini Tammasse, Sp.S(K) selaku anggota Dewan Penguji sekaligus sebagai Ketua Departemen Neurologi Universitas Hasanuddin periode 2023–sekarang atas motivasi dan dukungannya selama penulis menyelesaikan pendidikan dan Menyusun tesis ini.
5. dr. Gita Vita Soraya, Ph.D selaku Pembimbing yang selalu memberikan bimbingan yang sangat berarti selama Penulis Menyusun tesis ini.
6. Para Dosen di Program Pendidikan Dokter Spesialis Neurologi FK Unhas, Prof. Dr. dr. Amiruddin Aliah, MM, Sp.S(K), Dr. dr. Susi Aulina, Sp.S(K), dr. Louis Kwadow, Sp.S(K), dr. Abdul Muis, Sp.S(K), Dr. dr. Hasmawaty Basir, Sp.S(K), Dr. dr. Yudy Goysal, Sp.S(K), Dr. dr. David Gunawan Umbas, Sp.S(K), Dr. dr. Jumraini Tammasse, Sp.S(K), dr. Cahyono Kaelan, Ph.D, Sp.PA(K), Sp.S, dr. Ummu Atiah, Sp.S(K), dr. Mimi Lotisna, Sp.S(K), Dr. dr. Audry Devisanty Wuysang, Sp.S(K), dr. M. Yunus Amran, Ph.D, Sp.S(K), FIPM, FINR, FINA, dr. Andi Weri Sompas, Sp.S(K), dr. M. Erwin Rachman, M.Kes, Sp.S(K), dr. Anastasia Juliana, Sp.S(K), dr. M. Iqbal Basri, Sp.S(K), dr. Sri Wahyuni Gani, Sp.S(K), M.Kes, dan dr. Citra Rosyidah, Sp.S(K), M.Kes yang telah mendidik dan mengajarkan banyak hal terhadap Penulis sehingga Penulis memiliki keilmuan tentang Neurologi.
7. Pak Isdar, Ibu Masse, Kak Sukur, Pak Arfan dan seluruh staff di Prodi Neurologi FK Unhas yang dengan keramahannya telah sabar memberikan pelayanan kepada Penulis sehingga kuliah dan urusan administratif menjadi sangat nyaman dan lancar.
8. dr. Jacquels Mozes Tolanda, Sp. B selaku suami tercinta atas, dukungan, dan pengertiannya selama penulis menempuh pendidikan. Dan kepada anakku tersayang Jeshua Ezechiel Tolanda yang selalu

memberikan keceriaan dan semangat disaat Penulis menempuh pendidikan.

9. dr. Yusuf Timbang Assa, Sp. A dan Jeniy Larasati, B. Sc selaku orang tua tercinta atas doa dan dukungan yang tak putus selama penulis menempuh pendidikan. Dan kepada kedua saudaraku terkasih dr. Novita Purnamasari Assa, Sp. A dan dr. Evelina Larisa Assa yang selalu memberi dukungan dan selalu mendengar keluh kesah Penulis.
10. Ruben Tolanda dan Yorinda Samenna mertua terkasih atas doa yang tak putus-putusnya dan sebagai *support system* selama penulis menempuh pendidikan. Dan kepada Linda Olivia Tolanda, Sri Gladys Tolanda, dan Lily Aprilia Tolanda, saudara-saudaraku terkasih yang menemani selama Penulis menempuh pendidikan.

Penulis juga menyampaikan terimakasih kepada seluruh pihak yang belum disebutkan namanya. Penulis memohon maaf yang sebesar-besarnya kepada semua pihak atas segala kesalahan yang terjadi selama penyusunan tesis ini dan selama Penulis menempuh pendidikan. Penulis berharap karya akhir ini dapat memberikan sumbangan terhadap perkembangan neurologi di masa depan. Semoga Tuhan Yang Maha Esa selalu menyertai setiap langkah pengabdian kita.

Makassar, 29 Januari 2024



Christantina Pradescha Assa

ABSTRAK

CHRISTANTINA PRADESCHA ASSA. Hubungan Kadar *Vascular Cell Adhesion Molecule-1* (VCAM-1) Serum Dengan Severitas Dan Luaran Klinis Pasien Stroke Iskemik Akut. (Dibimbing oleh Ashari Bahar, Muhammad Akbar, Andi Kurnia Bintang, Jumraini Tammasse, dan Gita Vita Soraya).

Pendahuluan: Stroke merupakan masalah kesehatan global dan menjadi penyebab utama kematian dan kecacatan. Aterosklerosis saat ini diketahui merupakan bagian dari penyakit inflamasi. Pada fase akut, inflamasi menyebabkan edema otak dan perluasan area iskemik. *Vascular cell adhesion molecule 1* (VCAM-1) memainkan peran krusial dalam mekanisme inflamasi segera setelah kerusakan serebral pada stroke dalam proses migrasi leukosit melintasi sel endotel.

Tujuan: Studi ini bertujuan untuk membuktikan korelasi antara kadar VCAM-1 serum dengan severitas dan luaran klinis pada pasien stroke.

Metode Penelitian: Merupakan studi *cross sectional* yang dilakukan pada bulan September-November 2023 terhadap 51 pasien stroke iskemik akut di RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar dan rumah sakit jejaring lainnya. Kadar VCAM-1 serum diperiksa menggunakan prinsip ELISA. Severitas stroke dinilai dengan *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) pada saat admisi dan luaran klinis dinilai dengan *modified Rankin Scale* (mRS) pada onset hari ke-30.

Hasil Penelitian: Uji *Mann Whitney* menunjukkan tidak ada perbedaan kadar VCAM-1 serum pada kelompok severitas (ringan dan sedang) dan kelompok luaran klinis (baik dan buruk). Uji korelasi *Spearman* didapatkan korelasi kadar VCAM-1 serum dengan severitas ($p=0.635$, $r=-0.068$) dan luaran klinis ($p=0.459$, $r=-0.106$).

Kesimpulan: Tidak terdapat hubungan antara kadar VCAM-1 serum dengan severitas dan luaran klinis pasien stroke iskemik akut.

Saran: Diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai hubungan kadar VCAM-1 serum dengan severitas dan luaran klinis pada pasien stroke iskemik akut pada berbagai senter di Indonesia.

Kata Kunci: VCAM-1, NIHSS, mRS, stroke iskemik akut

ABSTRACT

CHRISTANTINA PRADESCHA ASSA. The Relationship Between *Vascular Cell Adhesion Molecule-1* (VCAM-1) (Supervised by Ashari Bahar, Muhammad Akbar, Andi Kurnia Bintang, Jumraini Tammasse, dan Gita Vita Soraya).

Introduction: Stroke is a global health issue and leading cause of death and disability. Atherosclerosis is currently recognized as part of the inflammatory disease. In the acute phase, inflammation causes brain edema and expansion of ischaemic area. Vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) plays a crucial role in the inflammation mechanism immediately after cerebral damage in stroke, facilitating the migration of leukocytes across the endothelial cells.

Objective: This study aims to establish the correlation between VCAM-1 serum levels and severity and outcomes in stroke patients.

Research Methodology: It is a cross-sectional study conducted from September to November 2023 on 51 patients with acute ischemic stroke at RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar and other affiliated hospitals. VCAM-1 serum levels were examined using the ELISA principle. Stroke severity was assessed using the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) upon admission, and clinical outcomes were evaluated using the modified Rankin Scale (mRS) on the 30th day of onset.

Results: Mann-Whitney test results show no difference in serum VCAM-1 levels between severity groups (mild and moderate) and clinical outcome groups (good and poor). Spearman correlation test results indicate a correlation between serum VCAM-1 levels and severity ($p=0.635$, $r=-0.068$) and clinical outcomes ($p=0.459$, $r=-0.106$). **Conclusion:** There is no association between serum VCAM-1 levels and the severity and clinical outcomes of acute ischemic stroke patients.

Recommendation: Further research is needed to explore the relationship between serum VCAM-1 levels and severity and clinical outcomes in acute ischemic stroke patients at various centers in Indonesia.

Keywords: VCAM-1, NIHSS, mRS, acute ischemic stroke

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	iii
LEMBAR PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Hipotesis Penelitian.....	3
1.4. Tujuan Penelitian	3
1.5. Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1. Stroke Iskemik Akut	6
2.2. <i>Cell Adhesion Molecule</i> (CAM-1)	7
2.3. <i>Vascular Cell Adhesion Molecule-1</i> (VCAM-1).....	9
2.4. Faktor-Faktor yang Berpengaruh Terhadap Severitas dan Luaran Kliyainis Stroke Iskemik Akut.....	19
2.5. Mengukur Severitas Stroke Menggunakan <i>National Institute Health Stroke Scale</i> (NIHSS)	21
2.6. Mengukur Luaran Klinis menggunakan <i>Modified Rankin Scale</i> (MRS).....	22
2.7. Hubungan kadar VCAM-1 dengan NIHSS dan mRS	22
2.8. Kerangka Teori	30
2.9. Kerangka Konsep.....	31
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	32
3.1. Desain Penelitian	32
3.2. Tempat dan Waktu Penelitian.....	32
3.3. Populasi Penelitian.....	32
3.4. Sampel Penelitian	32
3.5. Pengambilan Sampel.....	32
3.6. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	33
3.7. Besar Sampel.....	33
3.8. Prosedur Penelitian	34
3.9. Variabel Penelitian	35
3.10. Definisi Operasional.....	35
3.11. Alur Penelitian	38
3.12. Analisis Data dan Uji Statistik	38
3.13. Izin Penelitian dan Kelayakan Etik	39

BAB IV HASIL PENELITIAN.....	40
4.1 Karakteristik Sampel Penelitian	40
4.2 Perbandingan dan Hubungan Kadar VCAM-1 Serum dengan Severitas pasien Stroke Iskemik Akut	44
4.3 Perbandingan dan Hubungan Kadar VCAM-1 Serum dengan Luaran Klinis Pasien Stroke Iskemik Akut	45
4.4 Korelasi antara Perubahan (Δ) NIHSS & Perubahan (Δ) mRS dengan kadar VCAM-1 serum	46
BAB V PEMBAHASAN	48
5.1 Karakteristik Sampel Penelitian	48
5.2 Perbandingan Kadar Serum VCAM-1 Terhadap Severitas Dan Luaran Klinis Pasien Stroke Iskemik Akut	49
5.3 Hubungan Kadar Serum VCAM-1 Terhadap Severitas Dan Luaran Klinis Pasien Stroke Iskemik Akut	50
5.4 Keunggulan dan Keterbatasan	57
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	58
DAFTAR PUSTAKA	59
LAMPIRAN	63

