

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

American Stroke Association mendeskripsikan stroke sebagai kumpulan gejala defisit neurologis akibat gangguan fungsi otak akut baik focal maupun global yang mendadak, disebabkan oleh berkurangnya atau hilangnya aliran darah pada parenkim otak, retina atau medulla spinalis, yang dapat disebabkan oleh penyumbatan atau pecahnya pembuluh darah arteri maupun vena, yang dibuktikan dengan pemeriksaan imaging dan/atau patologi (Kleindorfer et al., 2021).

Stroke merupakan penyebab kematian kedua dan kecatatan ketiga di seluruh dunia dengan jumlah 12.2 juta kasus baru stroke setiap tahun. Pada tahun 2019, 63% kasus stroke terjadi pada usia kurang dari 70 tahun dimana 1 dari 4 orang usia > 25 tahun akan mengalami stroke dalam masa hidupnya. (Feigin et al., 2022) Pada tahun 2020, terdapat 89,13 juta kasus stroke dan 68,16 juta diantaranya merupakan stroke iskemik (Capirossi et al., 2023).

Berdasarkan Survey Kesehatan Indonesia (SKI) tahun 2023, prevalensi stroke mencapai 8,3 %, dengan prevalensi tertinggi adalah di Provinsi D.I. Yogyakarta (11,4%) dan Provinsi Sulawesi Selatan urutan ke-12 (7,9%)(*Survei Kesehatan Indonesia*, 2023).

Gejala klinis pada stroke iskemik dapat berupa defisit neurologis yang terjadi secara tiba-tiba saat aktivitas atau istirahat dengan kesadaran baik atau terganggu, disertai defisit neurologis lainnya seperti hemiparesis, kesulitan bicara dan hilang sensasi pada wajah dan extremitas. Pasca stroke memiliki gangguan fungsional yang dapat mempengaruhi aktivitas hidup sehari-hari (Activity daily living/ADL). Gangguan fungsional tersebut diakibatkan karena adanya lesi utama stroke iskemik yang disebut infark serebral. Infark disebabkan akibat suplai darah tidak memadai ke jaringan serebral, maka akan terjadi kehilangan fungsi jaringan yang bersifat reversibel (penumbra), namun dengan waktu yang lama akan menjadi infark dengan hilangnya neuron dan struktur pendukung. Iskemia memicu serangkaian peristiwa yang dimulai dengan hilangnya fungsi listrik dan berlanjut menjadi gangguan fungsi membran dengan masuknya kalsium yang menyebabkan eksitotoksitas, pembentukan nitrit oksida 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 (Kuriakose & Xiao, 2020)(Powers et al., 2018).

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 *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) dan Angiopoietin 1 (Diyya et al, 2017).

VEGF adalah glikoprotein dimer dengan efek yang beragam, seperti efek angiogenesis dan neuroprotektif. (Prodjohardjono et al., 2020) VEGF merupakan salah satu biomarker yang dapat dideteksi 2-4 jam setelah onset stroke dimana VEGF bertanggung jawab atas proses angiogenesis setelah kejadian iskemik. VEGF memiliki fungsi yang penting dalam angiogenesis, neuroproteksi, dan neurogenesis yang telah dikonfirmasi oleh penelitian yang menunjukkan disregulasi VEGF dengan perkembangan penyakit neurodegeneratif dan serebrovaskular (Geiseler & Morland, 2018). VEGF mencapai kadar tertinggi dalam serum pada hari ke 7 setelah stroke, secara signifikan tetap meningkat hingga 14 hari dan bertahan hingga 90 hari setelah onset stroke (Prodjohardjono et al., 2020)(Matsuo et al., 2013).

VEGF mempengaruhi pertumbuhan, diferensiasi, dan ketahanan sel endotel yang dikendalikan oleh Hypoxia-Inducible Factor-1 α (HIF-1 α). HIF-1 α adalah kompleks protein yang teraktivasi oleh kondisi oksigen rendah (hipoksia) (L. Amalia et al., 2019). Pada awal iskemik, VEGF serta reseptornya diregulasi oleh HIF-1 α kemudian VEGF memicu aktivasi Matrix Metalloproteinase (MMPs) yang menyebabkan kerusakan Blood brain barrier (BBB) dan terjadinya edema serebral. Edema serebral dapat memperburuk kondisi iskemik dengan meningkatkan tekanan intrakranial yang memperburuk perfusi otak, menyebabkan kerusakan sel lebih banyak dan dapat memperluas area kerusakan jaringan otak (infark). (Hu et al., 2022) Namun, setelah fase peradangan akut, sinyal VEGF yang mengaktifkan protein target seperti Akt, mitogen-activated protein kinase (MAPK), dan phosphatidyl-inositol-3-kinase (PI3K), berkontribusi pada proses pembentukan pembuluh darah baru (angiogenesis) dan pertumbuhan sel saraf (neurogenesis) sehingga dapat mencegah perluasan infark (Cosky & Ding, 2018)(Chen et al., 2021).

