

TESIS

HUBUNGAN KADAR *VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR* (VEGF) SERUM DENGAN *ALBERTA STROKE PROGRAM EARLY CT SCORE* (ASPECTS) DAN TIPE STROKE ISKEMIK PADA PASIEN STROKE ISKEMIK AKUT TERITORI *MIDDLE CEREBRAL ARTERY* (MCA)

Correlation Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Serum With Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) And Ischemic Stroke Type In Acute Ischemic Stroke Middle Cerebral Artery (MCA) Territory



**Faisal Fakhri
C155182014**

**DEPARTEMEN NEUROLOGI FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

**HUBUNGAN KADAR *VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR*
(VEGF) SERUM DENGAN *ALBERTA STROKE PROGRAM EARLY CT*
SCORE (ASPECTS) DAN TIPE STROKE ISKEMIK PADA PASIEN STROKE
ISKEMIK AKUT TERITORI *MIDDLE CEREBRAL ARTERY* (MCA)**

KARYA AKHIR

Sebagai syarat untuk mencapai Gelar Spesialis Neurologi

Disusun dan diajukan

FAISAL FAKHRI

Kepada:

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1

PROGRAM STUDI NEUROLOGI

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR

HUBUNGAN KADAR *VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR* (VEGF) SERUM DENGAN *ALBERTA STROKE PROGRAM EARLY CT* *SCORE* (ASPECTS) DAN TIPE STROKE ISKEMIK PADA PASIEN STROKE ISKEMIK AKUT TERITORI *MIDDLE CEREBRAL ARTERY* (MCA)

Disusun dan diajukan oleh

FAISAL FAKHRI

C155182014

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 **22 AGUSTUS 2023**
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

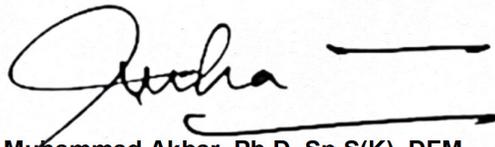
Pembimbing Pendamping,


dr. Ashari Bahar, M.Kes, Sp.S(K), FINS, FINA
NIP 197707192009121003


Dr. dr. Andi Kurnia Bintang, Sp.S(K), MARS
NIP 196405021991032001

Ketua Program Studi Neurologi
FK Universitas Hasanuddin

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin


Dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K), DFM
NIP 196209211988111001


Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK
NIP 196805301996032001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Faisal Fakhri

No. Mahasiswa : C155182014

Program Studi : Neurologi

Jenjang : Program Pendidikan Dokter Spesialis-1

Menyatakan dengan ini bahwa tesis dengan judul Hubungan Kadar *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) Serum Dengan *Alberta Stroke Program Early CT Score* (ASPECTS) Dan Tipe Stroke Iskemik Pada Pasien Stroke Iskemik Akut Teritori *Middle Cerebral Artery* (MCA) 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 Agustus 2023

Yang menyatakan

A handwritten signature in black ink is written over a yellow and red postage stamp. The stamp features the Garuda Pancasila emblem and the text '10000', 'REPUBLIK INDONESIA', and 'METER TEMPEL'. A unique identification number 'DD02FAK1605834827' is printed at the bottom of the stamp.

Faisal Fakhri

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah Rabbil Alamin, segala puji kepada Allah Subhana Wataala atas segala Rahmat dan Nikmat Nya sehingga penyusunan, penelitian dan penulisan Tesis ini dapat terselesaikan. Salawat dan Salam juga Penulis sampaikan kepada Nabi Muhammad Salallahu Alaihi Wassalam. Penelitian ini masih banyak kekurangan didalamnya sehingga perbaikan senantiasa Penulis harapkan dari seluruh pihak.

Banyak suka dan duka yang Penulis rasakan dalam menyelesaikan penelitian ini, olehnya itu pada kesempatan ini Penulis ingin menyampaikan terima kasih yang mendalam kepada berbagai pihak yang telah membantu selama Penulis menyelesaikan Tesis ini termasuk selama Penulis menjalankan pendidikan pada Program Pendidikan Dokter Spesialis Neurologi FK Unhas :

1. dr. Ashari Bahar, M.Kes, Sp.S (K)., FINS, FINA selaku Pembimbing Utama dalam penelitian ini sekaligus Penasihat Akademik penulis yang selalu memberikan arahan dan masukan yang bermanfaat selama Penulis menjalankan penelitian ini, juga selalu menjadi inspirasi bagi penulis.
2. Dr. dr. Andi Kurnia Bintang, Sp.S(K), MARS selaku Pembimbing Pendamping walaupun dengan kesibukannya sebagai Ketua Program *Fellowship* Neurologi namun terus memberikan semangat, motivasi dan masukan yang sangat berarti untuk menyelesaikan penelitian secepatnya.

3. Dr. Nirwana Fitriani Walenna, Ph.D selaku Pembimbing yang selalu memberikan banyak gagasan, ide dan solusi disaat Penulis menjalankan penelitian ini terutama saat Penulis mengalami kebingungan.
4. Dr. dr. Jumraini Tammasse, Sp.S (K), Subsp. NRE selaku anggota dewan penguji meskipun dengan segala kesibukan beliau yang juga merupakan Ketua Departemen Neurologi yang selalu memberikan motivasi kepada penulis.
5. dr. Abdul Muis, Sp.S (K), selaku anggota dewan penguji yang banyak memberi saran dan masukan yang berharga terhadap tersusunnya tesis ini.
6. Dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K), DFM sebagai Ketua Program Studi Neurologi yang selalu memberikan motivasi kepada penulis dan meyakinkan penulis bahwa teruslah bermimpi dan meraihnya dengan doa dan kerja keras.
7. Para Supervisor Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Prof. Dr. dr. Amiruddin Aliah, MM, Sp.S(K); dr. Louis Kwandow, Sp.S(K); Dr. dr. Hasmawaty Basir, Sp.S(K); Dr. dr. David Gunawan Umbas, Sp.S(K); Dr. dr. Yudy Goysal, Sp.S(K); dr. Cahyono Kaelan, Ph.D, Sp.PA(K), Sp.S (K) ; Dr. dr. Abdul Muis, Sp.S (K); Dr. dr. Nadra Maricar, Sp.S (K); dr. Ummu Atiah, Sp.S(K); dr. Mimi Lotisna, Sp.S(K); dr. Muhammad Yunus Amran, Ph.D, Sp.S(K), FIMP, FINR, FINA; 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,

M.Kes, Sp.S(K); dr. Citra Rosyidah, Sp.S(K), M.Kes, dr. Liliana Tria Limoa, Sp.S(K), dan dr. Gita Vita Soraya, Ph.D yang telah mendidik dan mengajarkan banyak hal terhadap kami sehingga kami memiliki keilmuan tentang Neurologi.

8. Para tenaga pendidik Pak Isdar, Ibu Masse, Kak Sukur, Pak Arfan dan seluruh staf di Prodi Neurologi FK Unhas yang dengan keramahannya telah sabar memberikan pelayanan kepada kami sehingga kuliah dan urusan administratif menjadi sangat nyaman dan lancar.
9. Direktur RSUP Wahidin Sudirohusodo dan RSPTN Unhas, RS Pelamonia, RS Ibnu Sina, RSUD Labuang Baji, RS Akademis, RSI Faisal, RS Haji yang telah mengizinkan untuk melakukan penelitian di Rumah Sakit yang dipimpin dengan fasilitas yang diberikan sehingga Penulis dapat menyelesaikan penelitian dengan tepat waktu.
10. Seluruh mahasiswa PPDS Neurologi FK Unhas terutama NEUROSPARTAN Januari 2019 (dr. Raully Ramadhani, dr. Anita Amir, dr. Fiddy Putri, dr. Eva Lusy Anggraeni, dr. Ita Purwati, dr. Helen, dr. Christian Solihin, dr. Kasmawati, dr. Kharina Novialie, dr. Ahwal M. H. Rauf, dr. Alvian Wandy, dr. Dwi Setianingrum, dr. Muhammad Irsyadat, dr. Rahmat) yang telah menjadi keluarga baru buat penulis, saling berbagi informasi, saling memberi dukungan sehingga pendidikan terasa menjadi lebih mudah dan lancar.
11. Kedua orang tua tercinta Ayah saya Ir. H. Makkasau Sakaria dan Ibunda Hj. Faridha, serta adik adik saya Firmansyah Makkasau, S.ST, Faried Makkasau, Abdul Hadi Makkasau, S.ST dan dr. Nuriyah Fitriana

yang selalu memberikan doa dan motivasi sehingga Penulis terus bersemangat menyelesaikan pendidikan neurologi.

12. Istri tercinta dr. Masita Muchtar, M. Biomed yang dengan sabar terus mendampingi dan memberikan dorongan moril dan doa demi kesuksesan penulis,

13. Ketiga anak Aimee Anindya Callista, Humaira Putri Syifa dan Muhammad Althaf Fahreza yang kehadirannya selalu menjadi penyemangat bagi Penulis dalam menyusun penelitian dan menyelesaikan pendidikan.

14. Seluruh pasien yang telah bersedia menjadi subjek dalam penelitian ini.

15. Penulis juga ingin menyampaikan terimakasih kepada seluruh pihak yang belum disebutkan namanya, semoga penelitian ini memberikan manfaat bagi perkembangan pelayanan kesehatan dalam bidang neurologi khususnya di Indonesia.

Makassar, 22 Agustus 2023



Faisal Fakhri

ABSTRAK

FAISAL FAKHRI M. Hubungan Kadar *Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)* Serum Dengan *Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS)* Dan Tipe Stroke Iskemik Pada Pasien Stroke Iskemik Akut Teritori *Middle Cerebral Artery (MCA)* (dibimbing Ashari Bahar, Andi Kurnia Bintang, Nirwana Fitriani Walenna, Abdul Muis dan Jumraini Tammasse).

Pendahuluan: Stroke merupakan penyebab utama kematian dan kecacatan kedua di seluruh dunia. Stroke iskemik dengan aterosklerosis pada pembuluh darah besar dan stroke lakunar adalah jenis patologi yang terbanyak. *Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)* termasuk glikoprotein dimer dengan efek angiogenik dan neuroprotektif. *Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS)* dapat digunakan dalam menilai luas gambaran stroke iskemik akut pada teritori arteri serebri media sebagai instrumen semikuantitatif sederhana.

Tujuan: Mengetahui Hubungan Kadar *Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)* Serum Dengan *Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS)* Dan Tipe Stroke Iskemik Pada Pasien Stroke Iskemik Akut Teritori *Middle Cerebral Artery (MCA)*.

Metode: Penelitian *cross-sectional* pada pasien stroke iskemik akut dengan onset 3-14 hari. VEGF yang dinilai adalah VEGF serum dan penilaian ASPECTS untuk menentukan luas lesi. Total skor ASPECT adalah 10 poin (normal), skor > 7 (luas lesi < 1/3 MCA), skor < 7 (luas lesi > 1/3 MCA). Untuk menentukan *cut off* VEGF dan ASPECTS, dilakukan analisis kurva *receiver operating characteristic (ROC)*. Analisis korelasi kadar VEGF dengan ASPECTS menggunakan uji korelasi spearman, analisis korelasi VEGF dengan TOAST menggunakan uji Fisher exact. Dianggap signifikan bila nilai $p < 0,05$.