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Berbagai tahapan perkembangan aterosklerosis	7
Gambar 2. Struktur molekul VCAM-1 pada manusia dan tikus	10
Gambar 3. Migrasi transendotel leukosit.....	11
Gambar 4. VCAM-1 dalam konteks inflamasi	14
Gambar 5. Profil kadar sVCAM-1	17
Gambar 6. VCAM-1 pada penyakit kardiovaskular	18
Gambar 7. Kerangka Teori	30
Gambar 8. Kerangka Konsep	31
Gambar 9. Alur penelitian	38

DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Perbandingan Studi VCAM-1 pada pasien Stroke Iskemik Akut	24
Tabel 2.	Distribusi Karakteristik Subjek Penelitian	41
Tabel 3.	Sebaran nilai Median, Minimum, dan Maksimum dari Umur, Volume infark, dan kadar VCAM-1 serum	42
Tabel 4.	Perbandingan kadar VCAM-1 serum dengan sebaran nilai median, minimum, dan maximum menurut faktor risiko.....	43
Tabel 5.	Perbandingan nilai NIHSS dan mRS saat admisi dan pada hari ke 30 disertai sebaran nilai Median, Minimum, dan Maksimum	44
Tabel 6.	Perbandingan antara kadar VCAM-1 serum pada kelompok severitas ringan dan severitas sedang	45
Tabel 7.	Hubungan antara kadar VCAM-1 dengan NIHSS	45
Tabel 8.	Perbandingan antara kadar VCAM-1 serum pada luaran klinis baik dan buruk.....	46
Tabel 9.	Hubungan antara kadar VCAM-1 dengan skor mRS	46
Tabel 10.	Korelasi antara Δ NIHSS dan Δ mRS terhadap kadar VCAM-1 serum.....	47

DAFTAR SINGKATAN

ADAM	: <i>A Disintegrin And Metalloproteinase</i>
AF	: <i>Atrial Fibrillation</i>
AHA/ASA	: <i>American Heart Association/ American Stroke Association</i>
ASPECT	: <i>Alberta Stroke Program Early CT Score</i>
BPJS	: <i>Badan Penyelenggara Jaminan Kesehatan</i>
CAMS	: <i>Cell Adhesion Molecules</i>
CIED	: <i>Cardiac Implantable Electronic Devices</i>
CD106	: <i>Cluster Differentiation 106</i>
CVA	: <i>Cerebrovascular Accident</i>
D1	: <i>Domain 1</i>
D4	: <i>Domain 4</i>
DCAL	: <i>Dual carotid artery ligation</i>
DM	: <i>Diabetes melitus</i>
ELISA	: <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
HFEF	: <i>Heart Failure Ejection Fraction</i>
HT	: <i>Hipertensi</i>
ICAM-1	: <i>Intercellular Adhesion Molecule-1</i>
ICH	: <i>Intracerebral hemorrhage</i>
IFLS	: <i>Indonesian Family Life Survey</i>
IFN- γ	: <i>Interferon-gamma</i>
Ig	: <i>Immunoglobulin</i>
IL1 β	: <i>Interleukin-1 beta</i>
IMT	: <i>Indeks Massa Tubuh</i>
LDL	: <i>Low Density Lipoprotein</i>
NF- κ B	: <i>Nuclear Factor-kappa B</i>
NIHSS	: <i>National Institutes of Health Stroke Scale</i>
NOX2	: <i>Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase</i>
MCAO	: <i>Middle cerebral artery occlusion</i>
M-CSF	: <i>Macrophage Colony-Stimulating Factor</i>
MLC	: <i>Myosin light chain</i>
MMP	: <i>Matriks Metalloproteinase</i>
mRS	: <i>Modified Rankin Scale</i>
ox-LDL	: <i>Oxidized low-density lipoprotein</i>
PERDOSSI	: <i>Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia</i>
PKC α	: <i>Protein Kinase Cα</i>
PAK	: <i>p21-activated protein kinase</i>
PTP1B	: <i>Protein tyrosine phosphatase</i>
Rac1	: <i>Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1</i>
Riskesdas	: <i>Riset Kesehatan Dasar</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
RNA	: <i>Ribonucleic Acid</i>
SCAF	: <i>Studies of subclinical atrial fibrillation</i>
SGOT	: <i>Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase</i>

SGPT	: <i>Serum Glutamic Pyruvic Transaminase</i>
T2DM	: <i>Type 2 Diabetes melitus</i>
TACE	: <i>Tumor necrosis factor-alpha-converting enzyme</i>
TIA	: <i>Transient Ischemic Attack</i>
TLRs	: <i>Toll-Like Receptors</i>
TNF- α	: <i>Tumour Necrosis Factor alpha</i>
TOAST	: <i>Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment</i>
VCAM-1	: <i>Vascular Cell Adhesion Molecule-1</i>
VLA-4	: <i>Very Late Antigen-4</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Rekomendasi Persetujuan Etik	62
Lampiran 2.	Naskah Penjelasan Subjek	63
Lampiran 3.	Formulir Persetujuan Mengikuti Penelitian	65
Lampiran 4.	Lembar Skor NIHSS	66
Lampiran 5.	Lembar mRS	68
Lampiran 6.	Data Penelitian	69

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Stroke merupakan masalah kesehatan global yang signifikan dan menjadi penyebab utama kematian dan kecacatan. Menurut WHO pada tahun 2021, stroke merupakan penyebab kematian kedua dan penyebab utama kecacatan secara global. Stroke mempengaruhi individu dari segala usia, tetapi beban yang lebih tinggi terjadi pada populasi lanjut usia. Setiap tahun, sekitar 15 juta orang di seluruh dunia mengalami stroke. Selain itu, terdapat sekitar 50 juta orang yang menjadi penyintas stroke dan hidup dengan tingkat kecacatan tertentu (*World Health Organization, 2023*).

Di Indonesia, menurut data stroke dari survei Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) yang dilakukan tiap 5 tahun, terlihat bahwa prevalensi stroke mengalami kenaikan dari 1,5% pada tahun 2007 menjadi 2,2% pada tahun 2013 dan kemudian menjadi 2,8% pada tahun 2018 dengan angka kematian akibat stroke sebesar 8,3%. Hal ini menunjukkan bahwa masalah stroke semakin meningkat di Indonesia (Kementerian Kesehatan RI, 2018). Menurut data BPJS Kesehatan, pada tahun 2016, biaya perawatan kesehatan stroke sebesar 1,43 triliun rupiah pada tahun 2016, kemudian naik menjadi 2,19 triliun Rupiah pada tahun 2017, dan pada tahun 2018 mencapai 2,57 triliun rupiah. Berdasarkan *Indonesian Family Life Survey (IFLS)*, beban ekonomi pada rumah tangga akibat stroke mencapai 0,29 miliar Dolar Amerika pada tahun 2010. Dalam Sistem Registrasi Sampel Indonesia tahun 2014, stroke merupakan penyakit paling umum (21,1%) (Venketasubramanian et al., 2022).

Banyak faktor risiko ditemukan terkait dengan stroke. Pengetahuan bahwa aterosklerosis adalah bagian dari penyakit inflamasi telah membawa pada pengakuan bahwa inflamasi dan marker-markernya adalah faktor risiko baru yang signifikan untuk perkembangan penyakit kardiovaskular dan serebrovaskular. Hasil dari banyak penelitian terbaru menunjukkan bahwa peran inflamasi dalam terjadinya dan perkembangan kerusakan otak iskemik

sangat penting (Supanc et al., 2011). Pada fase akut, inflamasi ini menyebabkan edema otak dan perluasan area iskemik. Oleh karena itu, pengaruhnya terhadap prognosis sangat menarik. *Cell Adhesion Molecules* (CAMs) memainkan peran krusial untuk memulai mekanisme inflamasi segera setelah kerusakan serebral pada stroke dalam proses migrasi leukosit (monosit dan limfosit) melintasi sel endotel (Richard et al., 2015).

Pada awal terjadinya stroke iskemik, terjadi peningkatan permeabilitas sawar darah otak, dan sel endotel mengeluarkan beberapa CAMs, termasuk *Vascular Cell Adhesion Molecule-1* (VCAM-1) ke dalam aliran darah. Cedera otak iskemik menyebabkan akumulasi radikal bebas, yang menginduksi keadaan proinflamasi, dan peningkatan *Nuclear Factor-kappa B* (NF- κ B) dan *Interleukin-1 beta* (IL1 β), yang bertanggung jawab atas peningkatan ekspresi VCAM-1. Peningkatan dalam kadar VCAM-1 di dalam serum/darah plasma secara luas dilaporkan pada pasien setelah stroke (Troncoso et al., 2021). Zhang et al. (2020) menyebutkan bahwa peningkatan kadar plasma VCAM-1 setelah stroke iskemik berkorelasi dengan tingkat keparahan stroke (Zhang et al., 2020).

Zera et al. (2020) meneliti tentang pemberian anti VCAM-1 pada mencit dengan oklusi *middle cerebral artery* (MCA) pada 6 jam dan 4 hari setelah stroke menemukan bahwa pemberian anti VCAM-1 pada fase akut mengurangi mikrogliosis sebesar 30% ($p=0,0476$) dan astrogliosis sebesar 39% ($p<0,03$). Pemberian anti VCAM-1 4 hari setelah stroke mengurangi infiltrasi sel B (sekitar 25%, nilai $p=0,0015$) dan sel T (sekitar 50%, nilai $p=0,0192$). Secara keseluruhan, temuan-temuan ini menetapkan VCAM-1 sebagai target terapeutik yang mungkin untuk mencegah neuroinflamasi yang disebabkan oleh stroke baik dalam proses akut maupun kronis (Zera et al., 2020).