Pada manusia, *family* VEGF terdiri dari VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E (viral-VEGF), VEGF-F (VEGF racun ular), dan *Placenta Growth Factor* (PlGF), yang masing-masing mengikat reseptor tirosin kinase VEGFR1, VEGFR2, dan VEGFR3 (Moon et al., 2021). Dimana VEGF-A merupakan mediator utama dalam angiogenesis serebral dan meningkat setelah terjadinya stroke pada manusia (Alrafiah et al., 2021).

Volume infark pada pasien stroke iskemik akut sangat mempengaruhi tingkat keparahan gejala dan potensi pemulihan pasien. Oleh karena itu, pemahaman mengenai faktor-faktor yang mempengaruhi volume infark pada pasien stroke iskemik akut menjadi penting untuk meningkatkan penanganan dan prognosis pasien. Studi stroke sebelumnya yang dilakukan oleh Diyya et al (2017) telah menunjukkan bahwa ada peningkatan VEGF pada pasien dengan stroke iskemik dengan mean 245.52 ± 91.57 pg/ml dibandingkan pasien non-stroke dengan mean 103.32 ± 51.65 pg/ml dan dapat digunakan sebagai biomarker pada stroke iskemik untuk diagnosis dan pengobatan dini untuk pemulihan pasien. Pada Penelitian Xu et al (2022) kadar VEGF-A plasma pada pasien stroke iskemik mencapai 15,62-1000 pg/ml.

Kadar VEGF-A pada pasien stroke iskemik dapat memainkan peran ganda. VEGF-A berfungsi untuk meningkatkan pembentukan pembuluh darah baru melalui

proses angiogenesis yang dapat memperbaiki suplai darah ke area infark, di sisi lain, VEGF-A dapat menyebabkan gangguan BBB yang berpotensi memperbesar volume infark dan memperburuk kondisi pasien. Oleh karena itu, pemahaman yang lebih dalam mengenai hubungan kadar VEGF-A dengan volume infark pada pasien stroke iskemik sangat penting untuk pengembangan strategi terapi yang lebih efektif.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana hubungan kadar *Vascular Endothelial Growth Factor-A* (VEGF-A) dengan volume lesi infark pada pasien stroke iskemik akut?

1.3 Hipotesis Penelitian

Terdapat hubungan antara kadar *Vascular Endothelial Growth Factor-A* (VEGF-A) dengan volume infark, semakin tinggi kadar VEGF-A semakin kecil volume infark pada pasien stroke iskemik akut.

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui hubungan kadar *Vascular Endothelial Growth Factor-A* (VEGF-A) dengan volume infark pada pasien stroke iskemik akut.

1.4.2 Tujuan Khusus

1. Mengukur kadar *Vascular Endothelial Growth Factor-A* (VEGF-A) serum subjek stroke iskemik akut.
2. Mengukur volume lesi infark subjek stroke iskemik akut.
3. Menilai hubungan kadar *Vascular Endothelial Growth Factor-A* (VEGF-A) dengan volume infark subjek stroke iskemik akut.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Teoritis

Penelitian ini memberikan kontribusi dan pengetahuan di bidang neurologi tentang pengembangan penanda stroke iskemik akut.

1.5.2 Manfaat Aplikatif

Penelitian ini diharapkan memberikan informasi pemeriksaan *Vascular Endothelial Growth Factor-A* (VEGF-A) serum sebagai penanda stroke iskemik dalam menentukan luas daerah lesi pada pasien stroke iskemik akut.