Hasil: Dari 37 pasien ($54,89 \pm 13,28$ tahun), mayoritas pasien adalah perempuan (62,2%) dengan hipertensi menjadi komorbid terbanyak. Didapatkan perbedaan bermakna pada kedua kategori ASPECTS terhadap kadar VEGF serum ($p=0.001$), hasil yang sama juga pada perbedaan antara keempat kategori TOAST terhadap kadar VEGF ($p=0,003$). Korelasi signifikan terjadi pada kadar VEGF serum dengan ASPECTS ($p=0.000$; $r=0.600$). VEGF dan ASPECTS *cut off* kadar VEGF 201,1 pg/mL didapatkan sensitivitas sebesar 90,91% dan spesifisitas sebesar 73,08%.

Kesimpulan: Semakin tinggi kadar VEGF maka infark serebri semakin luas, didapatkan hubungan antara kadar VEGF dengan TOAST dimana kadar lebih tinggi pada lesi yang lebih luas dibandingkan lesi yang lebih kecil.

Kata kunci: Stroke iskemik akut, VEGF, ASPECTS, TOAST

ABSTRACT

FAISAL FAKHRI. *Correlation Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Serum With Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) And Ischemic Stroke Type In Acute Ischemic Stroke Middle Cerebral Artery (MCA) Territory (Ashari Bahar, Andi Kurnia Bintang, Nirwana Fitriani Walenna, Abdul Muis dan Jumraini Tammasse).*

Introduction: *Stroke is the second leading cause of death and disability worldwide. Ischemic stroke with atherosclerosis of the great vessels and lacunar stroke are the most common types of pathology. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) is a dimeric glycoprotein with angiogenic and neuroprotective effects. Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) can be used to assess the extent of acute ischemic stroke in the middle cerebral artery territory as a simple semiquantitative instrument*

Aim: *Determined Correlation Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Serum With Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) And Ischemic Stroke Type In Acute Ischemic Stroke Middle Cerebral Artery (MCA) Territory*

Methods: *A cross-sectional study in acute ischemic stroke patients with 3-14 days of onset. The VEGF assessed was serum VEGF and ASPECTS assessment to determine the extent of the lesion. Total ASPECT score 10 points (normal), score > 7 (lesion < 1/3 MCA), score ≤ 7 (lesion > 1/3 MCA). To determine the cut off of VEGF and ASPECTS, receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed. Correlation of VEGF levels with ASPECTS used Spearman correlation test, correlation of VEGF with TOAST used Fisher exact test. Significant when the p value <0.05.*

Result: *The 37 patients (54.89 ± 13.28 years), the majority of patients were women (62.2%) with hypertension being the most common comorbid. There was a significant difference between the two ASPECTS categories on serum VEGF levels (p=0.001), the same results were also found on differences between the four TOAST categories on VEGF levels (p=0.003). A significant correlation in serum VEGF levels with ASPECTS (p=0.000; r=0.600). VEGF and ASPECTS cut off level of VEGF 201.1 pg/mL obtained sensitivity of 90.91% and specificity of 73.08%.*

Conclusion: *The higher level of VEGF, the larger cerebral infarction, there is a relationship between VEGF levels and TOAST where levels are higher in larger lesions than smaller lesions.*

Keywords: *Acute ischemic stroke, VEGF, ASPECTS, TOAST*

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK	ix
<i>ABSTRACT</i>	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR SINGKATAN	2
BAB I PENDAHULUAN	4
1.1. Latar Belakang	4
1.2. Rumusan Masalah	8
1.3. Hipotesis Penelitian	9
1.4. Tujuan Penelitian	9
1.5. Manfaat Penelitian	10
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	11
2.1. Stroke Iskemik	11
2.1.1 Definisi	11
2.1.2 Etiologi	12
2.1.3 Patofisiologi Stroke Iskemik	15
2.1.4 Kematian Sel Pada Stroke Iskemik	19
2.1.5 Angiogenesis dan Neurogenesis	23
2.2. <i>Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)</i>	26
2.3. Peran VEGF pada Stroke Iskemik	31
2.4. Hubungan VEGF dengan luas lesi infark	37
2.5. Hubungan VEGF dengan tipe stroke berdasarkan klasifikasi <i>Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)</i>	39
2.6. <i>Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS)</i>	40
2.7. Kerangka Teori	43
2.8. Kerangka konsep	44
BAB III METODE PENELITIAN	45
3.1. Desain Penelitian	45
3.2. Waktu Dan Tempat Penelitian	45
3.3. Populasi Penelitian	45
3.4. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	46
3.5. Alat dan Bahan	47

3.6. Cara Kerja	47
3.7. Variabel Penelitian.....	50
3.8. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	51
3.9. Alur Penelitian	56
3.10. Analisa Data dan Uji Statistik.....	57
3.11. Izin Penelitian dan Kelayakan Etik.....	57
BAB IV HASIL PENELITIAN	58
4.1. Karakteristik Subjek Penelitian	58
BAB V PEMBAHASAN	70
BAB VI SIMPULAN DAN SARAN	80
6.1. Simpulan	80
6.2. Saran.....	80
DAFTAR PUSTAKA.....	81
LAMPIRAN.....	86

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Oklusi Pembuluh Darah oleh Trombus	Hal. 15
Gambar 2.	Area Infark dan Penumbra pada Stroke	Hal. 17
Gambar 3.	Efek seluler dari iskemik	Hal. 20
Gambar 4.	Subtipe VEGF dan Reseptornya	Hal. 27
Gambar 5.	Lokasi vaskularisasi arteri serebral media (MCA)	Hal. 40
Gambar 6.	Kurva hubungan VEGF dan ASPECTS	Hal. 64
Gambar 7.	Kurva ROC	Hal. 66

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Karakteristik klasifikasi TOAST pada Subtipe Stroke Iskemik.	Hal. 14
Tabel 2. Karakteristik demografi dan klinis subjek penelitian.	Hal. 58
Tabel 3. Kadar VEGF serum dan ASPECTS subjek penelitian.	Hal. 59
Tabel 4. Perbandingan kadar VEGF serum berdasarkan kelompok faktor risiko.	Hal. 60
Tabel 5. Perbandingan kadar VEGF serum dengan ASPECTS dan tipe stroke iskemik berdasarkan TOAST.	Hal. 62
Tabel 6. Hubungan kadar VEGF serum dengan ASPECTS.	Hal. 63
Tabel 7. Sensitivitas dan spesifitas VEGF serum terhadap ASPECTS	Hal. 65
Tabel 8. Hubungan nilai <i>cut off</i> kadar VEGF dengan ASPECTS	Hal. 66
Tabel 9. Hubungan kadar VEGF dengan tipe stroke iskemik berdasarkan TOAST.	Hal. 67

DAFTAR SINGKATAN

TIA	: <i>Transient ischemic attack</i>
VEGF	: <i>Vascular endothelial growth factor</i>
VEGFR	: <i>VEGF reseptor</i>
VPF	: <i>Vascular Permeability Factor</i>
ADL	: <i>Activity daily living</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
CBF	: <i>Cerebral Blood Flow</i>
CT	: <i>Computed Tomography</i>
MRI	: <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
DWI	: <i>Diffuse Weighted Imaging</i>
SVZ	: <i>Subventrikular Zone</i>
SGZ	: <i>Subgranular Zone</i>
MCA	: <i>Middle cerebral artery</i>
MCAO	: <i>Middle Cerebral Artery Occlusion</i>
FGF	: <i>Fibroblast Growth Factor</i>
PDGF	: <i>Platelet Derived Growth Factor</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor alpha</i>
NO	: <i>Nitric Oxide</i>
NGF	: <i>Nerve Growth Factor</i>
BDNF	: <i>Brain-derived Neurotrophic Factor</i>
NT	: <i>Neurotrophin</i>
ANG	: <i>Angiopoietin</i>
HGF	: <i>Hepatocyte Growth Factor</i>
EGF	: <i>Epidermal Growth Factor</i>
IGF	: <i>Insulin-like Growth Factor</i>
EPO	: <i>Eritropoietin</i>
PGRN	: <i>Progranulin</i>
Flt-1	: <i>Fms-related tyrosine kinase-1</i>
EC	: <i>Endothelial cell</i>

TOAST : *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*
ASPECTS : *Alberta Stroke Program Early CT Score*
LVD : *Large vessel disease*
SVD : *Small vessel disease*
CE : *Cardioembolic*
U : *Undetermined Etiology*
ATP : *Adenosine triphosphate*
ROC : *Receiver operating characteristic*

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Stroke merupakan penyebab utama kematian dan kecacatan kedua di seluruh dunia dengan lebih dari 13 juta kasus baru setiap tahunnya. Pada tahun 2019 sekitar 13,7 juta orang mengalami stroke dan diperkirakan satu dari empat orang usia > 25 tahun mengalami stroke dalam masa hidupnya, sehingga angka mortalitas stroke secara global mencapai 5.5 juta orang (Lindsay *et al.*, 2019).

Prevalensi stroke di Indonesia berdasarkan laporan nasional Riskesdas pada tahun 2018, pada penduduk usia ≥ 15 tahun sebesar 10.9% atau diperkirakan sebanyak 2.1 juta orang. Prevalensi stroke di Sulawesi Selatan (10,6%), tertinggi di provinsi Kalimantan Timur (14,7%), D.I. Yogyakarta (14,6%), dan Sulawesi Utara (14,2%), sedangkan Papua dengan prevalensi stroke terendah yaitu 4,1% (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2018).

Berdasarkan etiologi, stroke iskemik diklasifikasikan menjadi beberapa subtype menurut *Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment* (TOAST) yaitu aterosklerosis pembuluh darah besar, kardioembolik, lakunar, etiologi lain yang diketahui dan etiologi lain yang tidak diketahui. Stroke iskemik dengan aterosklerosis pada pembuluh darah besar dan stroke lakunar adalah jenis patologi yang terbanyak. Stroke dengan aterosklerosis pembuluh darah besar (*Large vessel disease/LVD*) sebanyak 27,7%, lakunar (*Small vessel disease/SVD*) sebanyak 37,7%,

kardioembolik (*Cardioembolism/CE*) sebanyak 10,9%, etiologi lain yang diketahui (*Other determined etiology*) sebanyak 1,5% dan etiologi tidak diketahui (*Undetermined etiology*) sebanyak 22,2% (Hsieh *et al.*, 2010).

Gejala stroke biasanya mengalami banyak gangguan fungsional, seperti gangguan motorik, psikologis atau perilaku, dimana gejala yang paling khas adalah hemiparesis, hilang sensasi wajah dan ekstremitas, kesulitan bicara dan kehilangan penglihatan sisi. Pasca stroke memiliki gangguan motorik pada ekstremitas yang sangat mempengaruhi kemampuan mereka untuk melakukan aktivitas hidup sehari-hari (*Activity daily living/ADL*), serta partisipasi sosial. Keparahan paresis ekstremitas atas merupakan penentu dapat melakukan ADL pasca stroke (Kwakkel *et al.*, 2015).

Gangguan fungsional tersebut diakibatkan karena adanya lesi utama stroke iskemik yang disebut infark serebral. Karena suplai darah yang tidak memadai ke jaringan serebral, maka yang terjadi pertama adalah kehilangan fungsi jaringan yang bersifat reversible, namun dengan waktu yang lama, maka akan terjadi infark dengan hilangnya neuron dan struktur pendukung. Iskemik memicu serangkaian peristiwa yang dimulai dengan hilangnya fungsi listrik dan berlanjut menjadi gangguan fungsi membran dengan masuknya kalsium yang menyebabkan eksitotoksisitas, pembentukan spesies oksigen reaktif, dan akhirnya terjadi penghancuran membran sel dan lisis sel. Namun area penumbra berpotensi diselamatkan ketika faktor-faktor seperti aliran kolateral dan aliran darah perfusi residual

ke jaringan otak menghasilkan periode yang lebih lama sebelum terjadi cedera iskemik irreversibel (Powers *et al.*, 2018).

Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) merupakan glikoprotein dimer dengan efek yang beragam, seperti efek angiogenik dan neuroprotektif (Prodjohardjono *et al.*, 2020). *Vascular Endothelial Growth Factor* adalah salah satu biomarker yang dapat dideteksi 2-4 jam setelah onset stroke dan dapat bertahan setidaknya selama 28 hari, VEGF bertanggung jawab atas proses angiogenesis setelah kejadian iskemik (Geiseler and Morland, 2018). *Vascular Endothelial Growth Factor* mencapai kadar tertinggi dalam serum pada hari ke 7 setelah stroke (Prodjohardjono *et al.*, 2020). Efek neuroprotektif VEGF telah dijelaskan pada studi *in vitro* terdahulu, yaitu VEGF dapat memperbaiki kelangsungan hidup jaringan saraf dan secara tidak langsung berhubungan dengan luas area lesi iskemik (Wick *et al.*, 2002). Penelitian oleh (Slevin *et al.*, 2001) mendapatkan hasil ekspresi VEGF tertinggi pada hari ke-7 dan secara signifikan tetap meningkat setelah 14 hari setelah onset stroke. Didapatkan pula korelasi kadar VEGF dengan volume infark, hal ini juga sama dengan yang didapatkan oleh (Lee *et al.*, 2010). Selain itu juga diperoleh korelasi dengan disabilitas klinis skala Stroke Skandinavia (*Scandinavian Stroke Scale/SSS*) dan leukositosis perifer dan secara signifikan lebih tinggi pada pasien dengan penyakit aterotrombotik pembuluh darah besar dan penyakit jantung iskemik.

Cedera iskemik pada kompartemen saraf akan disertai dengan kebocoran pembuluh darah, peradangan pembuluh mikro dan apoptosis

endotel. Pembentukan kembali mikrovaskuler fungsional akan mendorong pemulihan stroke. Selama angiogenesis, pembuluh darah matur terbentuk dari pleksus vaskular dengan percabangan, pemangkasan dan pertumbuhan diferensial sel endotel dan perekrutan sel pendukung seperti pericytes dan sel otot polos. Angiogenesis dan pematangan vaskular diatur oleh VEGF dan *angiopoietin 1/Tie 2system*. Studi stroke sebelumnya telah menunjukkan bahwa ada peningkatan VEGF pada pasien dengan stroke iskemik dan dapat digunakan sebagai biomarker pada stroke iskemik untuk diagnosis dan pengobatan dini (Divya *et al.*, 2017).

Pada hewan model stroke terjadi neovaskularisasi yang akan terbentuk dalam kurun waktu 1-3 hari setelah terjadinya oklusi, bersamaan dengan hal tersebut terjadi peningkatan ekspresi astrosit, sel mikroglia, neuron dan molekul angiogenik yaitu VEGF (Marti *et al.*, 2000). *Vascular Endothelial Growth Factor* dulu dikenal dengan *vascular permeability factor* (VPF), merupakan faktor angiogenik utama dan regulator utama dari proliferasi sel endotel. Selain itu, hipoksia memicu VEGF untuk proses angiogenesis pada jaringan yang beragam, termasuk otak. Karena iskemik merangsang ekspresi VEGF di otak, VEGF dipandang penting untuk memicu dan memacu respon pembuluh darah pada keadaan iskemik otak (Marti *et al.*, 2000; Kajdaniuk *et al.*, 2011; Kim *et al.*, 2011).

Luas infark dapat diukur menggunakan *Alberta Stroke Program Early CT Score* (ASPECTS). *Alberta Stroke Program Early CT Score* merupakan sebuah sistem penghitungan semikuantitatif sederhana untuk menilai luas dan distribusi gambaran stroke iskemik akut pada sirkulasi anterior yaitu

teritori arteri serebri media (*Middle Cerebral Artery/MCA*) yang dinilai dengan CT-Scan non-kontras. Pada perkembangannya, penilaian ASPECTS juga dapat dilakukan dengan menggunakan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) dengan *Diffusion Weighted Imaging* (DWI) karena MRI memiliki sensitivitas yang lebih baik dan dapat mendeteksi stroke iskemik lebih dini (Finlayson *et al.*, 2013). Penelitian yang dilakukan oleh (Demaerschalk *et al.*, 2006) menyatakan bahwa keterlibatan iskemik pada estimasi lebih dari 1/3 MCA menunjukkan ASPECTS <7 dengan sensitivitas 94% dan spesifitas 98%. Dari penelitian yang dilakukan Amalia *et al.* (2019) menunjukkan kadar serum VEGF yang lebih tinggi didapatkan pada kelompok stroke iskemik pembuluh darah besar (*large vessel disease*) dibandingkan dengan kelompok stroke pembuluh darah kecil (*small vessel disease*). Berdasarkan uraian di atas, penelitian tentang analisis hubungan antara kadar VEGF dengan ASPECTS dan tipe stroke iskemik pada pasien stroke iskemik akut teritori MCA masih perlu dikembangkan dan saat ini belum pernah dilakukan di Makassar, sehingga peneliti merasa tertarik untuk mengusulkan penelitian ini untuk melihat hubungan kadar VEGF serum dengan luas infark dan tipe stroke iskemik.

1.2. Rumusan Masalah

Bagaimana hubungan kadar *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) serum dengan ASPECTS dan tipe stroke iskemik pada subjek stroke iskemik akut teritori MCA?

1.3. Hipotesis Penelitian

1. Terdapat hubungan antara kadar *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) serum dengan luas infark stroke iskemik, semakin tinggi kadar VEGF semakin luas infark serebri.
2. Terdapat hubungan antara kadar *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) serum dengan tipe stroke iskemik berdasarkan klasifikasi *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment* (TOAST).

1.4. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui hubungan kadar *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) serum dengan ASPECTS dan tipe stroke Iskemik pada subjek stroke iskemik akut teritori MCA.

2. Tujuan Khusus

- a. Mengukur kadar *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) serum subjek stroke iskemik akut teritori MCA.
- b. Mengukur luas infark subjek stroke iskemik akut teritori MCA menggunakan *Alberta Stroke Program Early CT Score* (ASPECTS).
- c. Menentukan tipe stroke iskemik akut berdasarkan klasifikasi *Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment* (TOAST).
- d. Menilai hubungan kadar *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) serum dengan luas infark subjek stroke iskemik teritori MCA.

- e. Menilai hubungan kadar *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) serum dengan tipe stroke berdasarkan klasifikasi *Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment* (TOAST).

1.5. Manfaat Penelitian

1. Manfaat Teoritis

Memberikan kontribusi untuk perkembangan ilmu pengetahuan khususnya dalam hal pengembangan penanda stroke iskemik akut.

2. Manfaat Praktis

Untuk Institusi Rumah Sakit dan Institusi Pendidikan: Penelitian ini diharapkan memberikan informasi pemeriksaan *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) serum sebagai penanda stroke iskemik dalam menentukan luas daerah lesi pada pasien stroke iskemik akut.

3. Manfaat Bagi Peneliti

Dapat sebagai sumber data dalam penelitian selanjutnya dalam tatalaksana pasien stroke iskemik akut dengan kadar *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) serum.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Stroke Iskemik

2.1.1 Definisi

World Health Organization (WHO) mendefinisikan stroke sebagai sindrom yang terdiri dari tanda dan atau gejala hilangnya fungsi sistem saraf pusat fokal atau global (defisit neurologis) yang berkembang cepat (dalam detik atau menit). Gejala-gejala ini berlangsung lebih dari 24 jam atau menyebabkan kematian (WHO, 2019). Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK) Tata Laksana Stroke 2019 mendefinisikan stroke sebagai 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 (Kementerian Kesehatan, 2019).

Stroke dibagi menjadi dua kelompok besar, yaitu stroke iskemik dan hemoragik (Caplan, 2016). Stroke iskemik didefinisikan sebagai episode disfungsi neurologis yang disebabkan oleh infark pada otak, medula spinalis dan retina, berdasarkan pada bukti patologis, pencitraan atau gejala klinis yang menetap lebih dari 24 jam atau diakhiri dengan kematian, tanpa penyebab selain vaskular (Sacco *et al.*, 2013).

2.1.2 Etiologi

Berdasarkan etiologi, stroke iskemik diklasifikasikan menjadi beberapa sub tipe menurut *Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment* (TOAST) yaitu aterosklerosis pembuluh darah besar, kardioembolik, lakunar, etiologi lain yang diketahui dan etiologi lain yang tidak diketahui (Chung *et al.*, 2014).

2.5.1 Aterosklerosis pembuluh darah besar (*Large vessel disease* /LVD)

Pembentukan plak aterosklerosis yang mengandung lipid pada dinding bagian dalam pembuluh darah besar dan dapat mempengaruhi arteri ekstrakranial dan intrakranial. Lokasi paling umum terbentuknya plak aterosklerosis, yaitu pada percabangan/bifurkasio arteri karotis, daerah proksimal arteri vertebralis dan arteri serebri media (Parmar, 2018).

Temuan klinis dan pencitraan otak stenosis (> 50%) atau oklusi arteri utama otak atau cabang arteri kortikal, yang mungkin disebabkan oleh aterosklerosis. Temuan klinis termasuk temuan gangguan kortikal serebral (afasia, *neglect*, gangguan motorik) atau disfungsi batang otak atau serebelar. Lesi kortikal atau serebelar dan batang otak atau infark hemisfer subkortikal yang lebih besar dengan diameter > 1,5 cm pada CT atau MRI dianggap berasal dari aterosklerosis arteri besar (Adams *et al.*, 1993).

2.5.2 Emboli dari jantung (*Cardioembolism*)

Terjadi sebagai akibat dari bekuan darah, yang mungkin telah terbentuk di dalam jantung, pecah, memasuki sirkulasi dan kemudian bersarang di hilir dalam arteri serebral. Gumpalan dapat terbentuk di dalam jantung karena stasis darah intrakardial (misalnya fibrilasi atrium) atau sebagai akibat dari adanya alat (misalnya katup prostetik yang ditanamkan) atau lesi trombogenik (Parmar, 2018).

Setidaknya satu sumber jantung untuk kasus emboli harus diidentifikasi. Pencitraan dan temuan klinis harus dapat diketahui untuk menyingkirkan aterosklerosis arteri besar. Bukti adanya TIA atau stroke sebelumnya pada lebih dari satu wilayah vaskular atau emboli sistemik mendukung diagnosis klinis stroke kardiogenik. Sumber trombosis atau emboli arteri besar yang potensial dari aterosklerosis arteri besar harus dieliminasi (Adams *et al.*, 1993).

