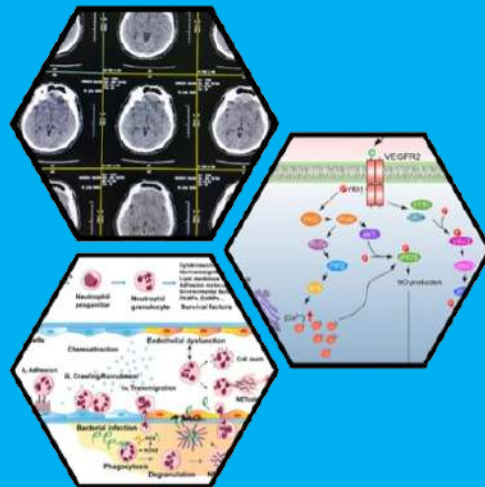


**HUBUNGAN KADAR VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR (VEGF)
DAN PARAMETER INFLAMASI DENGAN SEVERITAS PASIEN STROKE
ISKEMIK AKUT**

**RELATIONSHIP BETWEEN VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR
(VEGF) LEVELS AND INFLAMMATORY PARAMETERS WITH SEVERITY OF
ACUTE ISCHEMIC STROKE PATIENTS**



**DWI ATMAJI NORWANTO
C155212014**



**PROGRAM STUDI NEUROLOGI
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDIN
MAKASSAR
2025**

**HUBUNGAN KADAR *VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR* (VEGF)
DAN PARAMETER INFLAMASI DENGAN SEVERITAS PASIEN STROKE
ISKEMIK AKUT**

**RELATIONSHIP BETWEEN *VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR*
(VEGF) LEVELS AND INFLAMMATORY PARAMETERS WITH SEVERITY OF
ACUTE ISCHEMIC STROKE PATIENTS**



DWI ATMAJI NORWANTO
C155212014

PEMBIMBING :

Prof. dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K)., DFM
Prof. Dr.dr. Andi Kurnia Bintang Sp.S(K).,MARS
Prof. dr. Muhammad Nasrum Massi, Ph.D, Sp.MK

PENGUJI :

dr. Ummu Atiah, Sp.S(K)
dr. Muhammad Yunus Amran, Ph.D., Sp.S(K)., FIPM., FINR., FINA

PROGRAM STUDI NEUROLOGI
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDIN
MAKASSAR
2025

HALAMAN PENGAJUAN

**HUBUNGAN KADAR *VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR* (VEGF)
DAN PARAMETER INFLAMASI DENGAN SEVERITAS PASIEN STROKE
ISKEMIK AKUT**

Tesis

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar dokter spesialis

Program Studi Neurologi

DWI ATMAJI NORWANTO
C155212014

**PROGRAM STUDI NEUROLOGI
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDIN
MAKASSAR
2025**

HALAMAN PENGESAHAN

TESIS

HUBUNGAN KADAR VASCULAR GROWTH FACTOR (VEGF) DAN
PARAMETER INFLAMASI DENGAN SEVERITAS PASIEN STROKE
ISKEMIK AKUT

DWI ATMAJI NORWANTO
C155212014

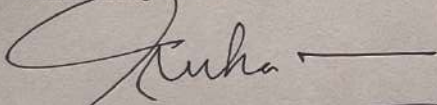
telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Tesis pada tanggal 30 September
2025 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

pada

Program Studi Neurologi
Departemen Neurologi
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin
Makassar

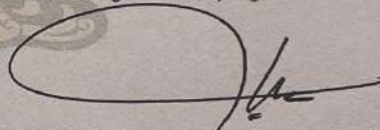
Mengesahkan:

Pembimbing Utama



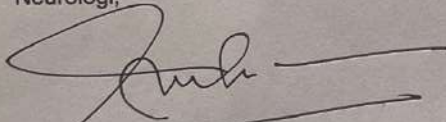
Prof. dr. Muhammad Akbar, Sp.N(K), Ph.D, DFM
NIP 19770306 2009122 002

Pembimbing Pendamping,



Prof. Dr. dr. Andi Kurnia Bintang Sp.N, Subsp.NIIIOO(K),
MARS
NIP 19750425 2002122 001

Ketua Program Studi
Neurologi,



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

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin,



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

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis berjudul **"HUBUNGAN KADAR VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR (VEGF) DAN PARAMETER INFLAMASI DENGAN SEVERITAS PASIEN STROKE ISKEMIK AKUT"** Adalah benar karya saya dengan arahan dari Pembimbing Prof. dr. Muhammad Akbar, Sp.N(K), Ph.D, DFM sebagai pembimbing Utama dan Prof. Dr.dr. Andi Kurnia Bintang Sp.S(K), MARS sebagai Pembimbing Pendamping. Karya Ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apapun kepada perguruan tinggi manapun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa Sebagian atau keseluruhan tesis ini Adalah karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut berdasarkan aturan yang berlaku.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta (hak ekonomis) dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 30 September 2025


DWI AT 
NIM C155212014

UCAPAN TERIMA KASIH

Assalamualaikum, wr.wb.

Segala puji dan syukur saya panjatkan kehadirat Allah SWT. atas limpahan rahmat dan karunia-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan penyusunan tesis ini. Dalam proses penyusunan tesis ini, saya menerima banyak dukungan, bimbingan, dan bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati, saya menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada Prof. dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K)., DFM sebagai pembimbing utama, kepada Prof. Dr.dr. Andi Kurnia Bintang Sp.S(K).,MARS, sebagai pembimbing kedua, Prof. dr. Muhammad Nasrum Massi, Ph.D, Sp.MK, Subps. Bakt (K) sebagai pembimbing ketiga, selanjutnya kepada penguji tesis saya dr. Ummu Atiah, Sp.S(K) dan dr. Muhammad Yunus Amran, Ph.D., Sp.S(K)., FIPM., FINR., FINA, serta kepada Dr. dr. Jumraini Tammasse, Sp.N, Subsp.NRE (K) selaku Ketua Departemen Neurologi, atas bimbingan, arahan, dan masukan yang sangat berarti dalam setiap tahap penyusunan tesis ini. Rasa syukur dan terima kasih juga saya sampaikan kepada seluruh dosen dan staf Departemen Neurologi atas ilmu dan dukungan yang telah diberikan selama masa studi.

Penghargaan yang tinggi juga saya sampaikan kepada RSUP Wahidin Sudirohusodo dan RSPTN Universitas Hasanuddin yang telah mengizinkan saya untuk melaksanakan penelitian di lapangan. Ucapan terima kasih yang tak terhingga saya ucapkan kepada kedua orang tua saya Wantah, S.Sos, M.Si(ayah) dan ST. Normah(Ibu), Kakak saya Novian Norwanto(Alm), serta kepada Istri saya tercinta Bella Putri Handayani, SE. MM dan anak anak saya Habibi Putra Atmaji dan Hassan Gani Atmaji. Atas doa, dukungan, dan semangat yang menjadi kekuatan utama dalam menyelesaikan studi ini.

Ucapan terima kasih juga kepada saudara seperjuangan saya Am16dala dan juga keluarga besar PPDS Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang telah banyak membantu dan menyertai perjalanan pendidikan sejak awal hingga saat ini. Terima kasih juga untuk semua pihak yang tidak tercantum dalam ucapan ini dan telah membantu secara langsung maupun tidak langsung dalam proses penelitian dan penyusunan tesis ini. Semoga karya ini dapat memberikan manfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan dan menjadi referensi yang berguna bagi pihak-pihak yang membutuhkan.

Penulis,



Dwi Atmaji Norwanto

ABSTRAK

DWI ATMAJI NORWANTO. *Peran VEGF, NLR, PLR, dan LMR sebagai Biomarker untuk Diagnosis dan Prediksi Luaran pada Stroke Iskemik Akut: Suatu Studi Kurva ROC.* (Muhammad Yunus Amran, Muhammad Akbar, Andi Kurnia Bintang, Muhammad Nasrum Massi, Ummu Atiah)

LatarBelakang:

Stroke iskemik akut (AIS) tetap menjadi masalah kesehatan global utama dan penyebab morbiditas serta mortalitas yang tinggi. Inflamasi dan angiogenesis merupakan mekanisme kunci yang memengaruhi keparahan stroke, dengan biomarker sederhana seperti rasio neutrofil-limfosit (NLR), rasio trombosit-limfosit (PLR), rasio limfosit-monosit (LMR), serta faktor angiogenik seperti vascular endothelial growth factor (VEGF) semakin banyak diakui memiliki nilai diagnostik dan prognostik.

Metode:

Penelitian analitik dengan desain potong lintang dilakukan pada 50 pasien AIS yang dirawat di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan rumah sakit jejaringnya. Kadar VEGF serum diperiksa menggunakan metode ELISA, sedangkan NLR, PLR, dan LMR dihitung dari pemeriksaan darah rutin. Tingkat keparahan stroke dinilai dengan skor NIHSS. Analisis kurva ROC digunakan untuk menentukan performa diagnostik, sensitivitas, spesifisitas, dan AUC dari setiap biomarker.

Hasil:

VEGF serum menunjukkan asosiasi terkuat dengan keparahan stroke, dengan cut-off $>159,87$ pg/mL menghasilkan AUC 0,984, sensitivitas 100%, dan spesifisitas 92%. NLR dengan cut-off $>3,7$ menunjukkan performa prediktif yang cukup baik (AUC 0,806; sensitivitas 92%; spesifisitas 64%). Sebaliknya, PLR memperlihatkan kemampuan diskriminatif terbatas (AUC 0,638; sensitivitas 92%; spesifisitas 40%). LMR dengan cut-off $\leq 2,1$ memperlihatkan performa yang cukup seimbang (AUC 0,801; sensitivitas 80%; spesifisitas 76%). Analisis korelasi menunjukkan hubungan signifikan antara VEGF ($r=0,831$; $p<0,001$), NLR ($r=0,548$; $p<0,001$), dan LMR ($r=-0,549$; $p<0,001$) dengan NIHSS, sementara PLR tidak signifikan ($r=0,228$; $p=0,112$).

Kesimpulan:

VEGF muncul sebagai biomarker angiogenik paling kuat dalam memprediksi keparahan stroke, sementara NLR dan LMR memberikan nilai tambahan sebagai marker inflamasi sederhana dan mudah diakses. PLR memiliki akurasi prediktif terbatas. Kombinasi biomarker angiogenik dan inflamasi berpotensi meningkatkan stratifikasi risiko awal dan pengambilan keputusan klinis pada manajemen AIS.