1.5.3 Manfaat Metodologi

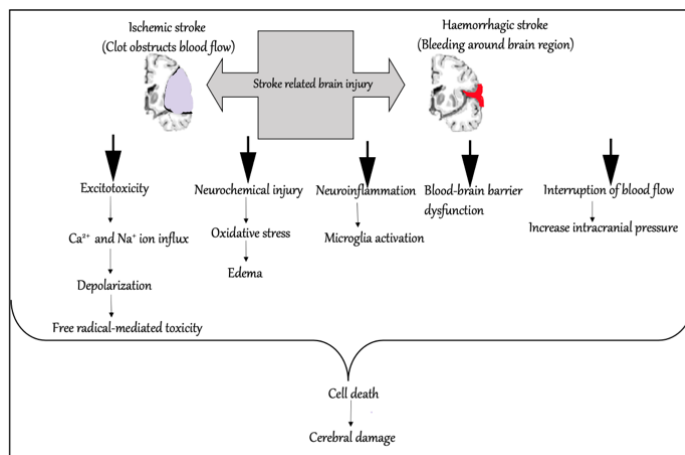
Penelitian ini dapat dijadikan sebagai referensi oleh peneliti lain yang berkeinginan untuk melanjutkan penelitian tentang kadar *Vascular Endothelial Growth Factor-A* (VEGF-A) serum sebagai penanda stroke iskemik.

1.6 Kajian Teori

1.6.1 Stroke Iskemik

Stroke iskemik merupakan gangguan neurologis mendadak yang disebabkan oleh gangguan perfusi pembuluh darah ke otak. *American Stroke Association* mendeskripsikan stroke sebagai kumpulan gejala defisit neurologis akibat gangguan fungsi otak akut baik fokal maupun global yang mendadak, disebabkan oleh berkurangnya atau hilangnya aliran darah pada parenkim otak, retina atau medulla spinalis, yang dapat disebabkan oleh penyumbatan atau pecahnya pembuluh darah arteri maupun vena, yang dibuktikan dengan pemeriksaan imaging dan/atau patologi (Kleindorfer et al., 2021).

Stroke iskemik menyumbang sekitar 85% kasus pada pasien stroke, dan sisanya karena perdarahan intraserebral. Oklusi iskemik terdiri dari kondisi trombotik dan emboli di otak. Pada stroke trombotik, aliran darah dipengaruhi oleh penyempitan pembuluh darah akibat aterosklerosis. Penumpukan plak pada akhirnya akan menyempitkan ruang pembuluh darah dan membentuk gumpalan sehingga menyebabkan stroke trombotik. Pada stroke emboli, penurunan aliran darah ke daerah otak menyebabkan emboli; aliran darah ke otak berkurang, menyebabkan stres berat dan kematian sel sebelum waktunya (nekrosis). Nekrosis diikuti dengan terganggunya membran plasma, pembengkakan organel, bocornya isi sel ke ruang ekstraseluler dan hilangnya fungsi saraf. Peristiwa lainnya yang berkontribusi terhadap patologi stroke adalah peradangan, hilangnya homeostatis, eksitotoksitas, sitotoksitas yang di mediasi sitokin, gangguan sawah darah otak, aktivasi sel glial dan stres oksidatif (Kuriakose & Xiao, 2020).

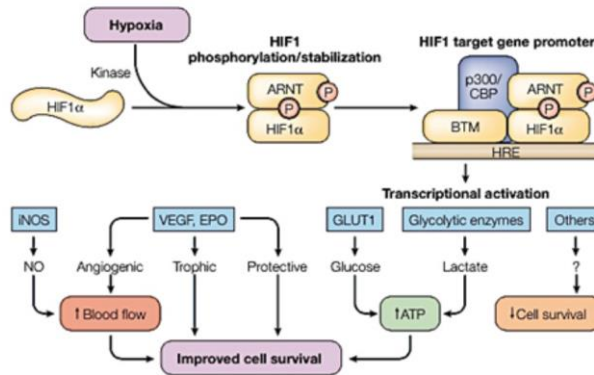


Gambar 1. Mekanisme Molekular pada Stroke
(Kuriakose & Xiao, 2020)