2.5.3 Aterosklerosis pembuluh darah kecil (*Small vessel disease* /SVD)

Penyakit oklusif melibatkan mikrosirkulasi otak. Infark di daerah ini kecil (<1,5cm) dan tergantung pada lokasi di dalam otak, biasanya menghasilkan salah satu sindrom lakunar klasik, seperti gejala motorik murni, sensorik murni atau hemiparesis, ataksia tanpa disfungsi kortikal (Parmar, 2018). Sumber dari jantung sebagai penyebab untuk emboli harus disingkirkan, dan evaluasi arteri besar

ekstrakranial tidak boleh menunjukkan stenosis > 50% pada arteri ipsilateral (Adams *et al.*, 1993)

2.5.4 Stroke dengan penyebab lain yang diketahui (*Other determined etiology/OT*)

Pasien dengan penyebab stroke yang jarang terjadi, seperti vaskulopati nonaterosklerotik, hiperkoagulasi atau gangguan hematologi. Pasien dalam kelompok ini harus memiliki temuan klinis dan CT atau MRI stroke iskemik akut, terlepas dari ukuran atau lokasinya. Studi diagnostik seperti tes darah atau arteriografi harus mengungkapkan salah satu penyebab stroke yang jarang terjadi ini. Sumber emboli jantung dan aterosklerosis arteri besar harus disingkirkan dengan pemeriksaan lain.

2.5.5 Stroke dengan penyebab yang tidak diketahui (*Undetermined etiology*)

Dalam beberapa kasus, penyebab stroke tidak dapat ditentukan. Beberapa pasien tidak memiliki etiologi meskipun telah dilakukan evaluasi dan pemeriksaan yang ekstensif. Di sisi lain, tidak ada penyebab yang ditemukan tetapi evaluasi hanya sebatas lalu. Kategori ini juga mencakup pasien dengan dua atau lebih potensi penyebab stroke sehingga dokter tidak dapat untuk membuat diagnosis akhir.

Tabel 1. Karakteristik klasifikasi TOAST pada Subtipe Stroke Iskemik
(Adams *et al.*, 1993)

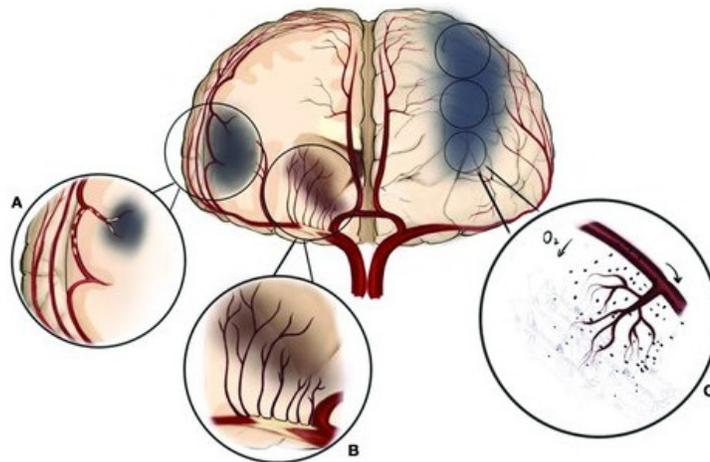
Features	Subtype			
	Large vessel disease	Cardioembolism	Small vessel disease	Other cause
Clinical				
<i>Cortical or cerebellar dysfunction</i>	+	+	-	+/-
<i>Lacunar syndrome</i>	-	-	+	+/-
Imaging				
<i>Cortical, cerebellar, brain stem, or subcortical infarct >1.5 cm</i>	+	+	-	+/-
<i>Subcortical or brain stem infarct <1.5 cm</i>	-	-	+/-	+/-
Tests				
<i>Stenosis of extracranial</i>	+	-	-	-
<i>Cardiac source of emboli</i>	-	+	-	-
<i>Other abnormality on tests</i>	-	-	-	+

2.1.3 Patofisiologi Stroke Iskemik

Stroke didefinisikan sebagai gangguan neurologis yang terjadi secara tiba-tiba yang disebabkan oleh gangguan perfusi pembuluh darah ke otak. Penting untuk memahami anatomi neurovaskular untuk mempelajari manifestasi klinis dari stroke. Aliran darah ke otak disuplai oleh dua arteri karotis internal di bagian anterior dan dua arteri vertebralis di bagian posterior (*circulus Willis*). Stroke iskemik disebabkan oleh kurangnya suplai darah dan oksigen ke otak; sedangkan stroke hemoragik disebabkan oleh perdarahan atau pembuluh darah yang pecah (Kuriakose and Xiao, 2020).

Oklusi iskemik berkontribusi pada sekitar 85% pasien stroke, dan sisanya disebabkan oleh perdarahan intraserebral. Oklusi iskemik disebabkan oleh kondisi trombotik dan emboli di otak. Pada trombosis, aliran darah dipengaruhi oleh penyempitan pembuluh

darah akibat aterosklerosis. Penumpukan plak pada akhirnya akan menyempitkan ruang pembuluh darah dan membentuk gumpalan, menyebabkan stroke trombotik. Pada stroke emboli, emboli menyebabkan penurunan aliran darah ke daerah otak; aliran darah ke otak berkurang, menyebabkan stres berat dan kematian sel yang sangat cepat (nekrosis). Nekrosis diikuti oleh gangguan pada membran plasma, edema organel dan bocornya isi sel ke dalam ruang ekstraseluler dan hilangnya fungsi saraf. Peristiwa penting lainnya yang berkontribusi terhadap patologi stroke adalah inflamasi, kegagalan pompa energi, hilangnya homeostasis, asidosis, peningkatan kadar kalsium intraseluler, eksitotoksisitas, toksisitas yang dimediasi oleh radikal bebas, sitotoksisitas yang dimediasi oleh sitokin, aktivasi komplemen, gangguan sawar darah otak, aktivasi sel glial, stres oksidatif, dan infiltrasi leukosit (Kuriakose and Xiao, 2020).

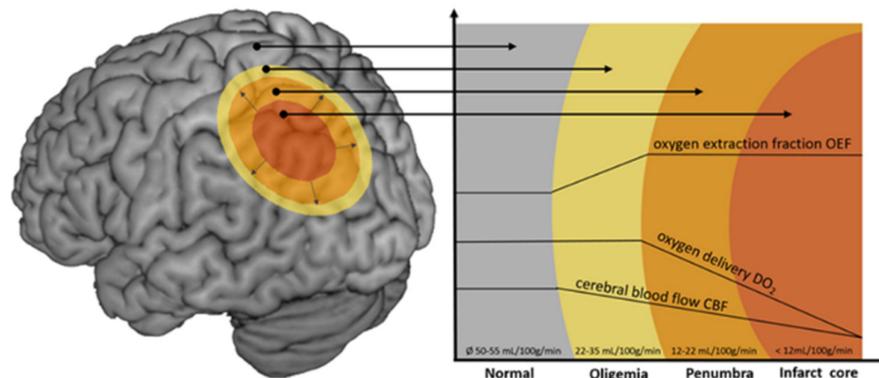


Gambar 1. Tiga mekanisme berbeda yang dapat terjadi pada aterosklerosis intra kranial. (A) embolisme arteri ke arteri, (B) Iskemik arteri perforator lokal, (C) Hipoperfusi hemodinamik (Luo *et al.*, 2018).

Pada daerah di sekitar penumbra, terdapat berbagai tingkatan kecepatan aliran darah serebral atau *cerebral blood flow* (CBF). Aliran darah pada jaringan otak normal adalah 40-50 cc/100 g otak/menit, namun pada daerah infark, tidak ada aliran sama sekali (CBF 0 ml/100g otak/menit). Pada daerah yang dekat dengan infark CBF adalah sekitar 10 cc/100 g otak/menit. Daerah ini disebut juga daerah dengan ambang kematian sel (*threshold of neuronal death*), oleh karena sel otak tidak dapat hidup bila CBF di bawah 5 cc/100 g otak/menit.

Meskipun aliran darah otak merupakan faktor penentu utama pada infark otak, pengalaman klinis serta penelitian pada hewan percobaan menunjukkan bahwa pada infark otak, perbaikan aliran darah otak ke taraf normal tidak selalu memberikan manfaat yang diharapkan, yaitu hilangnya gejala klinis secara total. Selain faktor lamanya iskemik, ada hal-hal mendasar lain yang harus diperhitungkan dalam proses pengobatan infark otak. Percobaan pada hewan terbukti bahwa resusitasi atau reperfusi pada penutupan/penghentian aliran darah ke otak mencetuskan beberapa reaksi kompleks pada tingkat mikrosirkulasi: iskemik berupa edema jaringan, vasospasme kapiler/arteriol, penggumpalan sel-sel darah merah, asidosis jaringan, aliran kalsium masuk ke dalam sel, dan dilepaskannya radikal bebas. Perubahan ini dapat demikian hebat sehingga disebut sebagai *reperfusion injury* yang berakibat munculnya gejala neurologik yang relatif menetap. Pada dasarnya

terjadi 2 perubahan sekunder pada periode reperfusi jaringan iskemik otak, yaitu hiperemia pasca iskemik atau hiperemia reaktif yang disebabkan melebarnya pembuluh darah di daerah iskemik, terjadi pada \pm 20 menit pertama setelah penyumbatan pembuluh darah otak terutama pada iskemik otak global; hipoperfusi pasca-iskemik yang berlangsung antara 6-24 jam berikutnya. Keadaan ini ditandai dengan vasokonstriksi (akibat asidosis jaringan), naiknya produksi tromboksan A₂ dan edema jaringan. Diduga proses ini akhirnya menghasilkan nekrosis dan kerusakan sel yang diikuti oleh munculnya gejala neurologik (Misbach J., 2011).



Gambar 2. Ilustrasi konsep penumbra. Inti infark (merah): jaringan yang mengalami infark. Penumbra (orange): jaringan yang dapat diselamatkan yang berisiko mengalami infark jika terjadi oklusi pembuluh darah yang menetap. Oligaemia (kuning): jaringan yang mengalami hipoperfusi tanpa risiko infark. Aliran darah otak menurun di arah ke inti infark. Penurunan aliran darah dapat dikompensasi dengan peningkatan fraksi ekstraksi oksigen dan vasodilatasi pembuluh darah kolateral. pembuluh darah kolateral yang cukup memadai pada oligoemia tetapi tidak pada penumbra (Jung *et al.*, 2017).

Sel-sel neuron pada daerah penumbra masih hidup akan tetapi metabolisme oksidatif sangat berkurang, pompa-pompa ion sangat minimal mengalami proses depolarisasi neuronal. Perubahan lain yang terjadi adalah kegagalan otheregulasi di daerah iskemik,

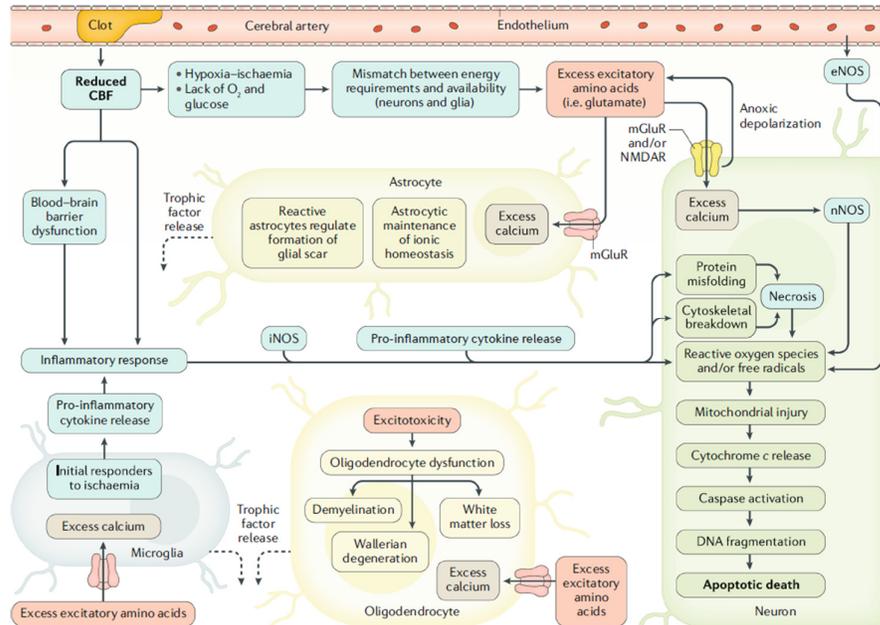
sehingga respons arteriole terhadap perubahan tekanan darah dan oksigen atau karbondioksida menghilang (Misbach J., 2011).