Kata kunci: Stroke iskemik akut, VEGF, NLR, PLR, LMR, biomarker, kurva ROC

ABSTRACT

DWI ATMAJI NORWANTO. *The Role of VEGF, NLR, PLR, and LMR as Biomarkers for Diagnosis and Outcome Prediction in Acute Ischemic Stroke: A ROC Curve Study.* (Muhammad Yunus Amran, Muhammad Akbar, Andi Kurnia Bintang, Muhammad Nasrum Massi, Ummu Atiah)

Background:

Acute ischemic stroke (AIS) remains a major global health problem and a leading cause of morbidity and mortality. Inflammation and angiogenesis are key mechanisms underlying stroke severity, with simple hematological ratios such as neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR), and angiogenic factors such as vascular endothelial growth factor (VEGF) increasingly recognized as potential biomarkers.

Methods:

This cross-sectional analytic study was conducted on 50 patients with AIS admitted to Dr. Wahidin Sudirohusodo General Hospital Makassar and its affiliated centers. Serum VEGF levels were measured using ELISA, while NLR, PLR, and LMR were derived from routine hematology tests. Stroke severity was assessed using the NIHSS score. ROC curve analysis was performed to determine the diagnostic performance, sensitivity, specificity, and AUC of each biomarker.

Results:

Serum VEGF showed the strongest association with stroke severity, with a cut-off >159.87 pg/mL yielding an AUC of 0.984, sensitivity of 100%, and specificity of 92%. NLR with a cut-off >3.7 demonstrated good predictive performance (AUC 0.806; sensitivity 92%; specificity 64%). In contrast, PLR showed limited discriminative ability (AUC 0.638; sensitivity 92%; specificity 40%). LMR with a cut-off ≤ 2.1 demonstrated reasonably balanced performance (AUC 0.801; sensitivity 80%; specificity 76%). Correlation analysis confirmed significant associations of VEGF ($r=0.831$; $p<0.001$), NLR ($r=0.548$; $p<0.001$), and LMR ($r=-0.549$; $p<0.001$) with NIHSS, while PLR was not significant ($r=0.228$; $p=0.112$).

Conclusion:

VEGF emerged as the most powerful angiogenic biomarker for predicting stroke severity, while NLR and LMR provided complementary value as simple and accessible inflammatory markers. PLR showed limited predictive accuracy. The combined use of angiogenic and inflammatory biomarkers may enhance early risk stratification and clinical decision-making in AIS management.

Keywords: Acute ischemic stroke, VEGF, NLR, PLR, LMR, biomarker, ROC curve

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGANTAR.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN THESIS.....	iv
UCAPAN TERIMA KASIH.....	v
ABSTRAK.....	vi
ABSTRACT.....	vii
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR SINGKATAN.....	xiii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Hipotesis Penelitian.....	4
1.4 Tujuan Penelitian.....	4
1.5 Teori.....	5
1.6 Kerangka Teori dan Kerangka Konsep.....	17
1.7 Manfaat Penelitian.....	19
BAB II METODE PENELITIAN.....	20
2.1 Desain Penelitian.....	20
2.2 Waktu dan Tempat Penelitian.....	20
2.3 Populasi Penelitian.....	20
2.4 Sampel Penelitian.....	20
2.5 Kriteria Penelitian.....	20
2.6 Besar Sampel.....	21
2.7 Prosedur Penelitian.....	21
2.8 Variabel Penelitian.....	22
2.9 Definisi Operasional.....	22
2.10 Alur Penelitian.....	25
2.11 Cara Kerja Penelitian.....	25
2.12 Analisis Data Dan Uji Statistik.....	26
2.13 Izin Penelitian Dan Kekayaan Etik.....	26
BAB III HASIL PENELITIAN.....	Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.
3.1 Karakteristik Sample.....	Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.
3.2 Analisis perbandingan kadar VEGF serum dengan severitas stroke	
Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.	

3.3 Analisis perbandingan nilai RNL, RPL, RLM dengan severitas stroke	
Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.	
3.4 Analisis Hubungan kadar VEGF serum dengan severitas stroke...	Kesalahan!
Bookmark tidak ditentukan.	
3.5 Analisis Hubungan RNL, RPL, RLM dengan severitas pasien stroke	
Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.	
3.6 Analisis Kurva ROC.....	Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.
3.7 Analisis Hubungan kadar VEGF, RNL, RPL, RLM dengan severitas stroke	
Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.	
BAB IV PEMBAHASAN.....	Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.
4.1 Karakteristik Sample Penelitian.....	Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.
4.2 Analisis kadar VEGF serum dengan severitas stroke iskemik akut	Kesalahan!
Bookmark tidak ditentukan.	
4.3 Analisis RNL, RPL, RLM terhadap severitas pasien stroke iskemik akut	
Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.	
4.4 Analisis Hubungan kadar VEGF serum dengan severitas stroke...	Kesalahan!
Bookmark tidak ditentukan.	
4.5 Analisis Hubungan RNL, RPL, RLM terhadap severitas stroke	Kesalahan!
Bookmark tidak ditentukan.	
4.6 Analisis Hubungan kadar VEGF,RNL, RPL, RLM dengan severitas stroke	
Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.	
BAB V.....	Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.
5.1 Kesimpulan.....	Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.
5.2 Saran.....	Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.
DAFTAR PUSTAKA	Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.
LAMPIRAN	Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Definisi Operasional	22
Tabel 2. Karakteristik demografis subjek penelitian....	Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.
Tabel 3. Karakteristik VEGF serum, RNL, RPL, dan RLM.....	Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.
Tabel 4. Perbandingan kadar VEGF dengan severitas klinis subjek penelitian	Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.
Tabel 5. Perbandingan kadar RNL dengan severitas subjek penelitian	Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.
Tabel 6. Perbandingan kadar RPL dengan severitas subjek penelitian	Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.
Tabel 7. Perbandingan kadar RLM dengan severitas subjek penelitian	Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.
Tabel 8. Hubungan Kadar VEGF serum dengan Severitas Klinis pada subjek penelitian.....	Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.
Tabel 9. Hubungan RNL dengan Severitas Klinis pada subjek penelitian	Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.
Tabel 10. Hubungan RPL dengan Severitas Klinis pada subjek penelitian	Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.
Tabel 11. Hubungan RLM dengan Severitas Klinis pada subjek penelitian	Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.
Tabel 12. Sensitivitas dan Spesifitas Kadar VEGF dengan Severitas Pasien Stroke Iskemik Akut.....	Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.
Tabel 13. Sensitivitas dan Spesifitas RNL dengan Severitas Pasien Stroke Iskemik Akut.	Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.
Tabel 14. Sensitivitas dan Spesifitas RPL dengan Severitas Pasien Stroke Iskemik Akut	Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.
Tabel 15. Sensitivitas dan Spesifitas RLM dengan Severitas Pasien Stroke Iskemik Akut	Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.
Tabel 16. Hubungan kadar VEGF serum dan RNL, RPL, RLM dengan severitas pasien stroke iskemik akut.....	Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Penggambaran proses autoregulasi otak.....	9
Gambar 2. Mekanisme permeabilitas vaskular oleh VEGF.....	11
Gambar 3. Proliferasi dan kelangsungan hidup endotel.	12
Gambar 4. Gambaran umum tentang interaksi antara sel neutrofil dan sel endotel yang memerangi bakteri yang menyerang	14
Gambar 5. Kerangka Teori	18
Gambar 6. Kerangka Konsep	18
Gambar 7. Alur Penelitian	25
Gambar 8. Diagram Kadar VEGF serum terhadap severitas subjek penelitian	Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.
Gambar 9. Diagram RNL terhadap severitas subjek penelitian	Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.
Gambar 10. Diagram RPL terhadap severitas subjek penelitian	Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.
Gambar 11. Diagram RLM terhadap severitas subjek penelitian	Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.
Gambar 12. Grafik hubungan kadar VEGF serum(a) & RNL(b), RPL(c), RLM(d) terhadap severitas pasien stroke iskemik akut.....	Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.
Gambar 13. Analisis Kurva ROC VEGF ...	Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.
Gambar 14. Analisis Kurva ROC RNL.....	Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.
Gambar 15. Analisis Kurva ROC RPL.....	Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.
Gambar 16. Analisis Kurva ROC RLM	Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.

DAFTAR SINGKATAN

AF	Atrial fibrillation
AHA	American Heart Association
ATP	adenosin trifosfat
AUC	Area Under the Curve
BBB	Blood Brain Barrier
CBF	cerebral blood flow
CT scan	Computed tomography scan
DALY	Disability-Adjusted Life Years
DAMPs	damage-associated molecular patterns
DM	Diabetes Melitus
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EPR	elektron paramagnetik resonansi
HDL	high-density lipoprotein
HIF-1 α	Hypoxia-Inducible Factor-1 alpha
HIF-1 β	Hypoxia-Inducible Factor-1 beta
HMGB1	High mobility group box 1
ICH	Intracranial Haemorrhage
IL-1 β	Interleukin beta-1
IL-6	Interleukin-6
IP3	inositol-1,4,5-triphosphate
LAA	large artery atherosclerosis
LDL	low-density lipoprotein
LEC	Limfatic endothelial cell
LVO	Large vessel occlusion
MAP	Mean artery pressure
MMP-2	Matriks metaloproteinase-2
MMP-9	Matriks metaloproteinase-9
mRS	Modified Rankin Scale
NAPDH oksidase	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase
NETs	Neutrophil Extracellular Traps
NIHSS	National institute of Health stroke scale
NK cell	Natural Killer cell
NO	Nitric Oxide
PFO	Paten foramen ovale
PI3 K	Fosfoinositida 3-Kinase
PIP2	Phosphoinositol 4,5-bisphosphate
PKC	protein kinase C
PLCy	phospholipase C gamma
PIGF	Placenta Growth Factor
PTM	Penyakit Tidak Menular
RLM	rasio limfosit neutrofil
RNL	rasio neutrofil limfosit
ROC	Receiver Operating Characteristic
ROS	Reactive oxygen species
RPL	rasio platelet limfosit
SAH	Subarachnoid haematome
SPARCL Levels	Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels

SSP	Sistem saraf pusat
SVO	small vessel occlusion
Th1	T helper 1
Th17	T helper 17
TIA	Transient iskemik attack
TLR4	Toll-like receptor 4
TNF- α	Tumor nekrosis faktor alpha-1
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
VEC	vascular endothelial cell
VEGF	vascular endothelial growth factor
VEGF-A	vascular endothelial growth factor A
VEGF-B	vascular endothelial growth factor B
VEGF-C	vascular endothelial growth factor C
VEGF-D	vascular endothelial growth factor D
VEGF-E	vascular endothelial growth factor E
VEGF-F	vascular endothelial growth factor F
VEGFR-1	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-1
VEGFR-2	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2
VEGFR-3	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-3
WHO	World health organisation
Y801	fosforilasi Tirosin 801