1.6.2 VEGF-A pada Stroke Iskemik Akut

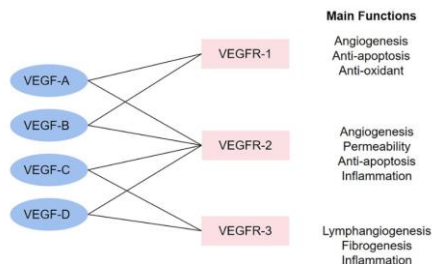
VEGF adalah glikoprotein dimer dengan efek yang beragam, seperti efek angiogenesis dan neuroprotektif. (Prodjohardjono et al., 2020). VEGF mempengaruhi pertumbuhan, diferensiasi, dan ketahanan sel endotel yang dikendalikan oleh hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α). HIF-1 α adalah kompleks protein yang teraktivasi oleh kondisi oksigen rendah (hipoksia). Selama kondisi iskemik, jaringan otak yang mengalami kerusakan berusaha meningkatkan suplai oksigen melalui induksi

angiogenesis, yang salah satunya melibatkan produksi VEGF. Proses ini ditandai dengan peningkatan jumlah pembuluh darah mikro di area infark. VEGF serta reseptornya diregulasi oleh HIF-1 α pada hari-hari pertama setelah iskemik. Selain ekspresi VEGF, faktor-faktor angiogenesis lain seperti angiopietin-2 dan insulin-like growth factor-2 (IGF-2), beserta reseptornya, juga diinduksi oleh HIF-1 α (L. Amalia et al., 2019).



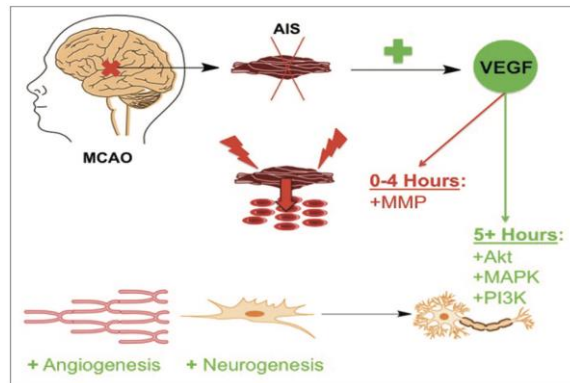
Gambar 2. Peran HIF dalam Ketahanan Sel
(L. Amalia et al., 2019)

VEGF adalah biomarker yang dapat terdeteksi dalam waktu 2-4 jam, mencapai puncak tertinggi pada hari ke 7 pasca stroke, kemudian meningkat signifikan hingga hari ke-14, dan tetap tinggi hingga 90 hari setelah onset stroke. (Prodjohardjono et al., 2020). Pada manusia, *family* VEGF terdiri dari VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E (viral-VEGF), VEGF-F (VEGF racun ular), dan *Placenta Growth Factor* (PlGF), yang masing-masing mengikat reseptor tirosin kinase VEGFR-1, VEGFR-2, dan VEGFR-3. (Moon et al., 2021) Dimana VEGF-A merupakan mediator utama dalam angiogenesis serebral dan meningkat setelah terjadinya stroke pada manusia (Alrafiah et al., 2021). VEGF-A mengikat VEGFR-1 dan VEGFR-2 pada sel endotel vaskular, yang memicu rangkaian jalur sinyal yang mendorong pertumbuhan pembuluh darah baru (angiogenesis), meningkatkan permeabilitas pembuluh darah (permeabilitas vaskular), dan memediasi peradangan. Proses-proses ini sangat penting untuk perbaikan dan regenerasi jaringan, terutama pada kondisi seperti stroke dan cedera iskemik. VEGFR-1 dan VEGFR-2 terutama diekspresikan pada sel endotel vaskular sementara VEGFR-3 lebih banyak diekspresikan pada sel endotel limfatik (Zhou et al., 2021).



Gambar 3. Kombinasi dalam VEGF dan Fungsi Utamanya
(Zhou et al., 2021)

VEGF memiliki peranan kunci dalam angiogenesis, neuroproteksi, dan neurogenesis, yang telah dibuktikan melalui penelitian yang mengaitkan gangguan regulasi VEGF dengan perkembangan penyakit neurodegeneratif serta gangguan serebrovaskular (Geiseler & Morland, 2018). VEGF mempengaruhi pembentukan pembuluh darah baru dan berperan dalam meningkatkan suplai oksigen serta nutrisi ke jaringan yang terpengaruh oleh iskemia. Namun, meskipun VEGF memiliki potensi terapeutik yang besar, efeknya sangat tergantung pada waktu dan konsentrasi relatifnya selama fase-fase berbeda stroke iskemik akut (AIS) (Babkina et al., 2022).