2.1.4 Kematian Sel Pada Stroke Iskemik

Secara umum, kematian sel terdiri dari dua tahap, yaitu (1) diinduksi oleh kegagalan energi, peningkatan kalsium intraseluler, dan pelepasan asam amino eksitatorik. Hal ini akan memicu aktivasi penyebab langsung kerusakan oleh iskemia termasuk produksi radikal bebas dan *peroxynitrite*, *calpain*, *phospholipase*, dan aktivasi *poly-ADP ribose polymerase*. Secara bersamaan jalur apoptosispun dimulai. Gelombang depolarisasi periinfark lebih lanjut menyebabkan keseimbangan energi pada neuron iskemik di daerah penumbra; (2) perubahan makromolekul jangka panjang dan metabolik utama lainnya (Endres *et al.*, 2008).

Pada kasus stroke iskemik, jaringan neuronal akan menjadi hipoperfusi sehingga menyebabkan deplesi lokal oksigen dan glukosa. Hal ini menyebabkan kegagalan proses yang dibutuhkan sel untuk mempertahankan diri. Selanjutnya akan menyebabkan kegagalan integritas membran mitokondria, yang memperburuk deplesi energi seluler dan apoptosis. Kehilangan fungsi pompa ion membran dan kerusakan *blood brain barrier* (BBB) menyebabkan edema sitotoksik. Sebagai kompensasi dari efek yang merugikan ini, neurotransmitter eksitatorik (glutamat dan aspartat) disekresi secara berlebihan. Proses tersebut melalui reseptor *alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid* (AMPA), *N-methyl-*

D-aspartate (NMDA) reseptor, kainat dan meningkatkan influks ion Na^+ dan Ca^{2+} yang menyebabkan eksitotoksisitas. Eksitotoksisitas dengan stres oksidatif memicu jalur yang terlibat dalam kerusakan selular (Datta *et al.*, 2020). Sel akan melalui jalur kematian sel yang terprogram dan tidak terprogram, tergantung pada derajat kerusakan. Apoptosis dan autofagi yang merupakan jalur kematian sel terprogram, memiliki peran penting pada perkembangan dan integrasi fungsi sel menjadi normal. Jalur kematian sel tidak terprogram adalah nekrosis yang pada dasarnya berbeda dan dapat disebabkan oleh kerusakan eksternal. Selain jalur di atas, adapun jalur kematian sel lainnya yang dapat teraktivasi secara bersamaan. Setelah iskemia, hipoperfusi pada jaringan otak akan menyebabkan penurunan oksigen, *Adenosine triphosphate* (ATP), dan glukosa, yang seiring waktu akan menyebabkan kematian sel. Dalam area inti iskemik, deprivasi ATP, oksigen dan glukosa sangat berat dan ireversibel, sehingga menyebabkan nekrosis. Sementara pada penumbra, deplesi menghambat fungsi fisiologik selular tapi masih reversibel. Sel-sel pada penumbra mengalami apoptosis dan autofagositosis (Datta *et al.*, 2020).



Gambar 3. Efek seluler dari Iskemik
(Campbell *et al.*, 2019).

Setelah iskemik, sumbatan aliran darah menurunkan produksi glukosa dan ketersediaan oksigen, sehingga menyebabkan gangguan pada produksi *adenosine triphosphate* (ATP) dan menyebabkan kegagalan bioenergetik. Selain itu, imbalance ionik yang terjadi dalam beberapa menit setelah oklusi arterial menyebabkan penurunan reuptake glutamat dan selanjutnya menyebabkan eksitotoksisitas dan apoptosis. Pada saat yang sama, enzim katabolik teraktivasi, kemudian meningkatkan produksi spesies oksigen reaktif. Hal-hal tersebut menginduksi ekspresi gen pro-inflamasi, seperti sitokin dan kemokin, oleh sel otak yang rusak. Oleh karena itu, ekspresi molekul- molekul sel adhesi pada permukaan sel endotel terinduksi, termasuk *P-selectin*, *E-selectin*, dan *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1). Molekul-molekul ini

memediasi infiltrasi leukosit ke parenkim otak dan memfasilitasi pembersihan debris pada area infark. selain itu, sel endotelial meningkatkan ekspresi kemokin untuk menuntun leukosit ke lokasi yang mengalami kerusakan. Namun terdapat penelitian yang mengatakan bahwa selain bermanfaat, infiltrasi sel imun juga memperbaiki otak yang iskemik dengan memproduksi mediator sitotoksik yang dapat memperpanjang respon inflamasi dan meningkatkan kerusakan otak (Ramiro *et al.*, 2018).

Sebagai tambahan, sel otak yang akan mati mengeluarkan *damage associated molecular patterns* (DAMPs) yang mengaktifasi mikroglia. Jadi, kedua sel resident dan infiltrasi sel imun memproduksi letusan molekul-molekul pro-inflamasi di sekitar area infark. Fakta ini berpasangan dengan peningkatan produksi *matrix metalloproteinase* (MMP), yang memediasi destruksi lamina basalis, meningkatkan permeabilitas *blood brain barrier* (BBB) dan memfasilitasi masuknya tambahan sel-sel imun perifer pada area otak yang mengalami kerusakan (Ramiro *et al.*, 2018).

Stroke akut tidak hanya menyebabkan respon inflamasi lokal pada area otak iskemik tapi juga merangsang respon imun sistemik. Setelah terjadi iskemik, terjadi pelepasan mediator-mediator pro-inflamasi pada sirkulasi sistemik, yang menyebabkan *overactivation* dari sel imun perifer. Aktivasi berlebihan ini menyebabkan leukosit matur kelelahan sehingga memprovokasi perekrutan leukosit imatur

yang belum dapat merespons kerusakan otak dengan baik (Ramiro *et al.*, 2018).

Akhirnya, pada tahap selanjutnya sistem imun juga berperan untuk mengakhiri respon inflamasi pada area otak yang mengalami kerusakan. Untuk itu, infiltrasi makrofag dan mikroglia yang teraktivasi memiliki fungsi untuk fagositosis sel-sel yang mati dan debris sel. Selain itu, mereka juga memproduksi molekul-molekul anti-inflamasi yang berperan untuk menyupresi respon imun, dan pada saat yang sama, menghambat ekspresi molekul-molekul adhesi dan produksi sitokin proinflamasi. Sebagai tambahan, makrofag dan sel-sel mikroglia melepaskan faktor-faktor neuroprotektif yang dibutuhkan untuk pemulihan kerusakan otak yang mengalami iskemik yang mendorong proses neurogenesis dan angiogenesis, di antara proses-proses lainnya (Ramiro *et al.*, 2018).

2.1.5 Angiogenesis dan Neurogenesis

Angiogenesis merupakan pembentukan pembuluh darah baru yang tumbuh dari sel endotel dan pembuluh darah yang sudah ada sebelumnya. Pada saat proses pertumbuhan, sel endotel menurunkan membran dasar yang mendasari, bermigrasi ke jaringan tetangga, berproliferasi, dan berkembang menjadi lumen pembuluh darah. Pada akhirnya terjadi koneksi antara lumen dan aliran darah. Kemampuan pembuluh darah matang untuk beradaptasi dengan tuntutan perubahan membutuhkan kedua faktor pelarut dan interaksi sel-sel serta sel matriks. Di antara faktor yang

mempu memodulasi angiogenesis yang diketahui sampai saat ini adalah VEGF yang merupakan kandidat terbaik untuk regulator spesifik dari pertumbuhan dan diferensiasi sel endotel (Marti *et al.*, 2000).

Stroke menginduksi angiogenesis dan neurogenesis, dua proses yang saling berhubungan. Kedua proses ini telah diamati pada otak pasien yang selamat beberapa hari sampai minggu setelah stroke serebral dan diperoleh hasil yang berkorelasi positif antara kepadatan pembuluh kecil dan kelangsungan hidup pasien. Terjadi peningkatan sintesis faktor pertumbuhan angiogenik seperti VEGF, FGF-2, PDGF dan reseptornya. Molekul-molekul tersebut meningkat dalam beberapa jam setelah onset dan berkorelasi dengan pertumbuhan pembuluh darah di daerah penumbra. Faktor pro-angiogenik lain yang juga diekspresikan setelah proses iskemik yaitu sitokin pro inflamasi (*IL-1 beta*, *TNF-alfa*), *nitric oxide* (NO), dan faktor-faktor pertumbuhan (TGB-beta, FGF). Pemberian VEGF dan modulasi VEGFR-1 menstimulasi baik neurogenesis maupun angiogenesis setelah serangan iskemik. Penelitian Font *et al.* (2010) pada model strok tikus menunjukkan pemulihan yang disebabkan pemberian VEGF dan sebagian dari upregulation HIF-1. Neurogenesis membutuhkan pembuluh darah baru untuk bertahan hidup untuk jangka waktu yang lama. Mekanisme angiogenesis mirip dengan neurogenesis dan keduanya bersama-sama mengolah faktor-faktor umum. Keseluruhan tiga proses plastisitas,

neurogenesis dan angiogenesis terjadi pada otak dewasa sebagai respon terhadap cedera tetapi dapat dirangsang dengan terapi seluler tambahan. Beberapa faktor angiogenik klasik yang dijelaskan di atas, berasal dari sistem saraf dan beberapa faktor neurotropik klasik juga memiliki sifat angiogenik. Molekul-molekul yang memiliki sifat ganda neurovaskular saat ini disebut angioneurins dan dibagi dalam tiga kelompok utama: (1) angioneurins yang ditemukan melalui efek neuronal mereka (NGF, BDNF, NT3, NT4), (2) angioneurins yang ditemukan sebagai faktor angiogenik (VEGF, PDGF, ANG), (3) angioneurins lain yang memiliki efek pleiotropic (HGF, EGF, IGF1, TGF, EPO, FGF2, PGRN) (Zhang and Chopp, 2009; Angels Font *et al.*, 2010).

Pada pasien stroke, terdapat suatu korelasi signifikan antara jumlah pembuluh darah serebral di sekeliling kortikal dan waktu perbaikan. Pasien dengan densitas pembuluh darah yang tinggi tampaknya bertahan lebih lama daripada pasien dengan densitas vaskuler yang rendah. Pada jaringan otak iskemik hewan yang diberikan terapi berbasis sel dan farmakologis, angiogenesis meningkat, yang dihubungkan dengan perbaikan luaran fungsional. Temuan ini menunjukkan bahwa, selain neurogenesis, angiogenesis meningkat oleh terapi restoratif juga meningkatkan perbaikan fungsional (Zhang and Chopp, 2009).