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Stroke merupakan masalah kesehatan utama yang terjadi di seluruh dunia dan menjadi salah satu penyebab utama kematian dan kecacatan. Pada tahun 2019, stroke merupakan penyebab kematian Level 3, dan penyebab kecacatan Level 3 di dunia, dan beban (dalam hal jumlah kasus absolut) meningkat secara substansial dari tahun 1990 hingga 2019. Di tahun ini, terdapat 12.2 juta insidensi stroke dan 101 juta prevalensi stroke, 143 juta DALY (Disability-Adjusted Life Years) akibat stroke, dan 6.55 juta kematian akibat stroke. (Feigin et al., 2021)

Amerika Serikat telah menjadikan stroke sebagai masalah yang serius. dengan lebih dari 795.000 orang menderita stroke setiap tahun di 4.444 negara bagian. Dari jumlah tersebut, sekitar 610.000 merupakan stroke pertama kali dan 185.000 terjadi pada pasien yang sebelumnya pernah terkena stroke. Selain itu, sekitar 140.000 orang meninggal akibat stroke setiap tahun di Amerika Serikat, yang mewakili 1 dari setiap 20 kematian di negara tersebut secara keseluruhan. Ini menjadikannya penyebab kematian kelima di Amerika. Dengan memperhitungkan biaya pengobatan, biaya obat-obatan, dan hari kerja yang hilang, total biaya tahunan stroke di Amerika Serikat adalah sekitar \$34 miliar. Hal ini juga merupakan penyebab utama kecacatan jangka panjang di Amerika Serikat. (Barthels & Das, 2020)

Indonesia saat ini menghadapi beban ganda penyakit, yaitu penyakit menular dan Penyakit Tidak Menular (PTM). Perubahan pola penyakit tersebut sangat dipengaruhi antara lain oleh perubahan lingkungan, perilaku masyarakat, transisi demografi, teknologi, ekonomi dan sosial budaya. Peningkatan beban akibat PTM sejalan dengan meningkatnya faktor risiko yang meliputi meningkatnya tekanan darah, gula darah, indeks massa tubuh atau obesitas, pola makan tidak sehat, kurang aktivitas fisik, dan merokok serta alkohol. (Dirjen P2PTM, 2019)

Stroke merupakan salah satu penyakit yang menyebabkan kematian terbesar dan atau pembiayaan kesehatan terbesar di Indonesia. Pada tahun 2019, Prevalensi Stroke pada penduduk umur ≥ 15 tahun meningkat dari 7 menjadi 10,9 per mil. 1 Tahun 2023.1 Prevalensi Stroke (per mil) berdasarkan Diagnosis Dokter pada Penduduk Umur ≥ 15 tahun menurut Provinsi sejumlah 638.178, Dengan pembagian umur paling banyak 25-34 tahun (133.887) dan Laki laki lebih banyak dari Perempuan. (Dr. dr. Trihono, M.Kes, 2023)

stroke adalah "tanda-tanda klinis progresif cepat dari disfungsi otak fokal (atau global) yang disebabkan oleh infark serebral, medulla spinalis, atau retina yang berlangsung lebih dari 24 jam atau mengakibatkan kematian, tanpa penyebab yang dapat diidentifikasi selain asal vaskular. (Coupland et al., 2017; Sacco et al., 2013)

Stroke dibagi menjadi 2 kategori, stroke iskemik dan stroke perdarahan. Stroke iskemik ditandai dengan berkurangnya aliran darah ke otak akibat penyempitan/penyumbatan pembuluh darah, sehingga mengakibatkan berkurangnya penyampaian oksigen dan nutrisi ke daerah penyempitan/penyumbatan tersebut. (Sacco et al., 2013) Berkurangnya aliran darah

otak setelah stroke menyebabkan munculnya respon inflamasi. Respons ini ditandai dengan ekspresi sitokin inflamasi, yang menyebabkan aktivasi lokal dan pelepasan berbagai interleukin, sitokin, kemokin, molekul adhesi leukosit endotel, dan enzim proteolitik. Mediator inflamasi ini menyebarkan sinyal inflamasi dan menyebabkan kerusakan jaringan progresif selama beberapa hari setelah timbulnya gejala. Iskemia mengaktifkan astrosit, mikroglia, leukosit, dan sel endotel, yang menyebabkan produksi sitokin.(Rehman et al., 2024)

Stroke iskemik akut adalah kondisi kegawatdaruratan neurologis yang terjadi akibat sumbatan aliran darah ke otak, biasanya karena trombus atau emboli, sehingga menyebabkan kematian jaringan otak (infark) dalam waktu singkat dari hari pertama hingga hari ketujuh setelah onset. Gejalanya muncul secara mendadak, seperti kelemahan satu sisi tubuh (hemiparesis), gangguan bicara (afasia), atau perubahan kesadaran, dan penanganan harus segera dilakukan karena setiap menit keterlambatan dapat menyebabkan hilangnya jutaan neuron.(Bernhardt et al., 2017)

Peradangan otak meningkatkan pelepasan berbagai sitokin baik di jaringan otak yang terluka maupun di darah tepi. Sitokin ini adalah mediator penting dari respons imun inflamasi akibat stroke yang terlibat dalam perkembangan infark serebral dan memengaruhi tingkat keparahan dan hasil penyakit.(Rehman et al., 2024)

Proses iskemia memicu respons inflamasi kompleks yang melibatkan berbagai sel imun dan mediator molekuler. Salah satu faktor penting yang terlibat dalam respons terhadap hipoksia adalah *vascular endothelial growth factor* (VEGF), suatu protein angiogenik yang berperan dalam memperbaiki perfusi jaringan dengan merangsang pembentukan pembuluh darah baru. VEGF juga berkontribusi terhadap peningkatan permeabilitas vaskular dan perlindungan terhadap cedera neuron, meskipun efeknya dapat bersifat dualistik tergantung pada waktu dan konsentrasi ekspresinya.(Rust, 2020)

Pada fase akut stroke iskemik, respon inflamasi sistemik maupun lokal berperan penting dalam mengatur ekspresi dan kadar sirkulasi VEGF. Aktivasi neutrofil, monosit, serta sel imun lain memicu pelepasan sitokin proinflamasi seperti IL-6 dan TNF- α , yang diketahui dapat menstimulasi produksi VEGF pada berbagai sel, termasuk sel endotel dan astrosit(Z. G. Zhang et al., 2000)(Lin et al., 2022)Sejalan dengan itu, beberapa penelitian juga menunjukkan adanya hubungan antara marker inflamasi sistemik, seperti C-reactive protein (CRP), dengan kadar VEGF serum pada pasien stroke iskemik(Åberg et al., 2020). Hal ini mengindikasikan bahwa proses inflamasi tidak hanya menjadi konsekuensi dari cedera iskemik, tetapi juga turut mendorong regulasi faktor angiogenik.

Lebih jauh, komponen hematologi seperti neutrofil, limfosit, monosit, dan platelet dapat mempengaruhi keseimbangan inflamasi dan angiogenesis. Peningkatan neutrofil serta rasio inflamasi seperti *neutrophil-to-lymphocyte ratio* (NLR) berhubungan dengan derajat inflamasi yang lebih berat, yang pada gilirannya dapat memodulasi ekspresi VEGF(Semerano et al., 2020). Platelet sendiri diketahui menyimpan VEGF dan PDGF dalam granula- α , yang dapat dilepaskan saat aktivasi, sehingga turut menyumbang terhadap kadar VEGF sirkulasi. Dengan demikian,

interaksi antara inflamasi dan VEGF pada fase akut stroke iskemik bersifat kompleks: inflamasi memicu peningkatan VEGF, sementara VEGF sendiri berperan ganda, baik memperburuk kerusakan sawar darah otak pada fase awal maupun mendukung proses angiogenesis pada fase subakut.

Selain itu beberapa parameter inflamasi sistemik, seperti rasio neutrofil terhadap limfosit (RNL), rasio platelet terhadap limfosit (RPL), rasio limfosit terhadap monosit (RLM) telah dikenal sebagai indikator yang berperan dalam menentukan prognosis pasien pada berbagai kondisi klinis. Studi yang dilakukan oleh Lee dan kolega (2018) melaporkan bahwa nilai rata-rata RNL pada seluruh kelompok usia adalah 1,65, dengan nilai masing-masing sebesar 1,63 pada laki-laki dan 1,66 pada perempuan. Selain itu, nilai rata-rata RLM tercatat sebesar 5,31, RPL sebesar 132,40. (J. S. Lee et al., 2018)

RNL berperan sebagai indikator inflamasi sistemik yang dapat memprediksi prognosis pasien stroke iskemik akut. Peningkatan RNL mencerminkan dominasi proses inflamasi melalui aktivasi neutrofil yang cepat setelah infark serebral. Neutrofil melepaskan berbagai mediator inflamasi seperti radikal bebas (ROS), sitokin, enzim proteolitik, dan MMP-9 yang merusak sawar darah-otak (BBB), memperparah edema dan cedera iskemik. Sebaliknya, limfosit—khususnya sel T regulator (Treg)—memiliki peran protektif terhadap jaringan otak iskemik, namun jumlah dan aktivitasnya menurun akibat respons stres akut pasca-stroke, seperti aktivasi sistem saraf simpatis dan pelepasan hormon glukokortikoid. Ketidakseimbangan ini, dengan meningkatnya neutrofil dan menurunnya limfosit, menjadikan RNL tinggi sebagai penanda kondisi inflamasi yang berat dan berkaitan erat dengan luaran klinis yang buruk pada pasien. (Wang et al., 2021)

RPL merupakan indikator inflamasi sistemik yang mencerminkan keseimbangan antara aktivitas proinflamasi dan protrombotik oleh trombosit dengan kapasitas imunoregulatori dari limfosit. Peningkatan jumlah trombosit menunjukkan aktivasi hemostasis dan agregasi seluler yang berperan dalam pembentukan trombus, sementara penurunan jumlah limfosit mencerminkan penurunan respons imun adaptif dan efek protektif terhadap inflamasi berlebih. Oleh karena itu, RPL yang tinggi menunjukkan adanya dominasi respon inflamasi dan koagulasi yang aktif, yang secara klinis dikaitkan dengan luaran neurologis yang lebih buruk, peningkatan volume infark, serta risiko komplikasi pasca-stroke, seperti transformasi hemoragik atau kematian dalam periode subakut dan kronik. (S.-H. Lee et al., 2021)