Gambar 4. VEGF pada Stroke Iskemik Akut
(Bing Chen et al., 2021)

Pada stroke iskemik akut dengan model oklusi arteri serebral media, terjadi peningkatan kadar VEGF. Selama empat jam pertama setelah stroke, VEGF memicu aktivasi matrix metalloproteinase (MMP) yang mengarah pada terjadinya edema serebral dan peradangan lokal, yang merusak neuron dan jaringan saraf. Edema serebral dapat memperburuk kondisi iskemik dengan meningkatkan tekanan intrakranial yang memperburuk perfusi otak, menyebabkan kerusakan sel lebih banyak dan dapat memperluas area kerusakan jaringan otak (infark) (Hu et al., 2022). Namun, setelah fase peradangan akut, sinyal VEGF yang mengaktifkan protein target seperti Akt, mitogen-activated protein kinase (MAPK), dan phosphatidyl-inositol-3-kinase (PI3K), berkontribusi pada proses pembentukan pembuluh darah baru (angiogenesis) dan pertumbuhan sel saraf (neurogenesis) (Cosky & Ding, 2018)(Bing Chen et al., 2021).

1.6.3 VEGF-A dan Volume Infark pada Stroke Iskemik Akut

VEGF-A memiliki peran ganda dalam konteks stroke iskemik akut. Pada fase awal, VEGF-A dapat memperburuk volume infark melalui efeknya pada kebocoran vaskular dan peradangan. Namun, pada fase pemulihan, VEGF-A berperan dalam memperbaiki suplai darah ke jaringan yang terdampak dan mendukung proses neurogenesis serta angiogenesis, yang pada gilirannya dapat mengurangi volume infark dan meningkatkan pemulihan fungsi neurologis. Oleh karena itu, pemahaman yang lebih mendalam mengenai regulasi VEGF-A dan bagaimana mengoptimalkan efek positifnya sambil mengurangi efek negatifnya, sangat penting untuk pengembangan terapi stroke iskemik akut di masa depan (Prodjohardjono et al., 2020)(Matsuo et al., 2013).

Infark pada stroke iskemik dapat dievaluasi menggunakan **Computed Tomography (CT scan)**, yang merupakan metode pemeriksaan yang cepat dan sederhana. CT scan memiliki kemampuan untuk mendeteksi berbagai kondisi, seperti edema otak, transformasi hemoragik, serta efek massa yang disebabkan oleh infark serebral (Shen, 2021).

Pada jaringan otak normal, nilai atenuasi Hounsfield Unit (HU) berkisar antara 35-45 HU, dengan **grey matter** memiliki nilai sekitar 40 HU dan **white matter** sekitar 30 HU. Pada **Infark iskemik akut** memiliki nilai HU lebih dari 19,13 HU (Govind et al., 2015). Nilai HU mencerminkan tingkat penyerapan air dalam jaringan. Pada jaringan yang mengalami infark, terjadi peningkatan penyerapan air yang menyebabkan nilai HU menurun. Penurunan nilai HU ini dapat memberikan informasi mengenai durasi infark serta digunakan untuk menilai waktu terjadinya stroke pada pasien (Zhu et al., 2021)(Greenway, 2024).

Volume infark serebral dapat dihitung dengan metode Broderick, atau dikenal sebagai model geometris ABC/2, yang menggunakan pendekatan ellipsoid murni. Menggunakan data scanning pemeriksaan CT scan kepala dengan klinis stroke iskemik akut, kemudian dihitung volume infark secara manual dengan rumus Broderick :

$$\text{Volume} = \frac{A + B + C}{2}$$

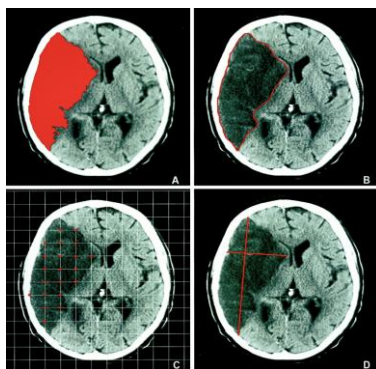
Keterangan :