2.2. *Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)*

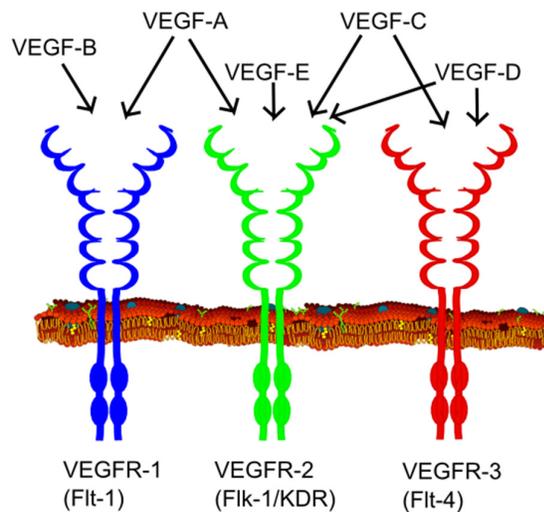
Secara umum VEGF adalah protein sinyal yang diproduksi oleh banyak sel yang merangsang pembentukan pembuluh darah. Merupakan glikoprotein homodimer 36-46 kDa dengan empat isoform (VEGF121, VEGF165, VEGF189, dan VEGF206), dimana VEGF165 adalah bentuk yang paling aktif. Fungsi angiogenik utama VEGF termasuk mempromosikan kelangsungan hidup sel endotel, menginduksi proliferasi serta meningkatkan migrasi dan invasi. Untuk lebih spesifik, VEGF adalah *sub-family growth factors* yang diturunkan dari trombosit berdasarkan *cystine-knot growth factors*. VEGF menjadi protein pensinyalan penting yang terlibat dalam vaskulogenesis (pembentukan de novo dari sistem vaskuler embrionik) dan angiogenesis (pertumbuhan pembuluh darah dari pembuluh darah yang sudah ada sebelumnya). Hal tersebut adalah bagian dari mekanisme sistem pengembalian suplai oksigen ke jaringan ketika sirkulasi darah tidak memadai seperti dalam kondisi hipoksia (Otilia *et al.*, 2011; Palmer and Clegg, 2014).

Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) juga dikenal sebagai *Vascular Permeability Factor (VPF)*, adalah faktor kunci dalam vaskularisasi jaringan dan target penting untuk mengendalikan angiogenesis. Pada manusia, *family VEGF* terdiri dari VEGF-A (dengan sub tipe yang berbeda), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E (VEGF virus), VEGF-F (VEGF racun ular), dan *Placenta Growth Factor (PlGF)*. Aktivitas VEGF-A telah dipelajari sebagian besar pada sel-sel endotel

vaskular, meskipun memiliki efek pada sejumlah jenis sel lain (misalnya, stimulasi migrasi monosit/makrofag, neuron, sel kanker, epitel ginjal). Studi *in vitro*, VEGF-A telah terbukti merangsang mitogenesis sel endotel dan migrasi sel. *Vascular Endothelial Growth Factor-A* juga merupakan vasodilator dan meningkatkan permeabilitas mikrovaskular (Chen *et al.*, 2021; Zhou *et al.*, 2021).

Semua subtipe VEGF merangsang respons seluler dengan mengikat reseptor tirosin kinase (VEGFR) pada permukaan sel, menyebabkan mereka mengalami dimerisasi dan menjadi teraktivasi melalui transfosforilasi, meskipun pada tempat, waktu dan luasan yang berbeda. Reseptor VEGF memiliki bagian ekstraseluler yang terdiri dari 7 domain mirip imunoglobulin, satu daerah rentang transmembran dan bagian intraseluler yang mengandung domain tirosin-kinase yang terbagi. *Vascular Endothelial Growth Factor-A* mengikat VEGFR-1 (Flt-1) dan VEGFR-2 (KDR/Flk-1). *Vascular Endothelial Growth Factor-2* akan memediasi hampir semua respons seluler yang diketahui terhadap VEGF. Fungsi VEGFR-1 kurang terdefinisi dengan baik, meskipun diperkirakan memodulasi pensinyalan VEGFR-2. Fungsi lain dari VEGFR-1 mungkin bertindak sebagai reseptor *dummy*/umpan, mengasingkan VEGF dari pengikatan VEGFR-2 (ini tampaknya sangat penting selama vaskulogenesis dalam embrio). *Vascular Endothelial Growth Factor-C* dan VEGF-D merupakan ligan untuk reseptor ketiga (VEGFR-3/Flt4), yang memediasi limfangiogenesis (Ali I., *et al.*, 2013).

Selain mengikat VEGFR, VEGF mengikat kompleks reseptor yang terdiri dari *neuropilin* (NRP) dan VEGFR. Kompleks reseptor ini telah meningkatkan aktivitas pensinyalan VEGF di sel endotel (pembuluh darah). *Neuropilin* (NRP) adalah reseptor pleiotropik dan oleh karena itu molekul lain dapat mengganggu pensinyalan kompleks reseptor NRP/VEGFR. Misalnya, semaphorin Kelas 3 bersaing dengan VEGF165 untuk pengikatan NRP dan karenanya dapat mengatur angiogenesis yang dimediasi VEGF (Mecollari *et al.*, 2014).



Gambar 4. Subtipe VEGF dan Reseptornya
(Mecollari *et al.*, 2014)

Produksi VEGF-A dapat diinduksi dalam sel yang tidak menerima oksigen yang cukup. Ketika sel kekurangan oksigen, ia menghasilkan HIF (*hypoxia-inducible factor*), sebagai faktor transkripsi. *Hypoxia-inducible factor* merangsang pelepasan VEGF-A, diantara fungsi lainnya termasuk modulasi eritropoietin. *Vascular Endothelial Growth Factor-A* yang bersirkulasi kemudian berikatan dengan reseptor VEGF pada sel endotel, memicu jalur tirosin kinase yang mengarah ke

angiogenesis. Tidak hanya ekspresi VEGF tetapi faktor kesintasan angiogenesis lain seperti *angiopoietin-2* dan *insulin growth factor (IGF)-2* dan reseptornya diinduksi oleh HIF-1 α . Ekspresi *angiopoietin-2* tanpa adanya VEGF menyebabkan kematian sel endotel dan regresi vaskular. *Hypoxia-inducible factor-1 alpha* dan HIF1 *beta* terus-menerus diproduksi tetapi HIF1 *alpha* sangat labil terhadap oksigen sehingga terdegradasi dalam kondisi aerobik. Ketika sel menjadi hipoksia, HIF1 alfa tetap ada dan kompleks HIF1 alfa/beta merangsang pelepasan VEGF (Abd E. L., et al 2019).

Hipertensi merupakan faktor risiko utama aterosklerosis yang mungkin merupakan konsekuensi dari perubahan struktural dari pertumbuhan jaringan mikrovaskular yang sebagian diakibatkan oleh regulasi abnormal dari VEGF. VEGF merupakan faktor angiogenik yang paling kuat yang diketahui hingga saat ini. Bukti adanya angiogenesis dalam aterosklerosis telah dilaporkan, termasuk peningkatan jumlah vasa vasorum di arteri yang dipenuhi ateroma, peningkatan ekspresi faktor pertumbuhan angiogenik dan perubahan frekuensi polimorfisme VEGF. Ada beberapa mekanisme yang diusulkan yang bertanggung jawab atas peningkatan VEGF pada penyakit pembuluh darah. Pertama, sebagai respons terhadap kerusakan pembuluh darah, pelepasan berbagai faktor pertumbuhan, sitokin dan molekul lain, merangsang angiogenesis melalui VEGF yang penting untuk proses perbaikan. Kemungkinan lainnya adalah bahwa peningkatan VEGF

mungkin hanya mencerminkan kerusakan sel endotel yang tampak pada penderita hipertensi (Tsai *et al.*, 2005; Ferroni *et al.*, 2008).

Hiperlipidemia mencegah terbentuknya pembuluh darah kecil di otak, juga menurunkan cakupan sel endotel dengan *pericytes*. *Pericytes* mempunyai peranan pada pembuluh darah kecil otak, pembentukan sawar darah otak dan mengendalikan reaktivitas pembuluh darah. Pada kondisi hiperlipidemia, fungsi VEGF dalam menjaga integritas sawar darah otak dihilangkan, dapat dilihat dengan adanya peningkatan serum IgG ke parenkim otak, sementara aktivitas *matriks metaloproteinase-9* (MMP-9) pada saat yang sama meningkat. Sejalan dengan jumlah *pericytes* yang terganggu, protein *junctional N-cadherin*, yang memediasi interaksi fisik antara sel endotel dan *pericytes* dan yang diregulasi oleh VEGF pada pembuluh darah kecil pada keadaan normolipidemic, tidak merespons VEGF pada keadaan hiperlipidemia. hiperlipidemia mengubah respons pembuluh darah otak terhadap faktor pertumbuhan angiogenik (Zechariah *et al.*, 2013).

Perkembangan pembuluh kolateral yang penting dalam mencegah jaringan iskemik dari kematian sel, terganggu pada pasien dengan diabetes mellitus. Proses ini diatur oleh faktor-faktor positif dan negatif. Dibandingkan dengan kontrol, kelompok diabetes memiliki densitas pembuluh darah yang lebih rendah, ekspresi angiostatin yang lebih dan kadar VEGF yang lebih rendah. Hasil ini menunjukkan angiogenesis yang kurang pada kelompok diabetes setelah cedera reperfusi iskemik. Mekanisme yang mungkin adalah hiperglikemia melemahkan

neovaskularisasi dengan menurunkan sifat proliferasi dari VEGF dan meningkatkan sifat negatif dari angiostatin (Zhang and Chopp, 2009).

Kadar VEGF serum dapat ditentukan dengan menggunakan fase padat kit *enzym-linked immunosorbent assay* (ELISA) khusus untuk penentuan kuantitatif VEGF165 manusia level supernat kultur sel, serum, dan serum (Quantikine1, R&D Systems, Inc., Minneapolis, MN, USA, Cat No: DVE00). Batas deteksi minimum dari assay < 9,0 pg/mL, dan koefisien variasi intra dan inter-assay < 10% (Prodjohardjono *et al.*, 2020).

Penelitian yang dilakukan oleh Bhasin *et al.* (2019) pada 250 subjek, dimana kadar VEGF serum pada 125 subjek sehat (234.3 ± 98.3 pg/mL). Hasil penelitian oleh Slevin *et al.* (2001), menunjukkan tingkat VEGF rata-rata pada pasien kontrol (245 pg/mL) serupa dengan yang ditemukan dalam penelitian lain (220 pg/mL). Lebih lanjut, ekspresi VEGF lebih tinggi pada serum pasien dengan infark luas (LI), pada mereka yang memiliki penyakit atherothrombotik pembuluh darah besar, dan pada mereka yang memiliki penyakit jantung iskemik. Sehubungan dengan volume stroke, perbedaannya sedikit tidak signifikan secara statistik karena variasi ekspresi antar pasien, namun tren yang jelas masih terlihat (Slevin *et al.*, 2001).

2.3. Peran VEGF pada Stroke Iskemik

2.3.1. Pembentukan sirkulasi kolateral

Pada stroke iskemik, pembuluh darah kolateral membuka jalur alternatif untuk aliran darah arteri dan merupakan lini

pertahanan pertama setelah iskemik jaringan. Sumber aliran darah kolateral dari sirkulasi otak meliputi pembuluh darah ekstrakranial dan intrakranial. Sirkulasi kolateral yang adekuat sangat membantu dalam menentukan tingkat keparahan stroke dan respons terapi. Proteksi sirkulasi kolateral dapat mengurangi cedera otak iskemik dan memiliki peran yang signifikan dalam terapi stroke iskemik. Tekanan gesek aliran darah, inflamasi dan faktor pertumbuhan merupakan faktor utama yang memediasi pertumbuhan pembuluh darah. Jalur sinyal yang dimediasi oleh VEGF mendorong pembentukan pembuluh darah kolateral koroner dan mendorong angiogenesis (Chen *et al.*, 2021).