RLM adalah biomarker inflamasi sistemik yang semakin banyak diteliti sebagai indikator keparahan pada pasien stroke iskemik akut. RLM mencerminkan keseimbangan antara limfosit, yang berperan dalam respons imun protektif, dan monosit, yang berkontribusi terhadap proses inflamasi dan cedera jaringan. Nilai RLM yang rendah mencerminkan dominasi respons inflamasi bawaan dan penurunan imunitas adaptif akibat stres sistemik, yang memperburuk kondisi neurologis. Meta-analisis oleh Tian dkk. (2025) mencakup enam penelitian dengan total 1.225 pasien dan menunjukkan bahwa RLM yang rendah secara signifikan terkait dengan stroke yang lebih parah, dengan rasio odds (OR) 0,89 (95% CI: 0,82-0,97; $p = 0,008$), yang menunjukkan bahwa setiap penurunan RLM dikaitkan dengan

peningkatan keparahan stroke. Dengan demikian, RLM yang rendah dapat digunakan sebagai indikator awal untuk menilai tingkat keparahan stroke iskemik akut dan potensi hasil klinis yang lebih buruk. (Tian et al., 2025)

Neutrofil meningkat secara tajam pada fase awal stroke, melepaskan sitokin inflamasi dan MMP-9 yang merusak sawar darah-otak (BBB), serta memicu pelepasan VEGF sebagai respons terhadap IL-1 β dan TNF- α . Secara korelatif, rasio neutrofil-limfosit (RNL) yang lebih tinggi mencerminkan peradangan yang parah, yang memperburuk ekspresi VEGF dan memperkuat disfungsi vaskular. (X. Hu et al., 2017)

Sejalan dengan itu, peran Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) juga tidak dapat diabaikan dalam patofisiologi keparahan stroke iskemik akut. Pada fase awal stroke, peningkatan ekspresi VEGF menyebabkan peningkatan permeabilitas pembuluh darah, disintegrasi persimpangan, dan kerusakan sawar darah otak yang memperparah edema serebral dan memperluas volume infark. Hal ini secara langsung berkontribusi terhadap peningkatan keparahan neurologis. Namun, pada fase subakut hingga kronis, VEGF dapat mendukung proses perbaikan melalui angiogenesis dan neuroregenerasi. Oleh karena itu, seperti RNL, RPL, dan RLM, VEGF juga mencerminkan dinamika inflamasi dan vaskular yang kompleks, sehingga menjadi bagian dari mekanisme molekuler yang menentukan tingkat keparahan dan prognosis pasien stroke iskemik akut.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian pada latar belakang dapat dirumuskan masalah sebagai berikut:

1. Apakah kadar serum VEGF berpengaruh pada severitas pada pasien Stroke Iskemik Akut ?
2. Apakah terdapat hubungan RNL dengan severitas stroke iskemik akut?
3. Apakah terdapat hubungan RPL dengan severitas stroke iskemik akut?
4. Apakah terdapat hubungan RLM dengan severitas stroke iskemik akut?
5. Apakah terdapat hubungan antara kadar VEGF dan RNL, RPL, RLM dengan severitas stroke iskemik akut?

1.3 Hipotesis Penelitian

Terdapat hubungan antara kadar VEGF serum dan RNL, RPL, RLM dengan severitas pasien stroke iskemik akut. Semakin tinggi kadar VEGF serum maka semakin buruk nilai National Institute Health Stroke Scale (NIHSS)

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara kadar VEGF serum dan RNL, RPL, RLM terhadap severitas pasien stroke iskemik akut.

1.4.2 Tujuan Khusus

1. Mengukur kadar VEGF serum pada pasien stroke iskemik akut saat masuk rumah sakit.
2. Mengukur RNL, RPL, RLM, pada pasien stroke iskemik akut saat masuk rumah sakit.
3. Mengukur tingkat severitas stroke iskemik akut pada saat masuk rumah sakit dengan menggunakan skor NIHSS (*National Institute of Health Stroke Score*).
4. Menentukan hubungan kadar VEGF serum dengan severitas pasien stroke iskemik akut.
5. Menentukan hubungan RNL, RPL, RLM dengan severitas pasien stroke iskemik akut.
6. Menentukan hubungan antara kadar VEGF serum & RNL, RPL, RLM terhadap severitas pasien stroke iskemik akut.

1.5 Teori

1.5.1 Stroke Iskemik Akut

Menurut World Health Organization (WHO), stroke adalah suatu keadaan dimana ditemukan tanda-tanda klinis yang berkembang cepat berupa defisit neurologik fokal dan global, yang dapat memberat dan berlangsung lama selama 24 jam atau lebih dan atau dapat menyebabkan kematian, tanpa adanya penyebab lain yang jelas selain vaskular. Sedangkan *American Heart Association* (AHA), mendefinisikan stroke adalah episode akut disfungsi fokal otak, retina, atau sumsum tulang belakang yang berlangsung selama lebih dari 24 jam, atau dalam durasi berapapun jika pencitraan diagnostik ataupun otopsi menunjukkan adanya infark fokal atau perdarahan dengan gejala yang relevan (Coupland et al., 2017)

Stroke merupakan masalah kesehatan utama yang terjadi di seluruh dunia dan menjadi salah satu penyebab utama kematian dan kecacatan. Pada tahun 2019, stroke merupakan penyebab kematian Level 3, dan penyebab kecacatan Level 3 di dunia, dan beban (dalam hal jumlah kasus absolut) meningkat secara substansial dari tahun 1990 hingga 2019. Di tahun ini, terdapat 12.2 juta insidensi stroke dan 101 juta prevalensi stroke, 143 juta DALY (Disability-Adjusted Life Years) akibat stroke, dan 6.55 juta kematian akibat stroke. (Feigin et al., 2021)

Amerika Serikat telah menjadikan stroke sebagai masalah yang serius. dengan lebih dari 795.000 orang menderita stroke setiap tahun di 4.444 negara bagian. Dari jumlah tersebut, sekitar 610.000 merupakan stroke pertama kali dan 185.000 terjadi pada pasien yang sebelumnya pernah terkena stroke. Selain itu, sekitar 140.000 orang meninggal akibat stroke setiap tahun di Amerika Serikat, yang mewakili 1 dari setiap 20 kematian di negara tersebut secara keseluruhan. Ini menjadikannya penyebab kematian kelima di Amerika. Dengan memperhitungkan biaya pengobatan, biaya obat-obatan, dan hari kerja yang hilang, total biaya tahunan stroke di Amerika Serikat adalah sekitar \$34 miliar. Hal ini juga merupakan penyebab utama kecacatan jangka panjang di Amerika Serikat. (Barthels & Das, 2020)

Stroke dapat diklasifikasikan ke dalam dua jenis utama: iskemik (yaitu disebabkan oleh gumpalan dalam pembuluh darah di otak), dan hemoragik (yaitu disebabkan oleh pendarahan di otak).("Stroke," 2018)

Stroke iskemik didefinisikan sebagai episode disfungsi neurologis yang disebabkan oleh infark otak, tulang belakang, atau retina fokal dengan gejala yang berlangsung lebih dari 24 jam, sedangkan serangan iskemik transien (TIA) didefinisikan sebagai "episode sementara disfungsi neurologis yang disebabkan oleh iskemia otak, sumsum tulang belakang, atau retina fokal tanpa infark akut". TIA biasanya disebut sebagai stroke mini dengan gejala yang bersifat sementara (yaitu berlangsung dari beberapa menit hingga beberapa jam tetapi kurang dari 24 jam). Ada dua jenis stroke hemoragik yang berbeda: perdarahan subaraknoid (SAH), yang terdiri dari sekitar 5% dari semua stroke, dan perdarahan intraserebral (ICH), yang menyumbang sekitar 10% dari semua stroke. SAH adalah hasil dari pendarahan dari pembuluh darah otak, aneurisma atau malformasi pembuluh darah ke dalam ruang subaraknoid, ruang yang mengelilingi otak di mana pembuluh darah berada di antara arakhnoid dan pia mater.("Stroke," 2018)

Stroke iskemik merupakan jenis stroke yang paling sering terjadi, disebabkan oleh penyumbatan aliran darah ke otak. Untuk membantu menentukan etiologi stroke iskemik, sistem klasifikasi TOAST (*Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*) digunakan secara luas dalam praktik klinis dan penelitian. Klasifikasi ini membantu dalam menentukan pengobatan, memperkirakan prognosis, dan merancang strategi pencegahan sekunder.(Adams et al., 1993) TOAST membagi stroke iskemik ke dalam lima subtipe berdasarkan mekanisme patofisiologis penyebabnya.

Subtipe pertama adalah *large artery atherosclerosis* (LAA), yaitu stroke yang terjadi akibat penyempitan atau oklusi pada arteri besar di otak atau menuju otak yang disebabkan oleh aterosklerosis. Plak ini terbentuk karena proses kronis dari akumulasi lemak, kolesterol, dan zat lain di dinding pembuluh darah, yang menyebabkan gangguan aliran darah otak dan dapat memicu infark (kerusakan jaringan otak). Pasien biasanya memiliki faktor risiko vaskular seperti hipertensi, diabetes, atau dislipidemia. Subtipe ini dapat diidentifikasi melalui pencitraan vaskular dan adanya infark kortikal atau subkortikal besar. (Adams et al., 1993) (Kernan et al., 2014)

Subtipe kedua yaitu Cardioembolism yang merupakan jenis stroke iskemik yang disebabkan oleh emboli (bekuan darah atau material lain) yang berasal dari jantung, kemudian mengalir ke pembuluh darah otak dan menyebabkan sumbatan akut. Stroke jenis ini umumnya terjadi secara mendadak, berat, dan melibatkan area otak yang luas, karena bekuan dari jantung biasanya berukuran besar.