Beberapa studi sebelumnya yang meneliti tentang hubungan VCAM-1 dan severitas pasien stroke iskemik akut belum sepenuhnya jelas. Penelitian yang menunjukkan hubungan bermakna antara kadar VCAM-1 dengan derajat klinis dan luaran klinis yaitu penelitian Peycheva et al. (2022), de Araújo et al. (2022), Lehmann et al. (2022), Maglinger et al. (2021), dan Richard et al. (2015).

Sedangkan hasil penelitian yang tidak menunjukkan hubungan kadar VCAM-1 dengan luaran klinis yaitu penelitian Wang et al. (2006), Matusik et al. (2009), Supanc et al. (2011), dan Dahshan et al. (2019). Hal ini menarik untuk diteliti karena kita masih perlu menemukan faktor-faktor prognostik dan target terapeutik baru dalam stroke iskemik. Oleh karena itu, untuk mengetahui lebih banyak terkait masalah ini, peneliti mencoba menyelidiki hubungan antara kadar VCAM-1 serum dengan severitas dan luaran klinis pasien stroke iskemik akut.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut: Apakah terdapat hubungan antara kadar VCAM-1 serum dengan severitas dan luaran klinis pasien stroke iskemik akut?

1.3 Hipotesis Penelitian

Terdapat hubungan antara kadar VCAM-1 serum dengan severitas dan luaran klinis pasien stroke iskemik akut. Semakin meningkat kadar VCAM-1, severitas semakin berat dan luaran klinis semakin buruk.

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui hubungan antara kadar VCAM-1 serum dengan severitas dan luaran klinis pasien stroke iskemik akut.

1.4.2 Tujuan Khusus

- a. Mengukur kadar *Vascular Cell Adhesion Molecule-1* (VCAM-1) serum pasien stroke iskemik akut.
- b. Mengukur severitas pasien stroke iskemik akut saat admisi menggunakan NIHSS.
- c. Menilai luaran klinis pasien stroke iskemik akut menggunakan mRS.
- d. Membandingkan kadar VCAM-1 serum pada severitas ringan, sedang, sedang berat, dan berat.

- e. Membandingkan kadar VCAM-1 serum pada luaran klinis baik dan buruk.
- f. Menetapkan hubungan kadar VCAM-1 serum dengan skor NIHSS.
- g. Menetapkan hubungan kadar VCAM-1 serum dengan skor mRS.

1.5 Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian yang diharapkan dari penelitian ini adalah:

1.5.2.1 Manfaat di bidang ilmu pengetahuan

1. Memberikan informasi ilmiah mengenai hubungan antara kadar *Vascular Cell Adhesion Molecule-1* serum terhadap severitas dan luaran klinis pasien stroke iskemik akut.
2. Sebagai bahan edukasi terhadap prognosis suatu penyakit.

1.5.2.2 Manfaat dalam aplikasi klinis

Dapat digunakan sebagai salah satu dasar dalam memberikan informasi terkait hubungan kadar VCAM-1 serum terhadap severitas dan luaran klinis pasien stroke iskemik.

1.5.2.3 Manfaat bagi pengembangan penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber informasi dan sebagai rujukan untuk penelitian yang terkait selanjutnya.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Stroke Iskemik

2.1.1. Definisi

Definisi stroke menurut *American Heart Association/American Stroke Association* (AHA/ASA) adalah manifestasi klinis akut akibat disfungsi neurologis pada otak, medula spinalis, dan retina baik sebagian atau menyeluruh yang menetap selama ≥ 24 jam atau menimbulkan kematian akibat gangguan pembuluh darah. Stroke yang disebabkan oleh infark (dibuktikan melalui pemeriksaan radiologi, patologi, atau bukti lain yang menunjukkan iskemik otak, medulla spinalis, atau retina) disebut stroke iskemik (Sacco et al., 2013).

2.1.2. Patogenesis aterosklerosis

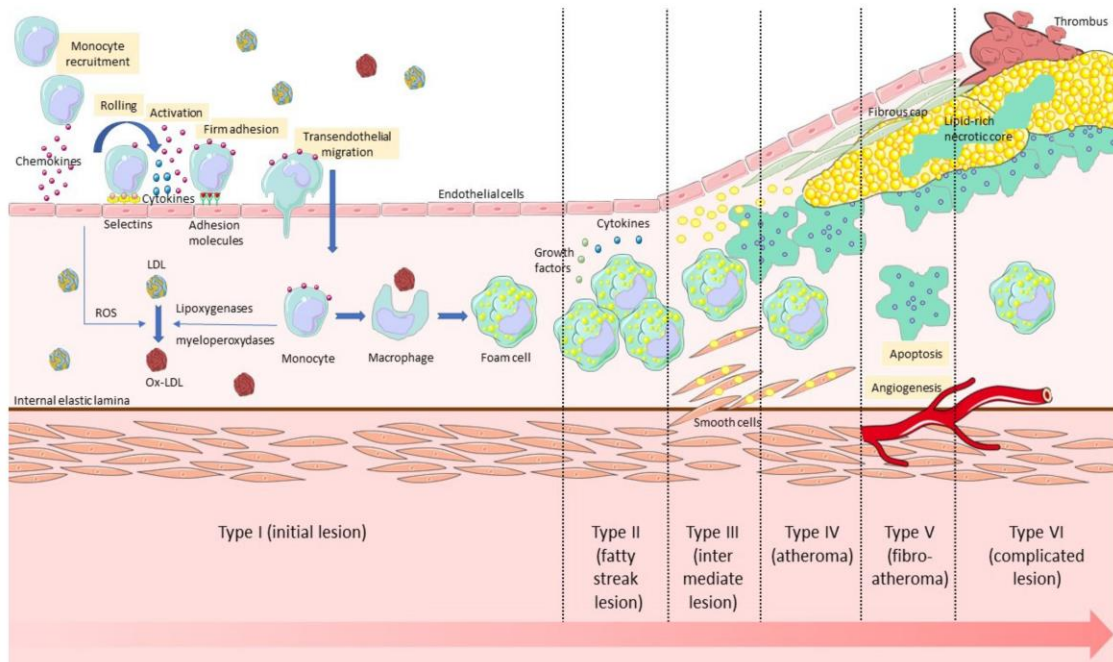
Aterosklerosis adalah penyebab utama penyakit kardiovaskular, dan manifestasi klinis utamanya adalah penyakit arteri koroner, stroke, dan penyakit arteri perifer. Aterosklerosis merupakan penyakit arteri kronis progresif yang ditandai dengan pembentukan plak ateromatosa pada tunika intima melalui inflamasi, aktivasi sel imun, akumulasi lipid, nekrosis, dan fibrosis. Beberapa faktor risiko meningkatkan kemungkinan berkembangnya aterosklerosis. Merokok, tekanan darah tinggi, dislipidemia, diabetes dan obesitas adalah beberapa faktor risiko yang dapat dimodifikasi.

Disfungsi endotel adalah tahap awal terjadinya aterosklerosis. Hal ini disebabkan oleh *shear stress* akibat aliran darah yang turbulen, tekanan darah tinggi, merokok atau hipoksia intermiten pada ketidakseimbangan stres oksidatif pada pasien dengan faktor risiko. Sel endotel mulai mensekresi kemokin yang merekrut monosit dan limfosit T. Kemokin ini mempunyai kekhususan terhadap tipe sel leukosit yang mengekspresikan reseptor kemokin. Rekrutmen leukosit melalui tiga langkah: (1) *rolling*, (2) adhesi, dan

(3) migrasi. Selama langkah *rolling adhesion*, ada interaksi/ikatan sementara dengan *selectin* pada sel endotel yang teraktivasi. Kemudian, leukosit yang melambat menghasilkan sitokin, seperti TNF- α , yang mendorong produksi lebih banyak sitokin serta ekspresi berlebih dari molekul adhesi leukosit pada permukaan sel endotel. Endotelium yang teraktivasi juga mengeluarkan kemokin yang meningkatkan afinitas *integrin-leukosit* terhadap molekul adhesi pembuluh darah. Integrin $\alpha 4\beta 1$ (VLA-4), $\alpha L\beta 2$ (LFA-2, CD11a/CD18) dan $\alpha M\beta 2$ (Mac-1, CD11b/CD18) berikatan dengan afinitas tinggi, pada molekul adhesi yang diekspresikan pada sel-sel endotel, yang menginisiasi sinyal intraseluler pada sel-sel endotel, mengakibatkan gangguan fungsional, dan memungkinkan migrasi transendotel leukosit.

Modifikasi *Low Density Lipoprotein* (LDL), khususnya yang teroksidasi, memainkan peran utama dalam proses aterosklerotik. LDL dapat dioksidasi oleh *reactive oxygen species* (ROS) yang diproduksi oleh sel endotel atau dapat teroksidasi oleh lipoksigenase atau mieloperoksidase yang diproduksi oleh neutrofil dan monosit darah yang diaktifkan.

Setelah disfungsi endotel, monosit bermigrasi ke ruang subintimal dan menjadi makrofag yang memfagosit ox-LDL setelah mengikat reseptor *scavenger*. Akumulasi ox-LDL dalam makrofag menginduksi transformasinya menjadi sel busa, yang memiliki efek proinflamasi dengan mensekresi sitokin dan *growth factor* (IL1 β , IFN- γ , TNF- α dan M-CSF). Sel busa berkembang dan bisa mengalami apoptosis dan membentuk inti nekrotik. Sel otot polos tunika media juga bermigrasi ke tunika intima dan berproliferasi karena faktor pertumbuhan yang disekresikan oleh makrofag, sel endotel dan limfosit T. Sel otot polos ini dapat bergabung dengan ox-LDL pada subendotel dan mensekresi protein matriks ekstraseluler, menyebabkan pembentukan *fibrous cap*. Selain itu, kurangnya fibrinolisis yang berkontribusi terhadap aterogenesis merupakan faktor risiko komplikasi trombotik. Pecahnya plak juga mendorong berkembangnya lingkungan protrombotik (Thayse et al., 2020).