Eiji Toyota *et al.* menemukan bahwa VEGF endogen diperlukan untuk pertumbuhan kolateral arteri koroner, dengan menghalangi faktor endogen akan mengganggu pertumbuhan kolateral, dan bahwa anti-VEGF sepenuhnya menghalangi pertumbuhan kolateral. Clayton *et al.* (2008) menemukan bahwa VEGF memainkan peran penting dalam pembentukan pembuluh darah kolateral. Ekspresi VEGF-A mempengaruhi densitas primer pembuluh darah kolateral pada jaringan sehat dan terutama memobilisasi leukosit melalui VEGFR-1 dan mendorong penumpukan leukosit ke dalam ruang perifer yang memediasi pertumbuhan kolateral pada penyakit iskemik (Chen *et al.*, 2021).

2.3.2. Neuroprotektif

VEGF dianggap sebagai jenis faktor neurotropik yang diinduksi hipoksia, yang memiliki efek neurotropik dan neuroprotektif di sistem saraf pusat dan perifer. Ini dapat menginduksi VEGF pada gangguan sistem saraf pusat dan bekerja dengan manajemen in vitro langsung pada beberapa sel saraf (termasuk saraf otonom, saraf sensorik dan dopaminergik, hipokampus, cerebellum dan neuron kortikal). VEGFR-2 terutama terlibat dalam efek nutrisi. Setelah stroke, VEGF endogen meningkat dalam jaringan otak iskemik dan memainkan peran neuroproteksi dalam proses patofisiologis. VEGF eksogen, melalui transfer gen secara langsung ke dalam otak tikus atau melalui ekspresi berlebih dapat mengurangi infark otak iskemik dan kematian neuron hipoksia.

Mekanisme neuroproteksi VEGF meliputi: (1) mengatur pensinyalan jalur fosfatidilinositol 3'-kinase (PI3K)/Akt/NF-KB, menghambat aktivitas caspase-3 dan mengurangi apoptosis neuronal; (2) menghambat aliran keluar kanal kalium searah dan meningkatkan *ischemia-induced protein tyrosine phosphorylation* kanal kalium Kv1.2 dengan mengaktifkan jalur PI3K; dan (3) meningkatkan sel prekursor saraf di daerah subventrikular setelah stroke. Perbaikan dalam proliferasi, migrasi, neurogenesis striatal, dan pematangan neuron baru dapat membantu perbaikan cedera otak (Chen *et al.*, 2021).

2.3.3. Angiogenesis

Peningkatan densitas kapiler baru di area yang cedera berkaitan erat dengan prognosis dan mortalitas pasien stroke iskemik, menunjukkan bahwa angiogenesis positif mungkin merupakan metode yang menjanjikan untuk pemulihan stroke.

Angiogenesis, baik pada tahap awal (angiogenesis) atau dimulai dari pembuluh darah yang ada (neovaskularisasi), terjadi di bawah efek sinergis dari faktor pertumbuhan. *Vascular Endothelial Growth Factor* memiliki peran yang sangat penting karena merupakan mitogen yang paling penting dalam proses angiogenesis. *Vascular Endothelial Growth Factor* ke VEGFR-1 (Flt-1) dan VEGFR-2 (Flk-1) pada permukaan sel endotel mengaktifkan tirosin kinase intraseluler, memicu berbagai sinyal hilir dan mendorong angiogenesis. *Vascular Endothelial Growth Factor* berperan dalam angiogenesis melalui mekanisme berikut: (1) mempromosikan proliferasi dan migrasi sel endotel vaskular, menginduksi ekspresi ligan dan reseptor yang sesuai pada sel endotel; (2) meningkatkan ekspresi molekul adhesi interseluler dan molekul adhesi sel pembuluh darah; (3) meningkatkan ekspresi reseptor integrin pada sel endotel, mendorong mereka untuk mengikat ke protein adhesi *bone bridge*; dan (4) peningkatan regulasi ekspresi protein serin. Aktivitas enzim putih dapat menurunkan matriks ekstraseluler. Pada otak iskemik, VEGF memiliki efek neuroprotektif akut dan memengaruhi kelangsungan hidup neuron baru dan angiogenesis.

Mekanisme ini merupakan jalur utama untuk angiogenesis setelah iskemik (Chen *et al.*, 2021).

2.3.4 Aterosklerosis dan edema otak

Aterosklerosis adalah penyakit inflamasi dan degeneratif yang kompleks yang terutama menyerang arteri berukuran sedang dan besar. Penyakit ini disebabkan oleh berbagai faktor, dengan faktor risiko utama adalah hipertensi, hiperlipidemia, merokok, dan faktor genetik. Aterosklerosis adalah penyebab utama penyakit jantung koroner, stroke iskemik dan penyakit pembuluh darah perifer. Ada hubungan yang erat korelasi antara stroke iskemik dan stenosis aterosklerotik intrakranial dan tingkat kekambuhan aterosklerosis juga dipengaruhi oleh tingkat stenosis vaskular Wang dan Li. (2020). Penelitian Zhang dan Hui *et al.* (2005) menyatakan bahwa VEGF mempunyai peran yang penting dalam perkembangan, perbaikan dan pematangan pembuluh darah dan dapat meningkatkan cedera aterosklerotik melalui infiltrasi inflamasi dan neovaskularisasi. Beberapa penelitian pada hewan Celletti *et al.* (2001); Ohtani *et al.* (2004) telah menunjukkan bahwa VEGF mendorong pembentukan aterosklerosis. Zhao dan Zhang (2018) percaya bahwa pensinyalan VEGF-A mendorong proliferasi sel endotel, infiltrasi makrofag dan pembentukan *foam cell* serta memainkan peran kunci dalam patogenesis aterosklerosis. *Vascular Endothelial Growth Factor-A* dan penyambungan alternatif VEGF165 sebelum angiogenesis dapat meningkatkan aterosklerosis dengan meningkatkan proliferasi

sel endotel aorta dan apoptosis makrofag. Penelitian Kimura (2007) menganggap bahwa konsentrasi VEGF serum mungkin terkait erat dengan faktor akselerasi aterosklerosis terutama pada pria. Namun, Howell (2005) menegaskan bahwa polimorfisme VEGF terkait dengan terjadinya aterosklerosis. Hal ini dapat mendukung peran perlindungan VEGF dalam aterosklerosis yang dimediasi oleh regulasi faktor ini.

Edema serebral merupakan fenomena patologis dari peningkatan volume dan cairan otak, merupakan komplikasi umum dan fatal dari stroke. Edema serebral terutama diklasifikasikan sebagai edema vasogenik dan sitotoksik. Setelah stroke iskemik, edema sitotoksik dilaporkan diamati dalam beberapa jam dan kemudian berkurang dalam 1 hari. Sebaliknya, edema vasogenik terjadi dalam 2-3 hari dan berlangsung selama beberapa hari. VEGF berperan dalam edema serebral, tidak hanya mengurangi edema serebral tetapi juga memperparahnya. Penggunaan VEGF antagonis dapat mengurangi edema serebral sampai batas tertentu untuk mencapai efek proteksi Shotaro dan Yutaka, (2015). Peningkatan ekspresi VEGF yang disebabkan oleh cedera hipoksia-iskemik dapat berperan dalam mengubah permeabilitas BBB dan menginduksi edema serebral. VEGF menurunkan regulasi ekspresi gen ORM1 dan protein dengan menghambat jalur NF- κ B, yang mungkin merupakan mekanisme edema serebral yang diinduksi VEGF (Chen *et al.*, 2021).

Vascular Endothelial Growth Factor dapat mendorong pembentukan dan pertumbuhan pembuluh darah dan sel saraf. Pada saat yang sama, dapat secara signifikan meningkatkan permeabilitas pembuluh darah dan meningkatkan edema otak, sehingga memperparah cedera otak Wu *et al.* (2017). Dosis tinggi *VEGF-inducing angiogenesis* dapat memperburuk edema otak dan memperburuk iskemik Manoonkitiwongsa *et al.* (2004). Shin pada tahun 2013 menemukan bahwa reseptor estrogen B mengurangi edema yang disebabkan oleh ruptur BBB setelah stroke iskemik dengan menghambat ekspresi HIF-1a dan VEGF. Penelitian Kimura *et al.* (2005) pertama kali mengkonfirmasi bahwa efek penghambatan VEGF mengurangi permeabilitas vaskular dan infark vena serebral pada fase akut, menunjukkan bahwa penghambatan VEGF mungkin merupakan alternatif baru untuk pengobatan edema otak. Pengobatan dini dengan VEGF dapat menyebabkan edema otak, sedangkan pengobatan yang ditunda tampaknya memiliki efek perlindungan yang otak ideal (Chen *et al.*, 2021).

2.4. Hubungan VEGF dengan luas lesi infark

VEGF-A dan reseptornya, VEGFR-1 dan VEGFR-2, diregulasi sebagai respons terhadap stroke. Peningkatan ini terjadi terutama di penumbra. Luas infark dan penumbra tergantung kepada lokasi oklusi, semakin proksimal ukuran pembuluh darah semakin besar sehingga infark dan penumbra akan semakin luas. Ekspresi protein VEGF-A meningkat pada neuron, astrosit dan makrofag, dan ekspresi protein

VEGFR-1 meningkat pada sel endotel, selama beberapa hari hingga beberapa minggu setelah oklusi MCA pada tikus. VEGF-A mRNA dan protein juga meningkat dalam beberapa jam setelah oklusi MCA pada tikus, dengan penurunan yang cepat dan lebih lanjut pada neuron. Perbandingan oklusi MCA transien dan permanen pada tikus menunjukkan peningkatan VEGF-A (pada neuron dan sel endotel), VEGFR-1 (pada neuron, sel endotel, dan astrosit), dan VEGFR-2 (pada sel endotel dan astrosit), yang dapat dideteksi pada 1-3 hari, dan secara umum lebih menonjol pada hemisfer otak ipsilateral dan setelah oklusi MCA permanen. VEGF-A mRNA dan protein meningkat pada penelitian oklusi MCA tikus lainnya, dengan ekspresi utama pada astrosit, sedangkan penelitian lain melaporkan bahwa mikroglia/makrofag merupakan tempat utama ekspresi mRNA dan protein VEGF-A. Kadar dan ekspresi protein VEGF-A dalam neuron (Greenberg and Jin, 2013; Amalia *et al.*, 2019; Tian *et al.*, 2023).

Penelitian oleh Lee *et al.* (2010) yang melaporkan hubungan antara peningkatan kadar serum VEGF dan volume infark, dan tingkat VEGF tertinggi ditemukan pada stroke *Large vessel disease*, dimana oklusi pada pembuluh darah besar akan mengakibatkan infark yang lebih luas. Penelitian oleh Puspitasari *et al.* (2015) menyatakan bahwa kadar VEGF pada fase akut stroke iskemik menggambarkan derajat kerusakan otak, sedangkan dinamika peningkatan kadar VEGF pasca-stroke berkaitan dengan perbaikan luaran klinis.