Cardioembolism dapat disebabkan oleh berbagai kondisi jantung yang meningkatkan risiko terbentuknya emboli. Penyebab utama antara lain: Fibrilasi atrium (FA) – penyebab tersering Infark miokard akut Disfungsi ventrikel kiri/parut jantung Endokarditis infeksi (vegetasi bakterial) Paten foramen ovale (PFO) + emboli paradoksikal Masa trombus di atrium atau ventrikel kiri Kardiomiopati

dilatasi Katup jantung prostetik mekanik (valvular embolism)(Adams et al., 1993; Kernan et al., 2014)

Subtipe ketiga adalah *small vessel occlusion* (SVO), yang umumnya dikenal sebagai lacunar stroke. Ini terjadi akibat oklusi pada arteri kecil di otak, biasanya disebabkan oleh lipohyalinosis atau mikroateroma. Stroke ini menyebabkan infark kecil di area subkortikal seperti nukleus basal, kapsula interna, thalamus, pons, dan cerebellum dan sering kali kecil (<15 mm) dan tidak disertai gejala kortikal. (Adams et al., 1993; Pantoni, 2010)

Subtipe keempat adalah stroke of other determined etiology, yaitu subtipe stroke iskemik yang disebabkan oleh mekanisme yang tidak termasuk dalam tiga kategori utama TOAST (yaitu LAA, cardioembolism, dan SVO), tetapi penyebab spesifiknya telah berhasil diidentifikasi dengan jelas melalui pemeriksaan klinis dan penunjang. Subtipe ini relatif jarang (<5–10% dari semua stroke iskemik), namun penting dikenali karena pengobatannya bisa sangat berbeda dari stroke lainnya.(Adams et al., 1993; Butcher, 2009)

Subtipe terakhir adalah stroke of Undetermined Etiology (atau cryptogenic stroke) yang merupakan kategori diagnosis eksklusif, yaitu stroke iskemik yang penyebab pastinya tidak dapat ditentukan, meskipun sudah dilakukan evaluasi diagnostik yang menyeluruh. Ini adalah subtipe yang paling sering ditemui dalam klasifikasi TOAST, mencapai sekitar 30–40% dari semua kasus stroke iskemik, terutama pada pasien muda.(Adams et al., 1993; Hart et al., 2014)

Faktor risiko stroke iskemik dibagi menjadi faktor risiko yang dapat dimodifikasi dan yang tidak dapat dimodifikasi. Prevalensi stroke iskemik meningkat seiring bertambahnya usia, dan risiko menjadi lebih tinggi pada pria dibandingkan wanita pada kelompok usia muda dan menengah, meskipun perbedaan ini menyempit pada usia lanjut.

Faktor risiko yang dapat dimodifikasi mencakup hipertensi, diabetes melitus, dislipidemia, merokok, konsumsi alkohol berlebihan, obesitas, dan gaya hidup sedentari. Hipertensi merupakan faktor risiko yang paling signifikan untuk stroke iskemik dan juga hemoragik. Peningkatan tekanan darah menyebabkan kerusakan kronik pada endotel pembuluh darah, memicu hipertrofi arteriol, penurunan elastisitas pembuluh darah, dan percepatan proses aterosklerosis. Hal ini meningkatkan kemungkinan terbentuknya trombus in situ atau plak yang ruptur, menyebabkan oklusi vaskular otak. (The Lancet, 2016)

Diabetes Melitus (DM) merupakan salah satu faktor risiko independen untuk stroke iskemik. Individu dengan DM memiliki risiko stroke 1,5 hingga 2 kali lebih tinggi dibandingkan populasi non-diabetik, bahkan setelah dikoreksi terhadap faktor risiko lain seperti hipertensi dan dislipidemia. Risiko ini meningkat secara signifikan pada mereka yang mengalami hiperglikemia kronik dan kontrol glikemik yang buruk.(*Cardiovascular Disease and Risk Management- Standards of Care in Diabetes—2024.Pdf*, n.d.)

Dislipidemia berperan penting dalam patogenesis stroke iskemik melalui pembentukan plak aterosklerotik di arteri besar seperti arteri karotis dan vertebralis. Kolesterol LDL (low-density lipoprotein) yang tinggi bersifat aterogenik, sementara

HDL (high-density lipoprotein) yang rendah menurunkan kemampuan tubuh untuk mengangkut kolesterol dari jaringan ke hati (reverse cholesterol transport). Peningkatan kadar LDL dan trigliserida menyebabkan akumulasi lipid subendotelial, disertai respons inflamasi kronik, hingga akhirnya membentuk plak yang tidak stabil. Plak ini rentan terhadap ruptur dan menyebabkan embolus arterio-arterial ke sirkulasi otak. Hal ini menjadi dasar dari stroke iskemik subtype large artery atherosclerosis (LAA). Penggunaan statin secara konsisten telah terbukti menurunkan risiko kejadian stroke primer maupun sekunder. Studi SPARCL (*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*) menunjukkan bahwa atorvastatin 80 mg/hari menurunkan risiko stroke berulang sebesar 16% pada pasien dengan riwayat stroke atau TIA sebelumnya. (Karam et al., 2008; Van Dongen et al., 2019)

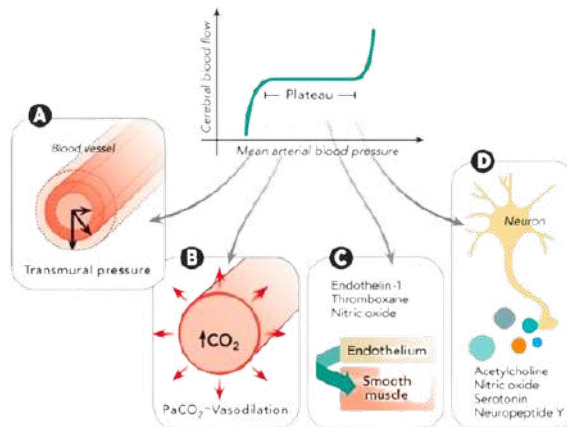
Fibrilasi atrium (FA) dan gangguan irama jantung lainnya merupakan penyebab utama stroke iskemik kardioembolik. Risiko stroke pada FA meningkat seiring usia dan adanya komorbiditas lain seperti hipertensi dan gagal jantung, sebagaimana tercermin dalam skoring CHA₂DS₂-VASc. Kondisi lain seperti penyakit katup jantung, infark miokard lama, dan trombus intrakardiak juga meningkatkan risiko emboli serebral. Penggunaan antikoagulan oral direkomendasikan sebagai terapi pencegahan stroke pada populasi ini berdasarkan panduan dari American Heart Association.

Aliran darah otak (cerebral blood flow/CBF) dipertahankan dalam kisaran sekitar 50–60 mL/100 g/menit pada dewasa, yang setara dengan 15–20% dari output jantung. Mekanisme autoregulation serebral yang terlibat meliputi respons myogenik, metabolik, endotelial, dan neurogenik, yang bersama-sama mempertahankan perfusi otak saat terjadi fluktuasi tekanan arteri (MAP) antara 60–150 mm Hg. Namun pada pasien stroke iskemik akibat oklusi pembuluh besar (LVO), autoregulasi ini terganggu secara signifikan, yang berhubungan dengan risiko pertumbuhan infark dan transformasi hemoragik. (Van Den Dool et al., 2023)

Kaskade iskemik adalah rangkaian peristiwa molekuler dan seluler yang terjadi akibat penurunan perfusi darah ke jaringan otak, yang mengakibatkan gangguan homeostasis dan berujung pada kematian sel saraf. Proses ini dimulai segera setelah terjadinya oklusi vaskular dan berlangsung dalam beberapa fase yang saling berkelanjutan, dimulai dari deplesi energi, disfungsi ionik, eksitotoksitas, stres oksidatif, aktivasi jalur inflamasi, hingga kematian sel secara nekrosis atau apoptosis.

Pada tahap awal, penghentian aliran darah menyebabkan penurunan suplai oksigen dan glukosa, sehingga produksi ATP menurun drastis. Penurunan ATP menyebabkan kegagalan pompa Na⁺/K⁺-ATPase dan Ca²⁺-ATPase, yang menyebabkan akumulasi ion natrium dan kalsium intraseluler, disertai edema sitotoksik. Depolarisasi neuron memicu pelepasan glutamat berlebih, yang mengaktifasi reseptor NMDA dan AMPA, memperparah influx kalsium dan memicu excitotoxicity. Kalsium intraseluler yang tinggi mengaktifasi enzim destruktif seperti protease, lipase, dan endonuklease, yang mempercepat kerusakan membran sel dan organel.

Selanjutnya, aktivasi jalur inflamasi dimediasi oleh pelepasan damage-associated molecular patterns (DAMPs) seperti HMGB1 dan ATP, yang dikenali oleh reseptor seperti TLR4 pada mikroglia. Aktivasi ini memicu pelepasan sitokin proinflamasi (IL-1 β , TNF- α , IL-6) dan kemokin, yang merekrut neutrofil dan monosit dari sirkulasi perifer ke area infark. Selain itu, stres oksidatif yang dihasilkan oleh mitokondria dan NADPH oksidase menyebabkan peroksidasi lipid dan disfungsi endotel, memperburuk kerusakan sawar darah otak (BBB). Aktivasi metalloproteinase seperti MMP-9 juga berkontribusi terhadap disrupsi BBB dan edema vasogenik. Jika tidak segera dikoreksi, seluruh proses ini menyebabkan nekrosis di inti infark dan apoptosis di area penumbra. (W. Zhang et al., 2021)



Gambar 1. Penggambaran proses autoregulasi otak (A) Respons miogenik menyesuaikan ukuran arteri berdasarkan tekanan transmural melalui aktivitas otot. (B) Respons metabolik memodulasi ukuran arteri kecil berdasarkan kadar karbon dioksida (CO₂) dari fosforilasi oksidatif. (C) Respons endotel melibatkan sekresi zat seperti oksida nitrat dan endotelin-1 yang bekerja pada otot polos. (D) Respons neurogenik melibatkan sel neuroglial yang mengatur diameter pembuluh darah melalui berbagai vasoaktivoneurotransmitter. (Sheriff et al., 2023)

Pada stroke iskemik, terhentinya suplai darah ke jaringan otak menyebabkan kondisi hipoksia yang memicu stabilisasi HIF-1 α (Hypoxia-Inducible Factor-1 alpha), suatu faktor transkripsi yang kemudian menginduksi ekspresi VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). VEGF memainkan peran penting dalam merangsang angiogenesis, yaitu pembentukan pembuluh darah baru dari vaskulatur yang sudah ada, guna memulihkan perfusi jaringan otak yang terdampak. Selain itu, VEGF juga mendukung proliferasi dan migrasi sel endotel serta meningkatkan permeabilitas vaskular. Meskipun peningkatan VEGF pada fase subakut dapat membantu pemulihan jaringan, ekspresi VEGF yang berlebihan pada fase akut stroke berisiko memperburuk edema serebral akibat kebocoran kapiler. Oleh karena itu, VEGF dianggap sebagai mediator yang memiliki peran ganda dalam patofisiologi stroke iskemik dan menjadi target potensial dalam pengembangan terapi yang memperbaiki hasil neurologis tanpa memperparah komplikasi vaskular. (Y. Hu et al., 2022)