Gambar 1. Berbagai tahapan perkembangan aterosklerosis, mulai dari disfungsi endotel hingga pecahnya plak dengan trombosis (Thayse et al., 2020)

2.2. Cell Adhesion Molecule (CAM)

Cell Adhesion Molecule (CAM) merupakan protein membran integral yang memiliki domain sitoplasma, transmembran, dan ekstraseluler. Lusinan molekul adhesi yang berbeda telah diidentifikasi, namun molekul adhesi secara konvensional dibagi menjadi empat kelompok utama, yang masing-masing memiliki fungsi berbeda:

1. *Selectins*

Selectins memediasi rolling leukosit pada endotel kapiler. *E-selectin* (CD62E) disintesis setelah stimulasi oleh sitokin seperti *tumor necrosis factor- α* (TNF- α) dan *interleukin-1* (IL-1) dan diekspresikan pada membran sel endotel setelah beberapa jam. *P-selectin* (CD62P) secara konstitutif terdapat pada membran granula sel endotel dan trombosit. Oleh karena itu, ia dapat diekspresikan pada membran sel luar segera setelah aktivasi sel oleh stimulan seperti trombin atau histamin. Sel target *E-* dan *P-selectin* adalah neutrofil dan monosit. Kontrareseptor pada leukosit ini

merupakan struktur karbohidrat pada membran glikoprotein dan *L-selectin*. *L-selectin* (CD62L) terdapat pada limfosit, neutrofil, dan monosit. Setelah aktivasi seluler, ia dilepaskan dari membran sel melalui pembelahan proteolitik.

2. *Immunoglobulin gene superfamily*

Firm adhesion leukosit ke sel endotel serta aktivasi leukosit dimediasi oleh reseptor *immunoglobulin gene superfamily*. Ada 5 molekul yang diekspresikan: *Intercellular adhesion molecule-1* dan -2 (ICAM-1 dan ICAM-2), *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1), *platelet-endothelial cell adhesion molecule-1* (PECAM-1), dan *mucosal addressin-1* (MAdCAM-1). CAM terlibat dalam adhesi leukosit pada gaya geser yang relatif rendah dan menyebabkan perlekatan leukosit ke endotel yang lebih kuat dibandingkan *selectin*. ICAM-1 (CD54), suatu rantai tunggal glikoprotein 76-110 kDa, telah diidentifikasi sebagai ligan untuk molekul adhesi leukosit yang ditetapkan sebagai antigen terkait fungsi limfosit (LFA-1). Interaksi ICAM-1 dengan LFA-1 pada sel endotel diduga memfasilitasi migrasi limfosit dan infiltrasi sel inflamasi. ICAM-1 ada dalam jumlah rendah pada membran sel sel endotel, leukosit, sel epitel, dan fibroblas. Ekspresinya sangat meningkat jika distimulasi oleh sitokin. ICAM-2 (CD102) merupakan reseptor membran sel endotel yang tidak meningkat setelah stimulasi, sedangkan ekspresi VCAM-1 (CD106) pada sel endotel diinduksi oleh TNF- α dan IL-1. PECAM-1 (CD31) berperan dalam perlekatan sel endotel satu sama lain, dalam adhesi leukosit, dan khususnya dalam transmigrasi melintasi endotel. Ekspresi permukaannya pada sel endotel tidak ditingkatkan oleh sitokin.

3. *Integrin*

Setelah *rolling* leukosit pada permukaan endotel berhenti, integrin pada leukosit terbentuk yang diaktifkan oleh kemokin, kemoatraktan, dan sitokin. Integrin CD18 atau $\beta 2$ terbatas pada leukosit dan berikatan dengan kontra-reseptor *immunoglobulin gene superfamily*. Leukosit dan monosit juga mengekspresikan integrin $\alpha 4\beta 1$ (*very late antigen-4* (VLA-4),

yang berikatan dengan VCAM-1 dan ligan dari matriks subendotel. Di otak, sel endotel, astrosit, dan membran basal berkontribusi membentuk sawar darah otak, dan interkoneksinya dimediasi oleh integrin. Kerusakan pada molekul-molekul ini dapat menyebabkan kerusakan parah pada sawar darah otak. Integrin lain memainkan peran penting dalam neoangiogenesis, inflamasi, perbaikan luka dan ontogenesis, oleh karena itu mungkin penting untuk perbaikan jaringan setelah kejadian iskemik.

4. *Cadherin*

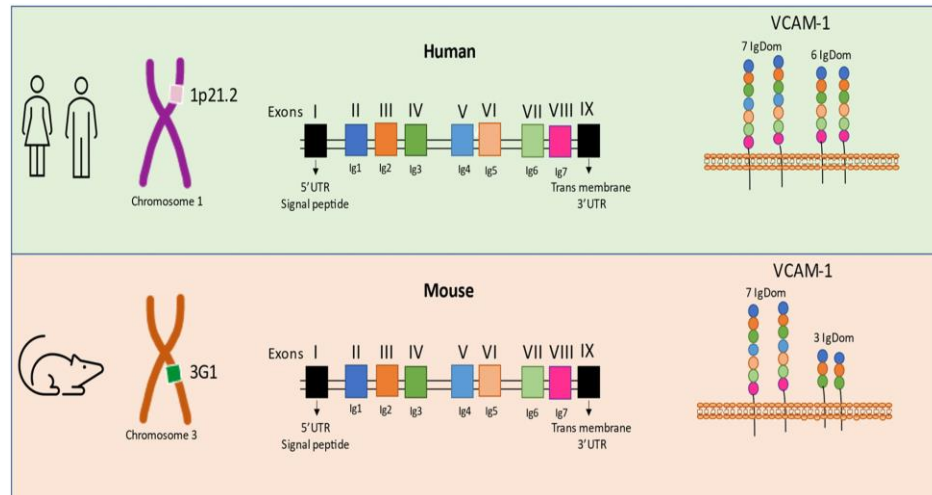
Ada tiga molekul *cadherin* berbeda *E-cadherin*, *N-cadherin*, dan *P-cadherin*, dimana spesifisitas sel dan jaringan serta ekspresinya sangat berbeda. *Cadherin* adalah protein transmembran yang terdiri dari domain ekstraseluler dan memediasi interaksi sel-sel yang bergantung pada kalsium.

Dalam kondisi normal, ekspresi molekul adhesi di permukaan sel sedikit atau tidak ada sama sekali. Berbagai proses inflamasi menginduksi ekspresi mereka, seperti iskemia serebral, dengan peningkatan regulasi yang dimediasi oleh sitokin (Cengiz et al., 2009).

2.3. ***Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1)***

2.3.1. **Struktur molekul**

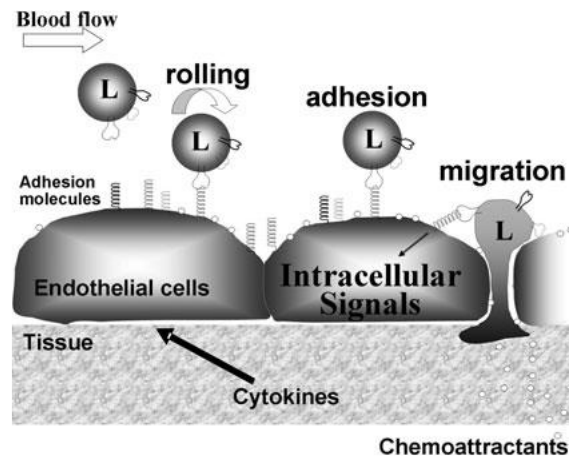
VCAM-1 atau cluster diferensiasi 106 (CD106) adalah protein yang pada manusia dikodekan oleh gen VCAM-1. VCAM-1 adalah anggota superfamili imunoglobulin, superfamili protein termasuk antibodi dan reseptor sel-T. Gen VCAM-1 mengandung enam atau tujuh domain imunoglobulin, dan diekspresikan pada pembuluh darah besar dan kecil hanya setelah sel endotel dirangsang oleh sitokin. VCAM-1 disambung menjadi dua transkrip RNA yang diketahui yang mengkodekan isoform yang berbeda pada manusia. Produk gen adalah sialoglycoprotein permukaan sel, protein membran tipe I yang merupakan anggota superfamili Ig (Troncoso et al., 2021).



Gambar 2. Struktur molekul VCAM-1 pada manusia dan tikus. VCAM-1 dikodifikasikan pada manusia dalam kromosom 1, mengandung 9 ekson yang menghasilkan dua varian penyambungan: 7 domain Ig dan 6 domain Ig. Pada tikus, VCAM-1 dikodifikasikan dalam kromosom 3, dengan 9 ekson manusia yang sama, tetapi dengan varian penyambungan yang mengandung 7 domain Ig dan 3 domain Ig (Troncoso et al., 2021)

2.3.2. Peran VCAM-1 dalam inflamasi

Rekrutmen leukosit diatur oleh *Reactive Oxygen Species* (ROS) selama inflamasi. Selama inflamasi, leukosit direkrut ke dalam jaringan melalui molekul adhesi dan kemokin (Gambar 3). Spesifisitas perpindahan leukosit ke jaringan diatur oleh kombinasi kemokin dalam lingkungan mikro, molekul adhesi pada endotel, dan reseptor leukosit untuk kemokin tersebut dan molekul adhesi. Lebih lanjut, kombinasi molekul adhesi vaskular yang diekspresikan oleh sel endotel bergantung pada stimulan untuk aktivasi endotel. Sel-sel endotel di tempat inflamasi memerlukan induksi ekspresi molekul adhesi. Ekspresi molekul adhesi diinduksi oleh beberapa mediator, termasuk sitokin yang diproduksi di jaringan, tingkat ROS yang tinggi, turbulensi aliran darah pada percabangan pembuluh darah, atau stimulasi mikroba pada *Toll-Like Receptors* (TLRs). Dengan demikian, rangsangan lingkungan mikro mengatur spesifisitas rekrutmen leukosit.