2.5. Hubungan VEGF dengan tipe stroke berdasarkan klasifikasi

Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST).

Kadar VEGF bervariasi pada subtipe stroke, menurut klasifikasi jenis stroke iskemik *Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)*. Sistem klasifikasi TOAST mencakup lima kategori: (1) Aterosklerosis arteri besar, (2) kardioembolik, (3) oklusi arteri kecil (lakunar), (4) stroke etiologi lain yang diketahui dan (5) stroke etiologi lain yang tidak diketahui. Diagnosis didasarkan pada gambaran klinis dan data yang dikumpulkan dengan tes seperti pencitraan otak (CT / MRI), pencitraan jantung (ekokardiografi, dll.), pencitraan arteri ekstrakranial dupleks, arteriografi dan penilaian laboratorium untuk keadaan protrombotik.

Stroke iskemik dengan aterosklerosis pada pembuluh darah besar dan stroke lakunar adalah jenis patologi yang terbanyak. Stroke dengan aterosklerosis pembuluh darah besar sebanyak 27,7%, lakunar sebanyak 37,7%, kardioembolik sebanyak 10,9%, etiologi lain sebanyak 1,5% dan etiologi tidak diketahui sebanyak 22,2% (Hsieh *et al.*, 2010).

Kadar serum VEGF lebih tinggi didapatkan pada kelompok stroke iskemik pembuluh darah besar (*large vessel disease*) dibandingkan dengan kelompok stroke pembuluh darah kecil (*small vessel disease*). *Vascular Endothelial Growth Factor* akan menstimulasi neogenesis dan proses pemulihan pada pembuluh darah kolateral. Pembuluh darah kolateral merupakan pertahanan pertama jaringan iskemik yang akan

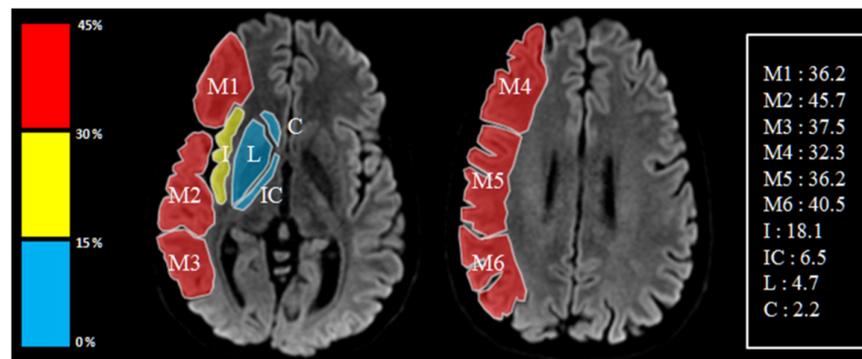
menyediakan jalur alternatif untuk aliran pembuluh darah ke jaringan tersebut. Suplai pembuluh darah kolateral dalam sirkulasi otak melibatkan pembuluh darah intrakranial dan ekstrakranial. Sistem kolateral yang adekuat akan membantu menurunkan derajat keparahan stroke dan merupakan sasaran utama dalam pengobatan stroke (Amalia *et al.*, 2019).

Terdapat korelasi positif antara tingkat VEGF dan presentasi klinis dalam waktu tiga bulan setelah onset pada subtipe infark kardioembolik dan infark lakunar. Di sisi lain, korelasi negatif ditemukan pada subtipe infark aterotrombotik. Merujuk pada penelitian Matsuo *et al.* (2013), korelasi positif antara VEGF dan luaran klinis 30 hari, mungkin disebabkan oleh infark lakunar (*Lacunar Infarct/LACI*) yang terjadi pada sebagian besar subjek penelitian. Setelah stroke akut, ekspresi VEGF muncul dalam waktu enam jam sebagai respons terhadap hipoksia di sepanjang area iskemik (Adams *et al.*, 1993; Lee *et al.*, 2010; Puspitasari *et al.*, 2015; Åberg *et al.*, 2020).

2.6. Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS)

Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) merupakan sebuah sistem penghitungan semikuantitatif sederhana untuk menilai luas dan distribusi gambaran stroke iskemik akut pada sirkulasi anterior yaitu teritori arteri serebri media (*Middle cerebral artery/MCA*) yang dinilai dengan CT-Scan non-kontras. Pada perkembangannya, penilaian ASPECTS juga dapat dilakukan dengan menggunakan MRI dengan DWI karena MRI memiliki sensitivitas yang lebih baik dan dapat

mendeteksi stroke iskemik lebih dini Finlayson *et al.* (2013). Penelitian yang dilakukan oleh Barber *et al.* (2000) menjelaskan bahwa tidak ada perbedaan bermakna antara kemampuan CT dan DWI-MRI dalam menilai ASPECTS. Penilaian ASPECT juga sering dikembangkan dengan menggunakan CT angiografi dan CT Perfusi. Penelitian yang dilakukan oleh Finlayson *et al.* (2013) dihasilkan bahwa pada tiga modalitas yang digunakan yakni CT non-kontras, *CT Angiography* dan CT Perfusi menunjukkan hasil yang sama baik dengan konsistensi internal yang baik dalam menilai ASPECT. *American Heart Association* dan *American Stroke Association* (AHA/ASA) tahun 2018 tetap merekomendasikan menggunakan CT non kontras sebagai penilaian ASPECT karena ketersediaan, efektifitas dan keterjangkauan biaya yang lebih murah (Herweh *et al.*, 2016).

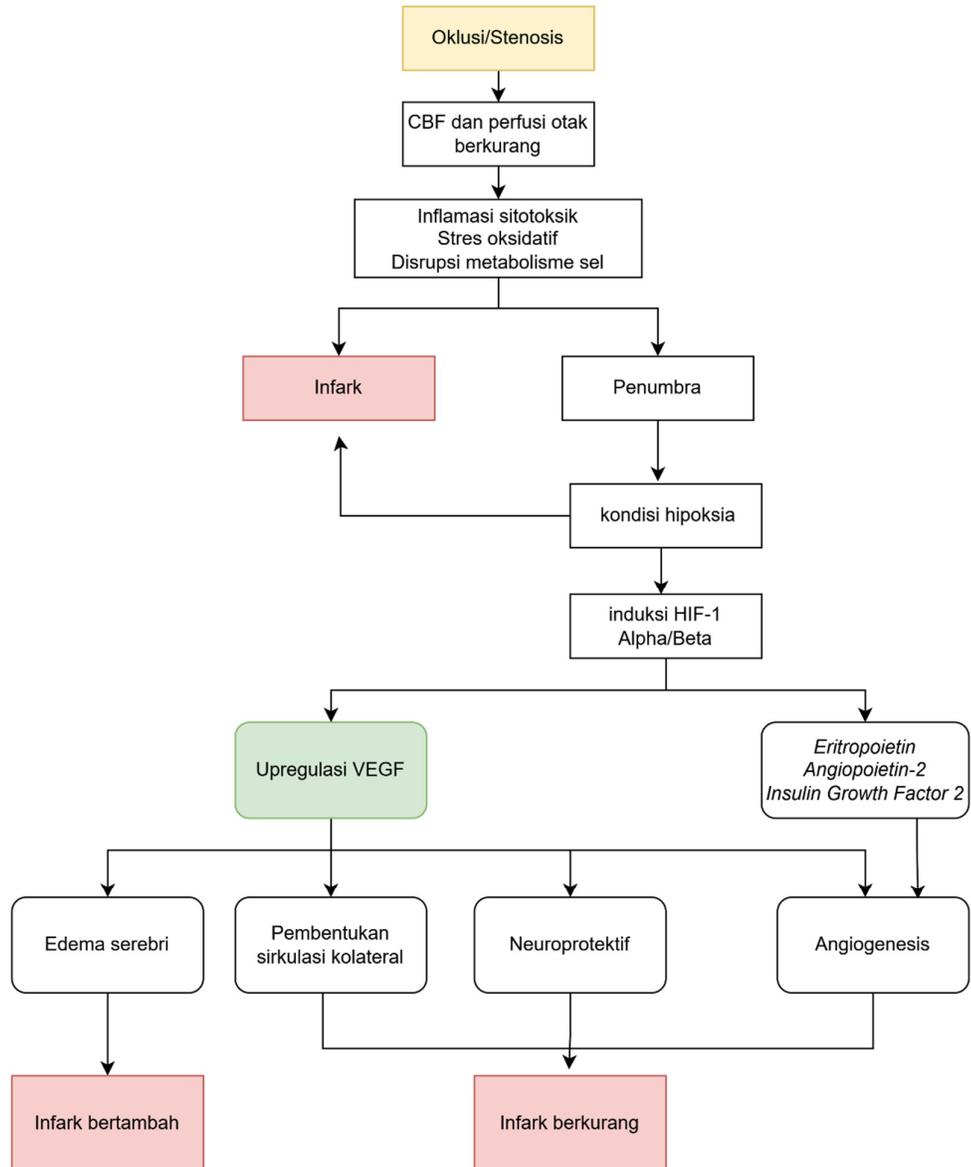


Gambar 5. ASPECTS. Nukleus Caudatus (C), Nukleus lentiformis (L), Capsula Interna (CI), Insular ribbon (I), korteks MCA anterior (M1), korteks MCA lateral dari insular ribbon (M2), korteks MCA posterior (M3), korteks MCA anterior, superior dari M1, rostral dari ganglia basalis (M4), korteks MCA lateral, superior dari M2, rostral dari ganglia basalis (M5) dan korteks MCA posterior, superior dari M3, rostral dari ganglia basalis (M6)(Lassalle *et al.*, 2016).

Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) dinyatakan aplikatif untuk menentukan prognosis dan jenis pendekatan terapi pasien stroke iskemik akut baik melalui pencitraan CT Scan maupun

MRI Nagel *et al.* (2017). Pada sistem skoring ASPECTS, teritori arteri serebri media dibagi dalam 10 bagian yang masing-masing bagian memiliki nilai 1 poin. 10 bagian tersebut terdiri dari 3 struktur di subkortikal dan 7 struktur di kortikal. Struktur di subkortikal yaitu Nukleus Caudatus (C), Nukleus Lentiformis (L), Capsula Interna (CI) sedangkan struktur di kortikal yaitu *insular ribbon* MCA (I), korteks MCA anterior (M1), korteks MCA lateral dari *insular ribbon* (M2), korteks MCA posterior (M3), korteks MCA anterior, superior dari M1, rostral dari ganglia basalis (M4), korteks MCA lateral, superior dari M2, rostral dari ganglia basalis (M5) dan korteks MCA posterior, superior dari M3, rostral dari ganglia basalis (M6). Total ASPECTS adalah 10 poin (normal), jika mengalami infark pada 1 struktur akan mengurangi 1 skor ASPECT dan seterusnya. Pasien dengan ASPECTS 8-10 memiliki luaran klinis yang lebih baik dibandingkan pasien dengan skor 7. Penelitian yang dilakukan oleh Demaerschalk *et al.* (2006) menyatakan bahwa keterlibatan iskemik pada estimasi lebih dari 1/3 MCA menunjukkan skor ASPECT ≤ 7 dengan sensitivitas 94% dan spesifitas 98%. Dari penelitian yang dilakukan oleh Aviv *et al.* (2007) menunjukkan bahwa pasien yang mendapatkan trombolisis dengan ASPECTS < 8 memiliki luaran yang buruk.

2.7. Kerangka Teori



2.8. Kerangka konsep