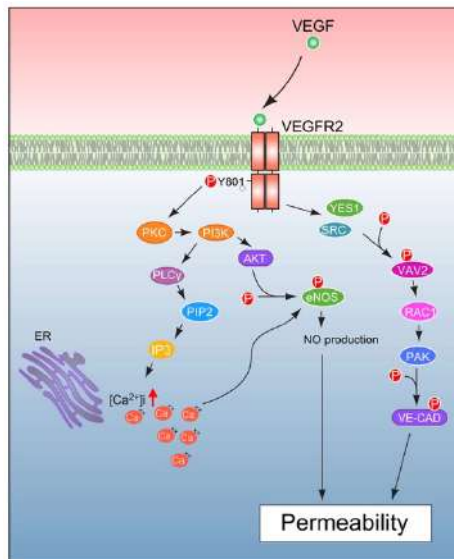
Pada stroke iskemik akut, terjadi respons inflamasi sistemik yang ditandai oleh peningkatan jumlah neutrofil dan penurunan limfosit, sehingga nilai RNL menjadi tinggi. Beberapa studi menunjukkan bahwa RNL pada hari pertama dan saat masuk rumah sakit merupakan prediktor independen yang kuat terhadap hasil buruk, seperti kematian, ketergantungan fungsional ($mRS \geq 3$), dan risiko terjadinya perdarahan intrakranial simtomatik setelah terapi reperfusi. (S. Chen et al., 2022)

1.5.2 Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)

Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) adalah suatu protein sinyal penting yang terlibat dalam proses angiogenesis, yaitu pembentukan pembuluh darah baru dari pembuluh yang sudah ada. VEGF merupakan keluarga protein sinyal (growth factor) yang berperan dalam angiogenesis, neuroproteksi, neurotropisme, dan pengaturan permeabilitas vaskular. (Bates, 2010)

VEGF mengatur fungsi-fungsi termasuk meningkatkan angiogenesis, meningkatkan limfopoiesis, mengatur peradangan, melawan stres oksidatif, dan mengatur metabolisme lipid. Keluarga VEGF terdiri dari anggota berikut ini: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E (sumber virus), VEGF-F (sumber bisa ular), faktor pertumbuhan plasenta (PlGF), dan EG-VEGF. (VEGFR) termasuk VEGFR-1, VEGFR-2, dan VEGFR-3. VEGFR-1 dan VEGFR-2 terutama diekspresikan pada vascular endothelial cell (VEC), sedangkan VEGFR-3 sebagian besar diekspresikan pada sel endotel limfatik (LEC). Ekspresi beberapa faktor dalam keluarga VEGF akan ditingkatkan, sehingga mendorong proliferasi dan migrasi EC dan membentuk neovaskularisasi kompensasi. (Zhou et al., 2021)

VEGF juga berperan dalam meningkatkan permeabilitas vaskular, proliferasi sel endotel, serta menjaga kelangsungan hidup sel endotel. (Bates, 2010) Pada permeabilitas vaskular, pengikatan mitogen VEGF pada reseptor VEGFR-2 memfasilitasi dimerisasi dan fosforilasi Tirosin 801 (Y801) mengaktifkan protein kinase C (PKC) yang menstimulasi jalur PI3 K dan AKT yang menghasilkan produksi spesies oksida nitrat (spesies NO) yang kemudian mengaktifkan beberapa faktor molekuler lain seperti PLC γ , PIP2 dan IP3 serta ion Ca $^{2+}$. VEGFR-2 yang teraktivasi merangsang aktivitas SRC dan tirosin-protein kinase (YES) yang memfosforilasi faktor pertukaran nukleotida guanin (GEF) (VAV2) yang mengaktifkan RAC1 yang kemudian mengaktifkan aktivitas p21 activated kinase (PAK). Protein PAK memodulasi fosforilasi VE-cadherin, meningkatkan permeabilitas pembuluh darah sel endotel pada angiogenesis yang dimediasi oleh VEGFR2



Gambar 2. Mekanisme permeabilitas vaskular oleh VEGF. (Shah et al., 2025)

Proliferasi sel endotel digambarkan melalui Ikatan VEGF dengan VEGFR2 menyebabkan autofosforilasi residu tirosin (seperti pY1175), yang kemudian memicu berbagai lintasan pensinyalan intraseluler. Jalur PLCγ–PKC–Ca²⁺ memediasi pelepasan ion kalsium dari retikulum endoplasma dan aktivasi protein kinase D (PKD), yang berperan dalam aktivasi faktor transkripsi seperti c-FOS. Jalur MAPK/ERK melalui RAF–MEK–ERK mendorong proliferasi dan diferensiasi sel, sedangkan jalur PI3K–AKT meningkatkan sintesis protein, pertumbuhan, dan kelangsungan hidup sel dengan menekan aktivitas FOXO. Ketiga jalur ini bekerja sinergis untuk mendukung proses angiogenesis, yaitu pembentukan pembuluh darah baru, dengan memicu proliferasi, migrasi, dan kelangsungan hidup sel endotel. Dalam konteks neurologis, aktivasi jalur ini penting pada proses reparatif pasca stroke iskemik, cedera otak, atau tumor otak yang sangat bergantung pada suplai darah baru. Namun, peningkatan sinyal VEGF yang tidak terkontrol juga dapat memperburuk kondisi seperti edema serebral akibat peningkatan permeabilitas vaskular.

kelangsungan hidup jaringan. Hasil ini menegaskan peran penting VEGF sebagai mediator kunci dalam adaptasi vaskular terhadap iskemia kronis maupun akut. (Greenberg & Jin, 2013)

Dalam evaluasi klinis stroke iskemik, skala National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) umum digunakan untuk menilai derajat keparahan kondisi pasien. Skala ini juga berguna dalam memantau respons terhadap terapi yang menargetkan VEGF dan dalam memprediksi hasil jangka panjang. VEGF sendiri memiliki peran multifaset dalam patofisiologi stroke iskemik—dapat memberikan efek protektif maupun merugikan tergantung pada tingkat dan waktu ekspresinya. Oleh karena itu, penerapan terapi berbasis VEGF harus dilakukan secara hati-hati dan didukung oleh bukti ilmiah yang kuat guna mengoptimalkan manfaatnya dalam penatalaksanaan stroke iskemik.

1.5.3 Rasio Neutrofil Limfosit (RNL) pada stroke iskemik akut

RNL mencerminkan aktivitas sistem imun, di mana neutrofil mewakili respons imun bawaan dan limfosit mencerminkan respons imun adaptif. RNL dihitung dengan membagi jumlah absolut neutrofil dengan jumlah absolut limfosit, keduanya berasal dari hasil pemeriksaan darah rutin. Karena mudah diakses, bersifat non-invasif, serta biaya pemeriksaannya rendah, RNL dianggap sebagai indikator praktis untuk menilai inflamasi sistemik dan gangguan fungsi endotel.

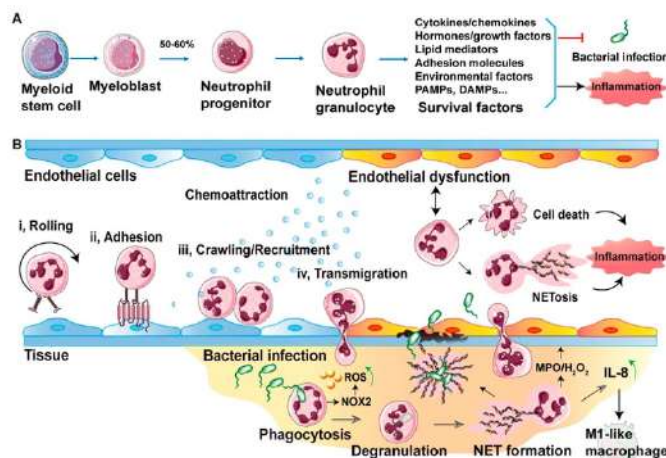
Neutrofil adalah sel darah putih granulosit yang dihasilkan di sumsum tulang dan merupakan komponen paling melimpah dari sistem imun bawaan, bertindak sebagai garis pertahanan awal terhadap patogen dan cedera. Setelah dilepas ke sirkulasi, neutrofil memiliki waktu hidup cukup pendek, namun mereka sangat gesit dalam bergerak menembus endotel menuju area inflamasi melalui proses yang disebut ekstravasasi (rolling, adhesi, transmigrasi), dimediasi oleh molekul adhesi seperti selektin, integrin, dan kemokin seperti IL-8. (Kraus & Gruber, 2021)

Di lokasi inflamasi atau jaringan yang mengalami kerusakan, neutrofil berperan dengan cara fagositosis, menelan patogen, serta menghasilkan *respiratoria burst* yang membentuk reactive oxygen species (ROS) seperti superoksida dan H_2O_2 , serta melepaskan enzim proteolitik (misalnya elastase dan myeloperoksidase) untuk membunuh mikroba. Selain fagosit, neutrofil juga dapat membentuk Neutrophil Extracellular Traps (NETs)—jaring-jaring DNA yang kaya enzim antimikroba—untuk menjebak patogen. Namun, terbentuknya NETs yang berlebihan dapat merusak sel endotel, memicu inflamasi berlebih, trombosis mikro, serta menyebabkan disfungsi vaskular.

Interaksi neutrofil dengan sel endotel sangat krusial. Neutrofil dapat mengaktifkan endotel melalui molekul adhesi, melepaskan sitokin proinflamasi, dan merusak integritas endotel, menyebabkan disfungsi vaskular dan kebocoran plasma. Disfungsi ini memicu rangkaian inflamasi yang semakin memperburuk cedera jaringan. (Sun et al., 2024)

Patomekanisme neutrofil yang keliru berkontribusi pada penyakit neurologis seperti stroke iskemik, di mana neutrofil direkrut secara masif ke area iskemik,

melepaskan ROS, protease, dan NETs. Ini memperburuk kerusakan BBB dan edema serebral, serta meningkatkan risiko trombotik vaskular.



Gambar 4. Gambaran umum tentang interaksi antara sel neutrofil dan sel endotel yang memerangi bakteri yang menyerang. (Sun et al., 2024)

Limfosit adalah salah satu jenis sel darah putih yang berasal dari garis keturunan limfoid dan memainkan peran penting dalam sistem imun adaptif. Terdapat tiga jenis utama limfosit, yaitu limfosit B, limfosit T, dan sel Natural Killer (NK). Limfosit B berperan dalam produksi antibodi, sedangkan limfosit T dibagi menjadi T helper (CD4+) yang membantu koordinasi imun dan T sitotoksik (CD8+) yang menghancurkan sel yang terinfeksi. Sel NK berperan dalam pertahanan terhadap infeksi virus dan sel tumor.

Setelah terjadi stroke iskemik, yaitu kondisi ketika aliran darah ke otak terganggu, terjadi pelepasan antigen dari jaringan otak yang rusak. Antigen ini dapat dikenali oleh limfosit, yang kemudian mengalami aktivasi. Beberapa subset limfosit T seperti Th1 dan Th17 diketahui memproduksi sitokin pro-inflamasi seperti IFN- γ dan IL-17, yang memperkuat respons inflamasi di otak dan memperparah cedera jaringan iskemik.