Gambar 3. Migrasi transendotel leukosit. Selama inflamasi, sitokin yang diproduksi di jaringan menginduksi ekspresi molekul adhesi sel endotel. Selain itu, kemoatraktan yang dilepaskan oleh jaringan dan sel endotel meningkatkan afinitas molekul adhesi leukosit serta memberikan arahan untuk migrasi leukosit. Rekrutmen leukosit vaskular ini merupakan proses tiga langkah yang melibatkan penggulungan leukosit dengan afinitas rendah pada endotel diikuti dengan penangkapan leukosit pada endotel melalui adhesi afinitas tinggi, dan kemudian transmigrasi leukosit melalui endotel (L = Leukosit) (Cook-Mills et al., 2011)

Pengikatan leukosit pada molekul adhesi mengaktifkan sinyal di dalam sel endotel yang memungkinkan pembukaan *tight junction* sebagai celah antar sel endotel yang dilalui leukosit untuk bermigrasi. Pergerakan leukosit melalui saluran ini distimulasi oleh kemokin yang diproduksi oleh endotel dan jaringan. Mayoritas leukosit bermigrasi melalui *tight junction*, namun dalam kondisi inflamasi berat, sebagian kecil leukosit juga dapat bermigrasi melalui sel endotel melalui migrasi transeluler. Ketika terjadi hambatan pada sinyal molekul adhesi pada sel endotel, leukosit tidak berikatan dengan endotel, proses migrasi transendotel tidak terjadi dan sering kali dilepaskan dari endotel dan mengalir mengikuti aliran darah seperti yang ditunjukkan oleh mikroskop intravital. Dengan demikian, molekul adhesi sel endotel dan sinyal intraselulernya merupakan sumber intervensi dalam perekrutan leukosit. Rekrutmen leukosit dalam pembuluh darah adalah proses tiga langkah yang melibatkan *rolling* leukosit pada endotel diikuti dengan penangkapan leukosit pada endotel melalui adhesi afinitas tinggi, dan

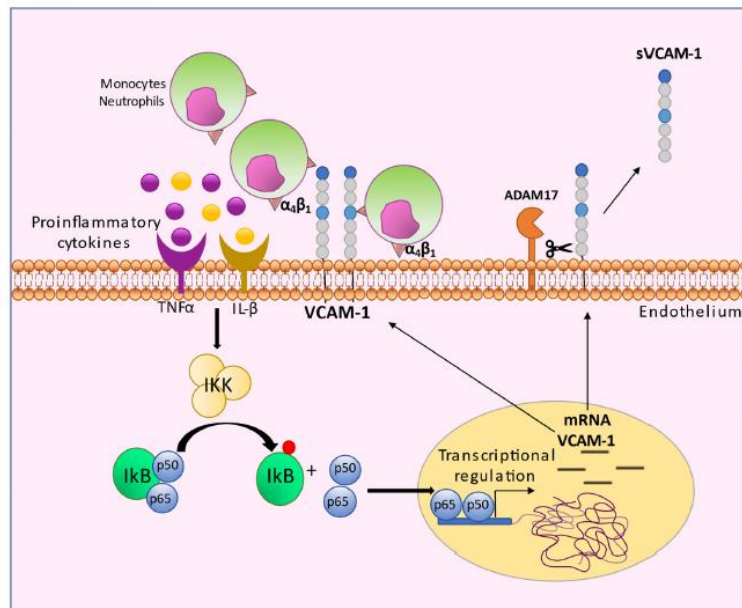
kemudian transmigrasi leukosit melalui endotel. *Rolling* leukosit pada sisi luminal endotel dimediasi oleh reseptor afinitas rendah, *selectin* dan *adressin*. Sebagai pengganti interaksi *selectin* dan *adressin*, *rolling* juga dapat dimediasi oleh leukosit $\alpha 4\beta 1$ -*integrin* dalam keadaan afinitas rendahnya berinteraksi dengan VCAM-1 (CD106) pada endotelium. Pengikatan *selectin* pada leukosit merangsang sinyal pada leukosit, meningkatkan afinitas reseptor keluarga integrin yang kemudian berikatan dengan molekul adhesi ICAM-1 (CD54) atau VCAM-1. Pengikatan integrin dengan afinitas tinggi oleh leukosit darah memediasi penangkapan leukosit pada endotelium. Kemudian, leukosit yang ditangkap bermigrasi ke jaringan.

Afinitas integrin leukosit terhadap molekul adhesi vaskular juga meningkat dengan cepat melalui sinyal dari reseptor kemokin pada leukosit. Kemokin mempunyai kekhususan terhadap jenis sel leukosit yang mengekspresikan reseptor kemokin. Aktivasi spesifik kemokin ini menghasilkan peningkatan afinitas integrin pada subset leukosit yang merespons kemokin di lingkungan mikro. Jadi, sel T, sel B, sel mast, eosinofil, monosit, dan sel induk bermigrasi pada VCAM-1, namun aktivasinya untuk berikatan dengan VCAM-1 bergantung pada kemokin spesifik tipe sel di lingkungan mikro. Leukosit yang teraktivasi kemokin dipilih untuk migrasi melalui adhesi afinitas tinggi yang dimediasi integrin. Leukosit yang melekat kemudian bermigrasi berdasarkan gradien kemokin ke dalam jaringan (Cook-Mills et al., 2011).

Setelah diekspresikan pada permukaan sel endotel, VCAM-1 dapat mengikat beberapa ligan pada leukosit: terutama integrin $\alpha 4\beta 1$, serta integrin $\alpha 4\beta 7$, integrin $\alpha d\beta 2$, galektin-3 dan osteonektin. Integrin $\alpha 4$ mengikat dua domain dari tujuh bentuk domain mirip Ig dari VCAM-1, domain pertama (D1) dan keempat (D4), dan pengikatan ini diatur oleh status aktivasi integrin. Ligan utama VCAM-1, integrin $\alpha 4\beta 1$ (juga disebut VLA-4, atau CD49d/CD29) yang diekspresikan pada leukosit, memainkan peran penting dalam *rolling* adhesi dan adhesi kuat leukosit

sebelum transmigrasi mereka. Integrin $\alpha 4\beta 1$ yang tidak aktif berikatan dengan motif asam dalam D1 VCAM-1 di bawah regulasi oleh ekspresi CD24, tetapi integrin $\alpha 4\beta 1$ membutuhkan aktivasi afinitas yang lebih tinggi oleh kation atau kemokin divalen untuk mengikat domain 4 (Thayse et al., 2020).

Ikatan ligan ke VCAM-1 mengaktifkan aliran kalsium dan *Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1* (Rac1), yang menginduksi dua jalur yang berbeda. Salah satu jalur dimulai dengan aktivasi *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 2* (NOX2). NOX2 menghasilkan spesies oksigen reaktif (ROS), yang mengaktifkan *matriks metalloproteinase* (MMP) dan protein kinase C α (PKC α). PKC α yang diaktifkan menyebabkan aktivasi *protein tyrosine phosphatase 1B* (PTP1B), yang berperan dalam gangguan pertautan sel endotel dalam transmigrasi leukosit. Rac1 menginduksi jalur lain, jalur *Rac1-p21-activated protein kinase (PAK)-myosin light chain (MLC)*, yang merangsang pembentukan serat aktin. Semua jalur ini menyebabkan perombakan sitoskeleton, melemahkan pertautan antarsel endotel, dan dengan demikian memfasilitasi migrasi leukosit. Selain itu, VCAM-1 dapat dilepaskan dari permukaan endotel melalui pemecahan proteolitik oleh disintegrin metalloproteinase, terutama ADAM17 (juga disebut *tumor necrosis factor-alpha-converting enzyme (TACE)*), dan dalam jumlah yang lebih sedikit ADAM8 dan ADAM9. Pemecahan juxtamembran melepaskan protein larut 100 kDa, VCAM-1, ke dalam plasma. Bentuk larut dari VCAM-1 merangsang kemotaksis leukosit dengan mengikat integrin $\alpha 4\beta 1$ afinitas tinggi. Dengan demikian, *soluble VCAM-1* (sVCAM-1) adalah biomarker yang menjanjikan untuk penyakit aterosklerosis seperti penyakit arteri koroner, tetapi tingkat sVCAM-1 yang lebih tinggi juga ditemukan dalam penyakit lain yaitu diabetes mellitus tipe 1, penyakit radang usus, dan bronkiolitis akut pada anak-anak (Thayse et al., 2020).



Gambar 4. VCAM-1 dalam konteks inflamasi (Troncoso et al., 2021)

Pada inflamasi akut, di bawah sitokin pro-inflamasi, seperti TNF α dan IL-1 β , VCAM-1 diekspresikan pada membran plasma melalui peningkatan transkripsi yang diinduksi oleh jalur IKK/NF- κ B. mRNA VCAM-1 kemudian diterjemahkan, dan proteinnya bermigrasi ke membran plasma. Leukosit mengungkapkan integrin $\alpha_4\beta_1$, ligand primer untuk VCAM-1. Interaksi antara integrin $\alpha_4\beta_1$ dan VCAM-1 menyebabkan *adhesi* dan *rolling* leukosit ke endotelium pembuluh darah dalam skenario inflamasi berbagai jaringan. VCAM-1 juga diproses oleh ADAM-17, menghasilkan varian pelepasan VCAM-1 yang disekresikan ke interstisium dan plasma sVCAM-1 (Troncoso et al., 2021).

2.3.3. Peran VCAM-1 pada stroke iskemik akut

Molekul adhesi utama yang diekspresikan oleh endotel teraktivasi adalah *E-selectin*, *Intercellular Adhesion Molecule-1* (ICAM-1) dan *Vascular Cell Adhesion Molecule-1* (VCAM-1). Mereka bertanggung

jawab atas adhesi dan migrasi monosit dan limfosit. Namun, prevalensinya pada lesi aterosklerotik berbeda: *E-selectin* jarang terlihat pada plak ateromatosa (14% kasus); ICAM-1 terdapat pada 46% lesi aterosklerotik; dan VCAM-1 adalah molekul adhesi yang paling umum pada aterosklerosis (82%). Oleh karena itu VCAM-1 adalah target marker yang baik untuk diteliti pada stroke iskemik akut (Thayse et al., 2020).