A : Panjang maksimum lesi

B : Lebar maksimum lesi

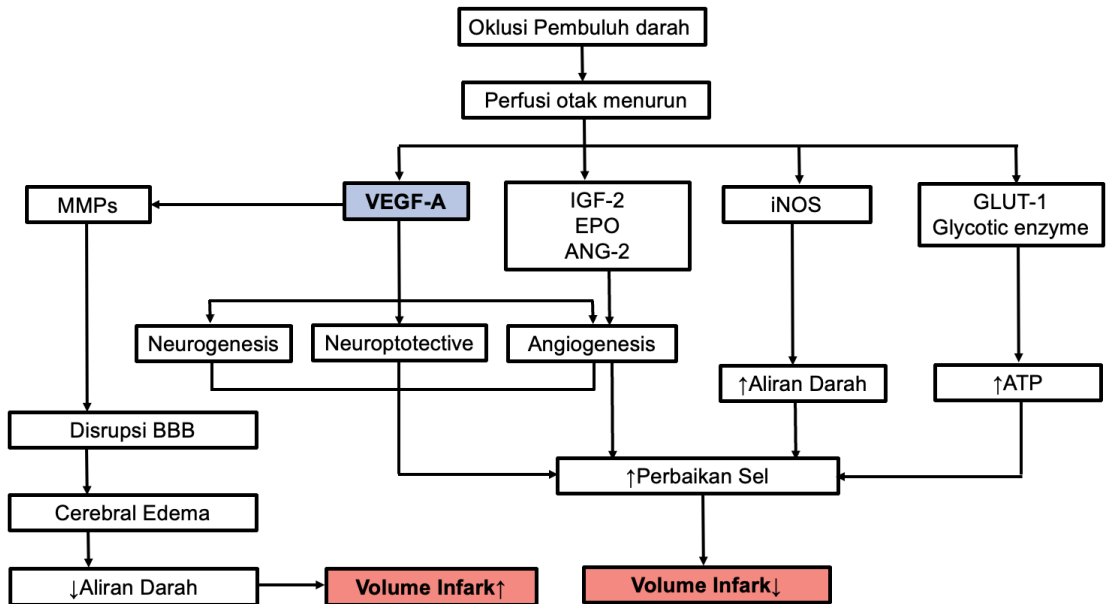
C : Jumlah slice yang memperlihatkan lesi dikalikan dengan ketebalan slice

Metode ini tidak hanya sederhana tetapi juga terbukti akurat. Analisis berdasarkan model ellipsoid murni menunjukkan sensitivitas hingga 96% dan nilai prediksi positif sebesar 92% dalam memperkirakan volume infark akut, menjadikannya pilihan yang ideal untuk evaluasi cepat dalam situasi darurat (Van Der Worp et al., 2001)(Kiswoyo et al., 2017).



Gambar 5. Metode Pengukuran Volume pada CT Scan Infark
Pixel tresholding(A); penelusuran manual perimeter infark(B); penggunaan streological counting grid(C); dan pengukuran diameter terbesar(D).
(Van Der Worp et al., 2001)

1.7 Kerangka Teori

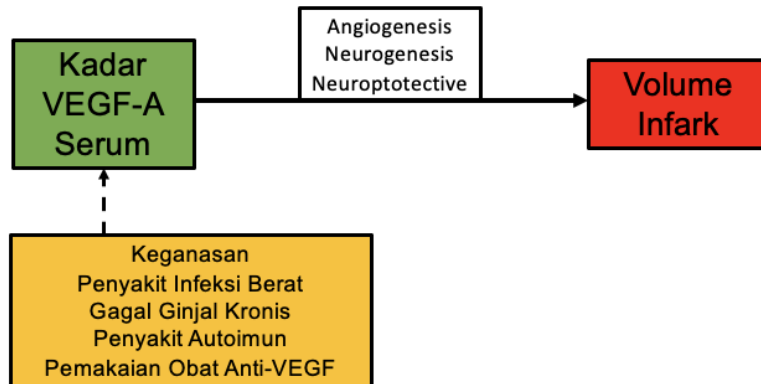


Gambar 6. Kerangka Teori

Keterangan :

- MMPs : Matrix Metalloproteinases
- VEGF-A : Vascular Endothelial Growth Factor-A
- IGF-2 : *Insulin-like Growth Factor-2*
- EPO : Erythropoietin
- ANG-2 : *Angiopoietin-2*
- iNOS : Inducible Nitric Oxide Synthase
- GLUT-1 : Glucose Transporter 1
- BBB : Blood Brain Barrier
- ATP : Adenosintrifosfat

1.8 Kerangka Konsep



Gambar 7. Kerangka Konsep

Keterangan :

Variabel Independen



Variabel Dependens



Variabel Perancu



Variabel Antara