Aktivasi berlebihan dari limfosit, khususnya Th1 dan Th17, dapat menyebabkan disfungsi sawar darah otak (BBB), meningkatkan peradangan lokal, dan berkontribusi pada kerusakan neuron. Selain itu, interaksi antara limfosit dan mikroglia dapat memperkuat sinyal inflamasi, menghasilkan kondisi neuroinflamasi kronis yang menghambat pemulihan jaringan otak pasca stroke.

Tidak semua limfosit berperan destruktif. Subpopulasi T regulator (Treg) justru memiliki efek protektif dalam stroke iskemik. Treg melepaskan sitokin antiinflamasi seperti IL-10 dan TGF- β , yang dapat menekan aktivitas sel imun lainnya dan menjaga kestabilan BBB. Kehadiran Treg dikaitkan dengan pengurangan ukuran infark dan perbaikan neurologis yang lebih baik dalam model hewan. (Liesz et al., 2015)

Menariknya, pada fase akut stroke iskemik, banyak pasien mengalami penurunan jumlah limfosit (lymphopenia). Fenomena ini diyakini sebagai bagian dari immunosupresi sistemik pasca stroke, yang dimediasi oleh aktivasi sistem saraf simpatik dan hipotalamus-hipofisis-adrenal. Kondisi ini meningkatkan risiko infeksi sekunder, seperti pneumonia dan infeksi saluran kemih, yang dapat memperburuk outcome klinis. (Juli et al., 2021)

RNL kini digunakan sebagai salah satu biomarker untuk menilai keparahan dan prognosis stroke iskemik. RNL yang tinggi menunjukkan dominasi inflamasi sistemik dan penurunan fungsi imun adaptif. Pemahaman mendalam tentang peran limfosit dalam patofisiologi stroke membuka peluang untuk terapi imunomodulasi yang menyeimbangkan antara efek pro-inflamasi dan protektif dari subtype limfosit.

1.5.4 Rasio Platelet Limfosit (RPL) Pada Stroke Iskemik Akut

Rasio trombosit-limfosit (RPL) adalah biomarker inflamasi sistemik yang dihitung dari rasio jumlah trombosit terhadap jumlah limfosit dalam darah tepi. RPL sangat menarik dalam berbagai kondisi klinis, termasuk penyakit kardiovaskular dan stroke iskemik akut, karena kemampuannya untuk merefleksikan kombinasi proses inflamasi dan koagulasi. Nilai RPL yang tinggi menunjukkan peningkatan aktivitas trombosit (yang bersifat prokoagulan) dan penurunan respons imun adaptif akibat penurunan jumlah limfosit, yang mencerminkan kondisi inflamasi sistemik yang parah. (S.-H. Lee et al., 2021)

Trombosit berperan dalam proses hemostasis dan inflamasi. Dalam konteks stroke iskemik, aktivasi trombosit menyebabkan pelepasan berbagai mediator inflamasi dan adhesi seluler yang dapat memperparah iskemia melalui pembentukan trombus. Sementara itu, limfosit, terutama subset sel T, memiliki fungsi imunoregulasi dan berperan dalam menekan respons inflamasi yang berlebihan. Penurunan limfosit setelah stroke sering kali diakibatkan oleh stres fisiologis akut dan pelepasan hormon glukokortikoid, yang mencerminkan keadaan penekanan imun sistemik. Keseimbangan antara kedua sel ini menentukan potensi inflamasi dalam tubuh, dan ketidakseimbangan yang mendukung trombosit dan limfopenia dapat memperburuk hasil stroke. (S.-H. Lee et al., 2021)

RPL yang tinggi telah dikaitkan dengan stroke iskemik yang lebih parah dan prognosis klinis yang lebih buruk. Dalam jurnal oleh Lee dkk. (2021), disebutkan bahwa RPL yang tinggi berkorelasi positif dengan peningkatan volume infark dan skor mRS yang lebih buruk pada pasien stroke iskemik akut. RPL juga berperan dalam menilai risiko komplikasi, seperti transformasi hemoragik dan kematian pada fase subakut. Hal ini menjadikan RPL sebagai indikator potensial untuk stratifikasi risiko dini, penilaian keparahan stroke, dan pengambilan keputusan klinis yang cepat dan efisien.

Beberapa penelitian telah menetapkan nilai ambang batas RPL yang bermakna secara klinis. Chen dkk. (2021) menetapkan ambang batas RPL $\geq 141,52$ untuk memprediksi hasil tiga bulan yang buruk (sensitivitas 69,2% dan spesifisitas 62,9). (C. Chen et al., 2021) Selain itu, sebuah penelitian di Asia menunjukkan batas ambang ≥ 148 dikaitkan dengan NIHSS ≥ 6 dan risiko kematian yang signifikan. (Felix

Adrian et al., 2022) Nilai-nilai ini penting untuk digunakan dalam praktik klinis untuk pemilihan pasien berisiko tinggi dan strategi intervensi dini.

1.5.5 Rasio Limfosit Monosit (RLM) pada Stroke Iskemik Akut

Rasio Limfosit-Monosit (RLM) adalah indikator hematologi yang dihitung dari pembagian jumlah absolut limfosit terhadap monosit dalam darah tepi. Parameter ini mencerminkan keseimbangan antara sistem kekebalan adaptif (yang dimediasi oleh limfosit) dan respons inflamasi bawaan (yang dimediasi oleh monosit). Dalam konteks stroke iskemik akut, ketidakseimbangan ini mencerminkan dominasi proses inflamasi terhadap mekanisme pertahanan dan pemulihan jaringan otak, sehingga RLM dipelajari secara luas sebagai biomarker sederhana untuk menilai tingkat keparahan dan memperkirakan prognosis klinis pasien. (Tian et al., 2025)

Limfosit, khususnya subset T regulatory (Treg), memiliki peran imunoprotektif pada stroke iskemik dengan menekan aktivasi berlebihan dari sistem kekebalan tubuh dan membantu menjaga integritas sawar darah otak. Namun, pada fase akut stroke, jumlah limfosit cenderung menurun karena aktivasi sistem saraf simpatis dan pelepasan glukokortikoid. Di sisi lain, monosit adalah bagian dari sistem kekebalan tubuh bawaan yang bermigrasi ke area infark dan berdiferensiasi menjadi makrofag proinflamasi. Sel-sel ini melepaskan berbagai sitokin seperti TNF- α , IL-1 β , dan MMP-9, yang dapat memperparah kerusakan jaringan otak dan meningkatkan risiko edema otak dan transformasi hemoragik.

Rasio RLM telah terbukti menjadi penanda prognostik yang penting pada stroke iskemik akut. Studi oleh Guan dkk. (2023) menunjukkan bahwa RLM yang rendah secara independen terkait dengan terjadinya rekanalisasi yang sia-sia-yaitu, tidak ada perbaikan klinis yang dicapai meskipun aliran darah otak berhasil dipulihkan melalui terapi endovaskular. Dalam penelitian tersebut, pasien dengan RLM rendah mengalami perburukan fungsi neurologis (skor mRS ≥ 3) meskipun rekanalisasi secara teknis berhasil, yang mengindikasikan bahwa respons inflamasi sistemik yang parah (cerminan dari RLM yang rendah) dapat menghambat pemulihan jaringan otak. (Guan et al., 2023)

Dalam jurnal Guan dkk. (2023), nilai cut-off RLM 1,92 ditetapkan sebagai ambang batas optimal untuk memprediksi rekanalisasi yang sia-sia, dengan AUC 0,789, sensitivitas 83,3%, dan spesifisitas 69,8%. Nilai ini menunjukkan bahwa RLM di bawah 1,92 secara signifikan meningkatkan risiko hasil klinis yang buruk meskipun terapi reperfusi berhasil. Temuan ini mendukung bahwa RLM dapat digunakan pada fase awal stroke sebagai biomarker yang sederhana namun efektif untuk membantu dokter dalam menilai risiko komplikasi dan merancang pendekatan terapi individual yang lebih baik. (Guan et al., 2023; Tian et al., 2025)

1.5.6 Penilaian Tingkat Severitas Stroke Iskemik

Stroke iskemik adalah gangguan medis yang serius yang disebabkan oleh terhambatnya aliran darah ke otak, sehingga memicu kerusakan jaringan otak. Menilai tingkat keparahan stroke iskemik menjadi langkah krusial dalam memperkirakan prognosis pasien, menentukan pilihan terapi yang optimal, serta

menyusun rencana rehabilitasi yang sesuai. Salah satu instrumen yang paling sering digunakan dalam penilaian klinis ini adalah National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS).

National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) adalah skala penilaian defisit neurologis yang paling banyak digunakan dalam neurologi modern. Setiap uji klinis dalam neurologi vaskular baik pencegahan, pengobatan akut, pemulihan memerlukan penilaian tingkat keparahan, dan NIHSS menjadi standar baku emas untuk penilaian tingkat keparahannya.

NIHSS adalah alat penilaian neurologis yang dikembangkan oleh National Institutes of Health untuk mengukur tingkat keparahan defisit neurologis pada pasien stroke. Skala ini terdiri dari 11 item yang mengevaluasi berbagai fungsi neurologis, termasuk kesadaran, penglihatan, gerakan, bicara, dan bahasa. Setiap item dinilai dengan skor tertentu, dan total skor NIHSS berkisar antara 0 hingga 42, dengan skor lebih tinggi menunjukkan keparahan yang lebih besar. (Chalos, n.d.; Lyden, 2017)