Pada fase awal pasca stroke iskemik, terdapat peningkatan permeabilitas sawar darah otak, dan sel-sel endotel mengekspresikan beberapa molekul adhesi sel, termasuk VCAM-1 yang dilepaskan ke dalam aliran darah. Cedera otak iskemik menyebabkan akumulasi radikal bebas, yang menginduksi keadaan proinflamasi, dan upregulasi NF- κ B dan IL-1 β , bertanggung jawab atas peningkatan ekspresi VCAM-1. Peningkatan kadar serum/plasma VCAM-1 telah banyak dilaporkan pada pasien setelah stroke. Zhang et al. (2020) menunjukkan bahwa peningkatan kadar plasma VCAM-1 setelah stroke iskemik serebral berkorelasi dengan tingkat keparahan kejadian tersebut. Penelitian pada tikus dengan stroke yang berbeda (iskemik dan hemoragik), telah menunjukkan peningkatan ekspresi VCAM-1 di jaringan otak. Menariknya, tingkat VCAM-1 dan kinetika upregulasi sangat bervariasi di antara model yang berbeda (Zhang et al., 2020). Penelitian pada 3 model tikus stroke dengan *dual carotid artery ligation* (DCAL), *middle cerebral artery occlusion* (MCAO), dan *intracerebral hemorrhage* (ICH), ditemukan bahwa upregulasi VCAM-1 spesifik hanya dalam model iskemik, dengan peningkatan pada 3 jam dalam model DCAL dan 3 dan 24 jam dalam model MCAO. Dalam studi yang sama ini, tingkat VCAM-1 dengan puncak pada 24 jam yang kembali ke awal pada 5 hari setelah stroke. Kelompok lain menunjukkan korelasi antara tingkat VCAM-1 dan stroke pada pasien dengan luaran klinis yang buruk. Dalam penelitian ini, VCAM-1 diusulkan sebagai indikator prognosis pada fase selanjutnya dari manajemen pasien. Studi-studi ini

menyoroti pentingnya waktu evaluasi VCAM-1 dalam kondisi patofisiologis dan variasi yang diamati di antara berbagai jenis pasien (Lee et al., 2020).

Studi sebelumnya telah melaporkan bahwa VCAM-1 adalah prediktor kejadian kardiovaskular, seperti serangan jantung dan stroke iskemik. Blann et al. (1999) menemukan ekspresi tinggi VCAM-1 oleh astrosit dan sel endotel di daerah iskemik dari pasien stroke iskemik. Vemuganti et al. (2004) menunjukkan bahwa ekspresi mRNA VCAM-1 tidak pernah berubah di korteks ipsilateral antara tiga dan 72 jam setelah reperfusi.

Penelitian Richard et al. (2015) menemukan tingginya kadar VCAM-1 dalam darah dan tetap selama beberapa hari ini sesuai dengan migrasi monosit dalam parenkim otak melalui VCAM-1. Kadar VCAM-1 yang tinggi telah digambarkan menurun dalam 4 hari pertama setelah onset stroke, dalam kaitannya dengan perbaikan klinis yang terlihat pada pasien. Aktivasi endotel kedua mengarah pada produksi CAM pada akhir minggu kedua setelah stroke. Produksi ini dapat berpartisipasi dalam remodeling jaringan, tergantung pada volume nekrosis serebral. Penelitian ini mengamati hanya tingkat VCAM-1 yang tinggi, yang sebagian dapat menjelaskan kinerjanya sebagai indikator prognosis selama minggu ketiga. Selain itu, VCAM-1 diduga memediasi inflamasi pada plak aterosklerotik, meningkatkan risiko pecah dan kambuhnya kejadian vaskular pada pasien stroke (Richard et al., 2015).

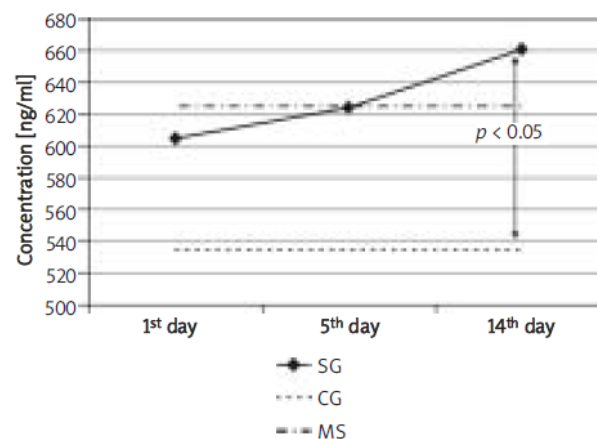
Penelitian yang dilakukan pada tikus dengan model stroke menemukan bahwa pengobatan anti VCAM-1 yang diberikan pada awal (onset 4 jam) mengurangi mikrogliosis sebesar 30% ($p = 0,0476$) dan astrogliosis sebesar 39% ($p < 0,03$). Sedangkan pengobatan anti VCAM-1 yang diberikan tertunda (onset 4 hari) secara signifikan mengurangi infiltrasi sel B dan T masing-masing sebesar 25% ($p = 0,0015$) dan 50% ($p = 0,0192$). Dengan demikian, temuan ini

menetapkan VCAM-1 sebagai target terapeutik yang mungkin untuk mencegah neuroinflamasi yang disebabkan oleh stroke baik dalam fase akut maupun kronis (Zera et al., 2020).

2.3.4. Kadar VCAM-1

Kadar normal VCAM-1 dapat bervariasi tergantung pada laboratorium dan uji yang digunakan untuk mengukurnya. Sebuah studi yang dilakukan pada dewasa sehat menemukan kadar VCAM-1 338.0-1148.0 ng/ml (Andrys et al., 2000). Penelitian lain di Cina pada 369 dewasa sehat usia 30-79 tahun menemukan nilai referensi untuk kadar serum VCAM-1 (rata-rata \pm SD) lebih tinggi pada subjek berusia 60 tahun (625 ± 126 ng/ml), dibandingkan dengan mereka yang berusia < 60 tahun (525 ± 110 ng/ml) ($p < 0,001$) (Chang et al., 2005).

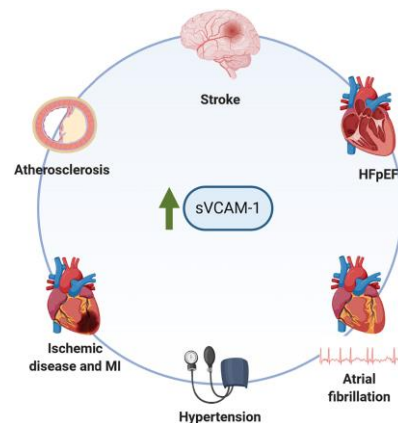
Kadar VCAM-1 tertinggi setelah stroke bervariasi pada berbagai penelitian. Penelitian de Araujo (2022) menyebutkan kadar sVCAM-1 mencapai puncaknya setelah lima hari (de Araújo et al., 2022). Sedangkan Matusik (2009) menemukan peningkatan linear kadar sVCAM-1 dalam serum hingga onset hari ke 14 berbeda secara signifikan ($p < 0,05$) dengan kelompok kontrol (CG) namun peningkatan kadar pada hari pertama dan hari ke 14 tidak berbeda secara signifikan pada kelompok stroke (SG) tersebut (Gambar 5) (Matusik et al., 2009).



Gambar 5. Profil kadar VCAM-1 dalam kelompok pasien *stroke group* (SG) dibandingkan dengan tingkat sVCAM-1 dalam *control group* (CG) dan kelompok *multiple sclerosis* (MS) (Matusik et al., 2009)

Tingkat VCAM-1 dalam tubuh dapat bervariasi tergantung pada beberapa faktor. Berikut adalah beberapa alasan mengapa tingkat VCAM-1 dapat bervariasi:

1. **Inflamasi:** VCAM-1 terutama terlibat dalam perekrutan leukosit ke lokasi inflamasi. Oleh karena itu, kadar VCAM-1 dapat meningkat selama respon inflamasi (Cook-Mills et al., 2011).
2. **Usia:** Tingkat VCAM-1 cenderung meningkat seiring bertambahnya usia, dan ini mungkin karena perubahan terkait usia di pembuluh darah (Chang et al., 2005).
3. **Kondisi medis:** Berbagai kondisi medis, seperti penyakit kardiovaskular, diabetes, rheumatoid arthritis, asma, kanker, dan penyakit autoimun, dapat menyebabkan peningkatan kadar VCAM-1. (Kong et al., 2018; Salem & Zahran, 2021).
4. **Faktor gaya hidup:** Faktor gaya hidup tertentu, seperti merokok dikaitkan dengan peningkatan kadar VCAM-1 (Ardiana et al., 2021).
5. **Obat-obatan:** Obat-obatan tertentu, seperti statin dan obat anti-inflamasi, dapat mempengaruhi tingkat VCAM-1 (Hackman et al., 1996).



Gambar 6. VCAM-1 pada penyakit kardiovaskular. Soluble VCAM-1 (sVCAM-1) dalam konteks hipertensi, aterosklerosis, penyakit iskemik, infark miokard, stroke, *Heart Failure Ejection Fraction* (HFpEF) dan fibrilasi atrium (Troncoso et al., 2021)

2.4. Faktor-faktor Yang Berpengaruh Terhadap Severitas dan Luaran Klinis Stroke Iskemik Akut

Berbagai macam faktor diketahui mempengaruhi luaran klinis setelah stroke. Sebagian besar merupakan variabel klinis yang berhubungan dengan penyakit (tingkat keparahan stroke, etiologi), faktor risiko kardiovaskular (hipertensi, gagal jantung) dan variabel demografis lainnya (umur, jenis kelamin).

1. Usia dan Jenis Kelamin

Bertambahnya usia memiliki dampak penting pada kejadian, kematian, dan hasil jangka panjang stroke iskemik akut. Dalam studi mereka, Rejnö et al. menyarankan bahwa usia dapat memprediksi penurunan fungsi neurologis setelah stroke. Usia lanjut dapat menyebabkan disfungsi unit neurovaskular dan perubahan neurodegeneratif pada pasien stroke (Rejnö et al., 2019).

2. Ras atau Etnis

Kesenjangan ras/etnis diakui pada semua aspek perawatan stroke akut dan digarisbawahi sebagai prioritas penelitian penting (Rinaldo et al., 2019). Orang lain telah menyarankan efek pengobatan yang berbeda di antara kelompok ras/etnis yang berbeda dengan penurunan keamanan dan kemanjuran terapi reperfusi yang dilaporkan di antara populasi Hitam dan Hispanik (Faigle et al., 2017; Rinaldo et al., 2019).

3. Hipertensi

Komorbiditas adalah ciri khas stroke yang meningkatkan insiden stroke dan memperburuk hasil. Hasil penelitian yang dilakukan oleh She et al. (2022) menyimpulkan bahwa, pria dengan hipertensi dengan stroke iskemik akut memiliki beban plak total dan proksimal yang jauh lebih tinggi daripada wanita (She et al., 2022).

4. Diabetes melitus

Diabetes melitus (DM) merupakan faktor risiko utama stroke iskemik. Tipe 2 diabetes melitus (T2DM) merupakan faktor risiko utama yang dapat dimodifikasi untuk stroke iskemik. Pasien dengan T2DM memiliki risiko stroke iskemik 2 hingga 6 kali lipat lebih tinggi dan juga berisiko lebih tinggi mengalami kekambuhan stroke. Selain itu, T2DM dikaitkan dengan stroke yang lebih parah, menghasilkan angka kematian yang lebih tinggi dan ketergantungan jangka panjang (Tziomalos et al., 2014).

5. Gagal Jantung dan Fibrilasi Atrial (Atrial Fibrillation/AF)

Fibrilasi atrium atau Atrial Fibrillation (AF) merupakan faktor risiko penting untuk stroke iskemik yang mengakibatkan peningkatan risiko stroke lima kali lipat dan peningkatan kematian dua kali lipat. Menurut Migdady et al. (2021), mekanisme stroke pada AF telah berkembang sejak konsep kardiopati atrium diperkenalkan sebagai perubahan patologis yang mendasarinya, dengan AF dan tromboemboli menjadi manifestasi dan hasil yang umum. *Studies of subclinical atrial fibrillation (SCAF)* yang terdeteksi oleh *Cardiac Implantable Electronic Devices (CIED)* mendokumentasikan peningkatan risiko stroke di antara pasien dengan episode AF multiple, meskipun pada tingkat yang lebih rendah daripada AF yang terdeteksi secara klinis (Bertaglia et al., 2019).

6. Dislipidemia

Dislipidemia merupakan faktor risiko utama penyakit jantung koroner tetapi memiliki peran yang tidak jelas dalam patogenesis stroke iskemik (Thapa et al., 2018). Studi telah menunjukkan lipid serum sebagai target terapi potensial untuk pengurangan risiko. Penggunaan statin pada pasien dengan stroke iskemik telah diketahui menurunkan risiko kekambuhan. Penelitian di Kathmandu menunjukkan peningkatan tiga kali lipat risiko stroke pada pasien dislipidemia (Thapa et al., 2018).

7. Volume Lesi Iskemik

Melalui studi volume lesi, pemetaan lesi dengan gejala telah memperkaya pemahaman kita tentang lokasi lesi yang unik secara anatomis yang mendasari gejala spesifik pasca stroke. Dalam kasus keparahan stroke, analisis yang dilakukan oleh Bonkhoff et al. (2021), menemukan bahwa lesi yang luas pada daerah white matter, basal ganglia, pre- dan postcentral gyri, opercular, insular, dan regio frontal inferior yang paling relevan dengan tingkat keparahan stroke, terutama jika terjadi pada hemisfer kiri (Bonkhoff et al., 2021)

2.5. Mengukur Severitas Stroke Menggunakan *National Institute Of Health Stroke Scales (NIHSS)*

National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) adalah suatu skala penilaian yang dilakukan pada penderita stroke untuk melihat kemajuan hasil perawatan fase akut. Penilaian ini dilakukan dua kali, yaitu saat masuk (hari pertama perawatan) dan saat keluar dari perawatan. Perbedaan nilai saat masuk dan keluar, dapat dijadikan salah satu patokan keberhasilan perawatan. NIHSS dikembangkan oleh Brott dan Goldstein (1989) dari *University of Cincinnati Stroke Center* dan telah dilakukan revisi tahun 1994 oleh Lyden. Validasi telah dilakukan dan NIHSS dikatakan mempunyai reliabilitas tinggi dari beberapa kalangan antara lain dari para neurolog, dokter emergensi dan perawat mahir stroke (Ghandehari et al., 2013). NIHSS sendiri telah diterjemahkan ke dalam bahasa Indonesia dan dimasukkan dalam Guideline Stroke yang dibuat dan direkomendasikan untuk dijadikan pedoman tatalaksana oleh Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia (PERDOSSI).

NIHSS memiliki keunggulan dan kelemahan. Keunggulannya adalah memiliki contoh pembelajaran audiovisual, dapat dilakukan dengan cepat sekitar 15 menit, telah banyak dipergunakan dan telah divalidasi, berguna untuk kondisi stroke akut, mudah dipelajari karena skor yang dipakai sederhana, dan tingkat reliabilitas tinggi di antara para pengguna.

Kelemahannya adalah kurang baik untuk stroke sirkulasi posterior, oleh karena di dalam skoring terdapat penilaian kemampuan berbahasa, sehingga nilai yang diperoleh tidak sesuai antara luas kerusakan patologis dengan beratnya gejala dan tanda defisit neurologis yang ditimbulkan (Ghandehari et al., 2013).

Jika dianalisis lebih lanjut, skor NIHSS menilai 4 komponen fungsional otak, yaitu fungsi kortikal dan subkortikal (motorik) dari hemisfer kanan dan hemisfer kiri. NIHSS digunakan terutama dalam setting penelitian klinis. Terdapat kategori skor NIHSS, dengan skor 0-4 adalah stroke minor, skor 5-15 adalah stroke sedang, 16-20 adalah stroke sedang berat, dan 21-42 adalah stroke berat. NIHSS harus dilakukan oleh dokter terlatih untuk memastikan produktifitas. Tabel skor penilaian NIHSS dapat dilihat pada lampiran 4.

2.6. Mengukur Luaran Klinis Menggunakan *Modified Rankin Scale* (mRS)

Uji mRS merupakan skala yang sering digunakan untuk menilai luaran klinis dan merupakan pengukuran yang dapat dipercaya yang memberi penilaian yang lebih efektif terhadap pemulihan fungsional setelah stroke (Lampiran 5). Skala mRS lebih baik untuk mengukur ketergantungan dari performa aktivitas spesifik, dalam hal ini terdiri dari 6 derajat yaitu 0-5 dimana 0 tidak ada gejala dan 5 berarti cacat/ketidakmampuan yang berat dan 6 adalah kematian. Skala mRS lebih sensitif untuk penilaian pada penderita dengan disabilitas ringan dan sedang (Broderick et al., 2017).

2.7. Hubungan Kadar VCAM-1 Dengan NIHSS Dan mRS

Secara umum, peningkatan kadar VCAM-1 cenderung dikaitkan dengan skor NIHSS yang lebih tinggi. Penelitian de Araujo et al. (2022) menemukan bahwa pasien non-survivors (mRS 6 pada onset 3 bulan setelah serangan) memiliki nilai NIHSS dan kadar VCAM-1 yang tinggi (nilai $p=0,001$). Sementara itu, molekul adhesi sel lainnya, termasuk PECAM-1,

ICAM-1, E-selectin, dan P-selectin, ditemukan tidak berhubungan dengan mortalitas jangka pendek ($p>0,05$) (de Araújo et al., 2022). Hal ini juga sejalan dengan penelitian Lehman et al. (2022), Richard et al. (2015), Blum et al. (2011), dan Matusik et al. (2009).

Namun penelitian yang dilakukan oleh Supanc et al. (2011) menemukan bahwa konsentrasi serum VCAM-1 pasien stroke iskemik akut secara statistik tidak menunjukkan perbedaan signifikan dalam hal severitas dan luaran klinis (Supanc et al., 2011). Dahshan et al. (2019) menyebutkan skor NIHSS yang lebih tinggi dan ukuran infark yang luas merupakan prediktor independen dari luaran klinis yang lebih buruk dalam jangka pendek dibandingkan marker-marker lain yang diteliti (Dahshan et al., 2019). Perbandingan studi VCAM-1 pada pasien stroke iskemik akut terdapat pada tabel 1.

Tabel 1. Perbandingan Studi VCAM-1 pada Pasien Stroke Iskemik Akut.

No.	Studi	Variabel	Mean VCAM-1 ± SD (ng/ml)	p value	Jumlah Sampel	Waktu Pengambilan Sampel	Kesimpulan
1.	(Wang et al., 2006)	Pasien dengan penurunan defisit neurologis (peningkatan NIHSS >1 poin dalam 7 hari)	731 ± 84.3	p value 0.232	52	0-24jam	<ul style="list-style-type: none"> • Tidak ada perbedaan signifikan kadar VCAM-1 yang diamati antara kedua kelompok. • Kadar ICAM-1 serum pada saat masuk rumah sakit berkaitan dengan kemungkinan adanya penurunan fungsi saraf pada stroke iskemik.
		Pasien tanpa penurunan defisit neurologis	715 ± 79.6		186		
2.	(Matusik et al., 2009)	NIH: r=-0.302 MRS: r=-0.390	604.8 ±247.2 ng/ml	p value 0.08	36	Onset H-1	<ul style="list-style-type: none"> • Kadar serum VCAM-1 setelah stroke berkorelasi signifikan dengan defisit neurologis (diukur menggunakan skor fungsional). • Keadaan klinis lebih baik untuk pasien dengan tingkat VCAM-1
		NIH: r= -0.373 MRS: r= -0.374	660.8 ±246.1 ng/ml	p value <0.05	36	Onset H-14	

							yang lebih tinggi.
3.	(Blum et al., 2011)	<ul style="list-style-type: none"> • TIA (NIHSS: 0) 	<ul style="list-style-type: none"> • 702.8 ± 163.9 → 723.2 ± 182.4 	0.600	6	0-24jam → 48 jam	<ul style="list-style-type: none"> • Terjadi perubahan dinamis dari sel molekul adhesi setelah strok. • Perubahan kadar VCAM-1 tidak bermakna pada ketiga kelompok penelitian.
		<ul style="list-style-type: none"> • CVA dengan perbaikan (NIHSS: 5.5 ± 3.1) 	<ul style="list-style-type: none"> • 1026.7 ± 432.5 → 968.5 ± 421.9 	0.271	13		
		<ul style="list-style-type: none"> • CVA tanpa perbaikan (6.4 ± 5.1) 	<ul style="list-style-type: none"> • 771.4 ± 282.2 → 815.1 ± 320.5 	0.180	8		
4.	(Supanc et al., 2011)	<ul style="list-style-type: none"> • Light Stroke • Moderate Stroke • Severe Stroke (Diukur menggunakan NIHSS saat admisi) 	<ul style="list-style-type: none"> • 710 (445-1210) • 730 (295-1520) • 712.5 (90-1810) 	N/A	<ul style="list-style-type: none"> • 45 • 37 • 28 	Onset 0-24 jam	Konsentrasi serum VCAM-pasien stroke iskemik akut secara statistik tidak menunjukkan perbedaan signifikan dalam hal severitas dan luaran klinis.
		<ul style="list-style-type: none"> • Poor Recovery (BI<60) • Partial Recovery (BI 60-84) • Good Recovery (BI≥85) 	<ul style="list-style-type: none"> • 720 (90-1520) • 722,5 (540-1810) • 705 (295-1210) 	N/A	<ul style="list-style-type: none"> • 43 • 37 • 28 		
		(BI diukur onset hari ke-10)					
		Luaran klinis baik (mRS)	669 ± 197	p value	46	2–3 minggu	
5.	(Richard et al.,	Luaran klinis baik (mRS)	669 ± 197	p value	46	2–3 minggu	<ul style="list-style-type: none"> • Nilai VCAM-1 (2-3

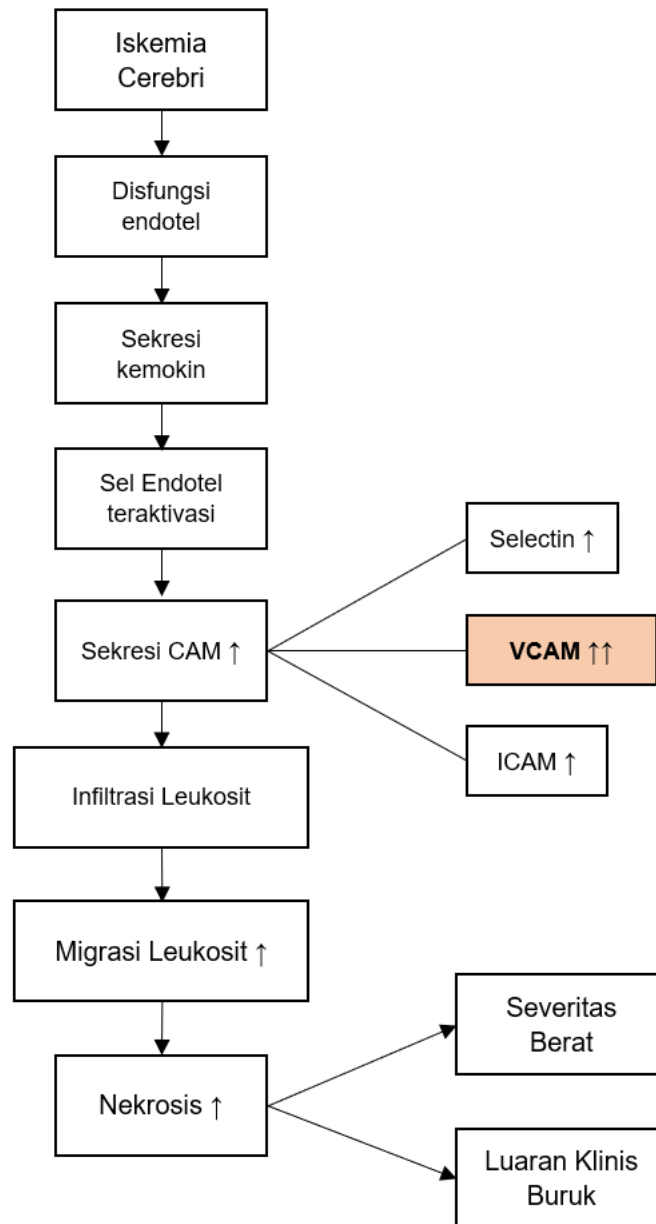
	2015)	0-2)	ng/mL	0.003			minggu) ditemukan sebagai prediktor independen hasil pada populasi pasien dengan <i>Cerebrovascular Disease.</i>
		Luaran klinis buruk (mRS 3-6)	886 ± 284 ng/mL		29		
		MRS diukur onset 3 bulan.					
6.	(Dahshan et al., 2019)	Good: mRS 0-2	32.05 ± 9.38	p value 0.16	6	Admission	• Skor NIHSS yang lebih tinggi (p 0.01) dan ukuran infark yang luas (p 0.04) merupakan prediktor independen dari luaran klinis yang lebih buruk dalam jangka pendek dibandingkan marker-marker lain yang diteliti.
		Poor: mRS 3-6 (hari ke-7)	31.73 ± 7.17		27		
7.	(Maglinger et al., 2021)	Volume Infark	Intracranial VCAM-1	p value 0.032	59	Onset 0-72 jam	• VCAM-1 sistemik dan intrakranial yang tinggi berkaitan dengan penurunan
		Volume edema	Intracranial VCAM-1	p value 0.026			

		Δ NIHSS	Intracranial VCAM-1	<i>p</i> value 0.011			perbaikan keparahan stroke berdasarkan NIHSS dari saat masuk hingga saat pulang. <ul style="list-style-type: none"> • VCAM1 intrakranial berkorelasi positif dengan volume infark ($p=0,032$; $r=0,34$) dan volume edema ($p=0,026$; $r=0,35$).
			Sistemik VCAM-1	<i>p</i> value 0.011			
8.	(Retnoningrum et al., 2021)	ASPECT score	224.93 \pm 13.41 (min-max values 18.63-403.48)	<i>p</i> value 0.432	47	N/A	Tidak terdapat korelasi signifikan antara tingkat VCAM-1 dan Skor ASPECT.
9.	(Lehmann et al., 2022)	Survivor: - NIHSS: 7.7 (6.2) - MRS <3 vs \geq 3: 29/49	348.945 (13.083)	<i>p</i> value 0.018	81	> 24 hours	VCAM-1 secara konsisten dikaitkan dengan pasien stroke isemik non survivor.
		Non Survivor - NIHSS 15.9 (9.1) - MRS <3 vs \geq 3: 3/19 MRS diukur setelah 1 tahun.	435.960 (24.880)		22		
10.	(de Araújo et al., 2022)	Survivors: - NIHSS: 6.0 (3.0-12.0) - MRS 2.0 (1.0-4.0)	325.32 (275.25-381.96)	<i>p</i> value 0.001	103	N/A	<ul style="list-style-type: none"> • Pasien non-survivors memiliki nilai NIHSS dan kadar VCAM-1

		Non Survivors: - NIHSS: 19.0 (12.0-22.5) - MRS: 6.0 (6.0-6.0) MRS diukur onset 3 bulan	421.69 (97.89-708.06)		29		yang tinggi. • VCAM-1 berkorelasi dengan umur, homosistein, severitas, dan disabilitas.
11.	(Peycheva et al., 2022)	Pasien Stroke Iskemik Akut	1547.50 (±1326.25)	<i>p</i> value 0.019	79	0-24 jam	• Dari hasil analisis hubungan kadar VCAM-1 serum dengan NIHSS uji <i>Spearman</i> , diperoleh nilai <i>p</i> <0.01 dengan <i>r</i> 0.535 • Pasien dengan kadar VCAM-1 > 740 ng/mL memiliki risiko peningkatan 3,45 kali lipat terhadap lesi iskemik pada CT.
		Pasien Dengan Faktor Risiko Stroke	807.50 (±1052.50)		74		

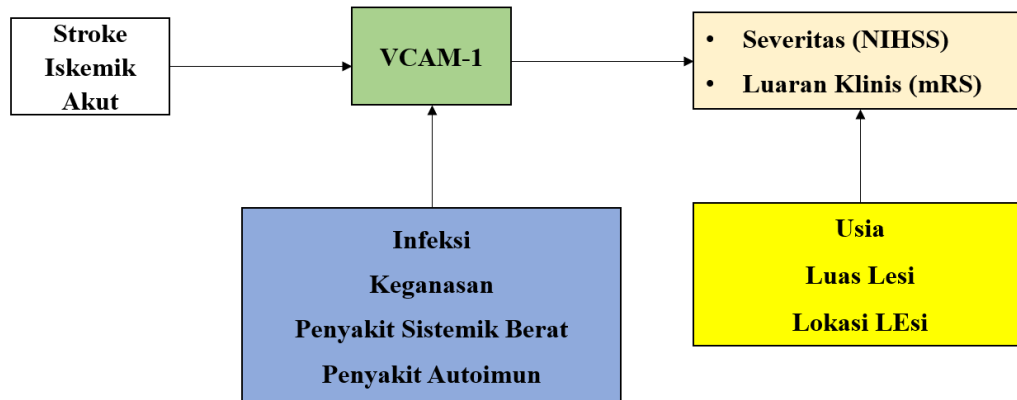
Pada tabel 1 dapat kita lihat perbandingan studi VCAM-1 dengan berbagai variabel seperti NIHSS, mRS, dan ASPECT score pada beberapa penelitian sebelumnya. Penelitian yang menunjukkan hubungan bermakna antara kadar VCAM-1 dengan derajat klinis dan luaran klinis yaitu penelitian Peycheva et al. (2022), de Araújo et al. (2022), Lehmann et al. (2022), Maglinger et al. (2021), dan Richard et al. (2015). Sedangkan hasil penelitian yang tidak menunjukkan hubungan kadar VCAM-1 dengan luaran klinis yaitu penelitian Wang et al. (2006), Matusik et al. (2009), Supanc et al. (2011), dan Dahshan et al. (2019). Blum et al. (2011) meneliti perubahan kadar VCAM-1 yang diukur pada 2 titik, yaitu 0-24jam dan 48 jam. Penelitian ini dilakukan pada 3 kelompok yaitu TIA, CVA dengan perbaikan, dan CVA tanpa perbaikan. Penelitian menemukan perubahan kadar VCAM-1 serum yang tidak bermakna pada ketiga kelompok penelitian. Penelitian Retnoningrum et al. (2021) meneliti hubungan VCAM-1 dengan ASPECT score, dengan hasil tidak terdapat korelasi signifikan antara tingkat VCAM-1 dan ASPECT score.

2.8 Kerangka Teori



Gambar 7. Kerangka Teori

2.9 KERANGKA KONSEP



Gambar 8. Kerangka konsep

Keterangan:

- : Variabel Bebas (Independen)
- : Variabel Tergantung (Dependen)
- : Variabel Antara
- : Variabel Kontrol