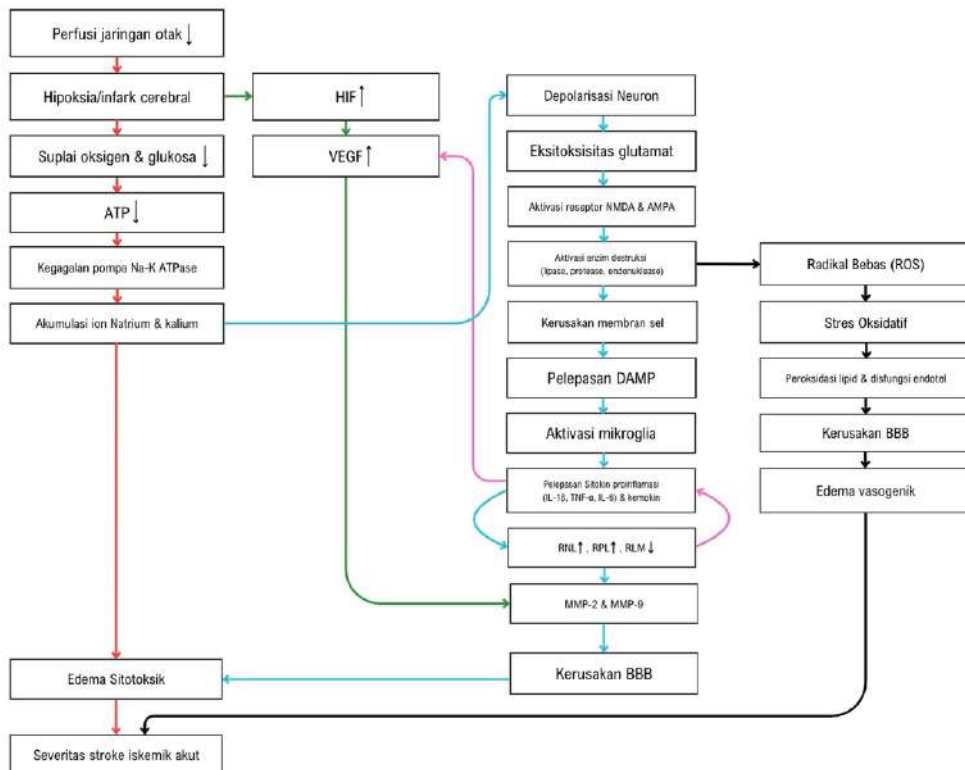
Dalam penelitian ini, tingkat keparahan stroke iskemik akut dikelompokkan menjadi dua kategori berdasarkan skor National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), yaitu stroke sedang (NIHSS 0–15) dan stroke sedang–berat/berat (NIHSS 16–42). Pembagian ini didasarkan pada literatur yang menyatakan bahwa skor NIHSS ≥ 16 menandakan stroke dengan derajat keparahan berat dan berkaitan dengan prognosis klinis yang lebih buruk, termasuk peningkatan risiko kematian maupun disabilitas jangka panjang. Dengan demikian, cutoff ≥ 16 memiliki relevansi klinis yang kuat untuk memisahkan kelompok pasien dengan derajat keparahan yang lebih serius. (Chalos, n.d.)

Hasil penelitian terbaru juga mendukung penggunaan cutoff ini. Sebuah studi yang menilai korelasi skor NIHSS dengan temuan klinis dan radiologis menemukan bahwa NIHSS ≥ 16 secara konsisten dikelompokkan sebagai stroke berat, sedangkan nilai 1–15 dikategorikan sebagai minor hingga sedang. Oleh karena itu, pemisahan kelompok pada penelitian ini selaras dengan praktik yang digunakan dalam literatur terkini, serta memberikan dasar metodologis yang kuat untuk menganalisis hubungan biomarker dengan derajat keparahan stroke. (Liu et al., 2025)

1.6 Kerangka Teori dan Kerangka Konsep

1.6.1 Kerangka Teori

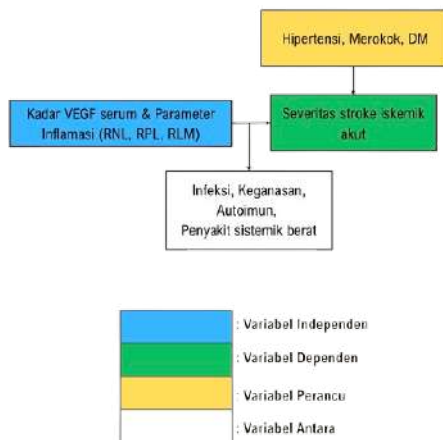
Berdasarkan kajian teori yang telah dibahas, berikut kerangka teori penelitian ini.



Gambar 5. Kerangka Teori

1.6.2 Kerangka Konsep

Berdasarkan kajian teori yang telah dibahas, berikut kerangka konsep penelitian ini.



Gambar 6. Kerangka Konsep

1.7 Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian yang diharapkan dari penelitian ini adalah :

1.7.1 Manfaat di bidang ilmu pengetahuan

Hasil penelitian dapat memberikan sumbangan bagi perkembangan ilmu pengetahuan khususnya dalam hal penentuan severitas pasien stroke iskemik akut.

1.7.2 Manfaat dalam aplikasi klinis

- a. Dapat digunakan sebagai salah satu dasar dalam memberikan informasi mengenai prognosis penyakit penderita stroke iskemik akut kepada keluarga.
- b. Sebagai bahan pertimbangan untuk menentukan target terapi baru untuk pengobatan stroke iskemik akut.

1.7.3 Manfaat bagi pengembangan penelitian

Dapat sebagai sumber data dalam penelitian selanjutnya dalam penentuan severitas pasien stroke iskemik akut dengan kadar VEGF serum dan parameter inflamasi sebagai prediktornya.

BAB II METODE PENELITIAN

2.1 Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan rancangan penelitian analitik observasional dengan desain *cross sectional*. Sebagai kelompok kasus adalah penderita stroke yang memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi.

2.2 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Umum Pendidikan Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan Rumah sakit jejaringnya pada bulan Juni 2025 sampai jumlah sampel terpenuhi.

2.3 Populasi Penelitian

Populasi target adalah penderita stroke iskemik akut. Populasi terjangkau adalah penderita stroke iskemik akut yang dirawat di Rumah Sakit Umum Pendidikan Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan Rumah Sakit jejaring lainnya.

2.4 Sampel Penelitian

Sampel diambil dari populasi terjangkau yang memenuhi kriteria yang telah ditentukan. Sampel diperoleh berdasarkan urutan masuknya ke rumah sakit (consecutive sampling) selama kurun waktu yang ditentukan.

2.5 Kriteria Penelitian

2.5.1 Kriteria inklusi

- a. Penderita stroke iskemik akut onset 1-7 hari.
- b. Penderita memiliki data klinis yang lengkap.
- c. Berusia 18 sampai 70 tahun.
- d. Penderita menyetujui untuk diikuti sertakan dalam penelitian.

2.5.2 Kriteria eksklusi

- a. Pasien dengan penyakit ginjal kronik
- b. Pasien dengan gagal jantung kronik.
- c. Pasien dengan penyakit keganasan.
- d. Pasien dengan penyakit infeksi.
- e. Pasien dengan penyakit hati berat.
- f. Pasien dengan penyakit autoimun.
- g. Pasien dengan infark miokard.

2.5.3 Kriteria Drop Out

- a. Sampel yang tidak mengikuti seluruh rangkaian penelitian.
- b. Pasien yang mengundurkan diri.

2.6 Besar Sampel

Sampel penelitian ini adalah pasien dari populasi penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Teknik pengambilan sampel adalah *consecutive sampling*. Estimasi besaran sampel minimum yang dibutuhkan untuk mencari perbedaan rata-rata ekspresi pada kelompok kasus dan kelompok control diperoleh berdasarkan pada rumus perbedaan rerata dua populasi, sebagai berikut:

$$n = \left\{ \frac{(Z\alpha + Z\beta)}{0,5 \ln \left[\frac{1+r}{1-r} \right]} \right\}^2 + 3$$

$$n = \left\{ \frac{(1,96 + 1,28)}{0,5 \ln \left[\frac{1+0,44}{1-0,44} \right]} \right\}^2 + 3 = 50$$

Keterangan:

- n : Jumlah sampel minimum yang diperlukan
- $Z\alpha$: Nilai Z untuk tingkat signifikansi α ($\alpha = 0,05$), yaitu 1,96
- $Z\beta$: Nilai Z untuk power ($1-\beta$), dengan power 90% ($\beta = 0,10$), yaitu 1,28
- r : Koefisien korelasi yang diharapkan (misal: 0,44)
- +3 : Koreksi konservatif tambahan yang sering ditambahkan untuk mengimbangi bias

Berdasarkan rumus diatas diperoleh 50 subjek penelitian.

2.7 Prosedur Penelitian

2.7.1 Cara Kerja

- a. Mengidentifikasi pasien curiga stroke iskemik akut yang dirawat inap di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan RS jejaringnya.
- b. Melakukan anamnesis, pemeriksaan neurologis, dan CT scan kepala non kontras.
- c. Bila didapatkan pasien merupakan stroke iskemik akut, masukkan di dalam kriteria inklusi.
- d. Melakukan penilaian kadar VEGF serum dan RNL, RPL, RLM pada pasien.
- e. Mengukur severitas stroke iskemik akut.
- f. Melakukan analisis data.

2.7.2 Alat dan Bahan

- a. Formulir informasi untuk subjek penelitian dan surat kesediaan untuk mengikuti penelitian
- b. Formulir identitas dan data pemeriksaan fisik subjek penelitian
- c. Plasma darah pasien yang dikumpulkan sesuai prosedur
- d. Seperangkat kit spektroskopi elektron paramagnetik resonansi (EPR) langsung atau spin trapping sebagai pengukur kadar VEGF serum
- e. Serangkaian alat yang menunjang untuk menilai skor NIHSS

2.7.3 Prosedur Penelitian

- a. Mengidentifikasi pasien curiga stroke iskemik akut yang dirawat inap di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan RS jejaringnya.
- b. Melakukan anamnesis, pemeriksaan neurologis, dan CT scan kepala non kontras.
- c. Bila didapatkan pasien merupakan stroke iskemik akut, masukkan di dalam kriteria inklusidan eksklusi.
- d. Peneliti menjelaskan mengenai prosedur penelitian dan meminta informed consent dari pasien/keluarga.
- e. Peneliti mengumpulkan data dari hasil laboratorium darah rutin yang diambil pada saat admisi pasien masuk rumah sakit, pengambilan data laboratorium sebanyak 1 kali
- f. Dilakukan pengambilan sampel darah vena sebanyak 5 cc dalam tabung plain untuk pemeriksaan kadar VEGF serum di laboratorium HUMRC RSP Universitas Hasanuddin pada onset 1-7 hari, dengan menggunakan reagen VEGF untuk mengukur kadar VEGF serum.
- g. Melakukan penilaian RNL, RPL, RLM dan VEGF serum pada pasien.
- h. Mengukur severitas stroke iskemik akut.
- i. Melakukan analisis data.

2.8 Variabel Penelitian

2.8.1 Variabel Bebas (Independen)

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah : Kadar VEGF serum dan RNL, RPL, RLM pasien stroke iskemik akut

2.8.2 Variabel Tergantung (Dependen)

Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah : Severitas stroke iskemik akut (Diukur dengan skor NIHSS).

2.8.3 Variabel Antara

Variabel antara dalam penelitian ini adalah : Infeksi, Keganasan, Autoimun, Penyakit sistemik berat.

2.8.4 Variabel Perancu

Variabel perancu dalam penelitian ini adalah : Hipertensi, DM, Dislipidemia.

2.9 Definisi Operasional

Tabel 1. Definisi Operasional

No	Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
1	Stroke iskemik	Stroke iskemik yaitu defisit neurologis berupa defisit fokal atau defisit global berupa kelemahan separuh badan, kesemutan separuh badan, gangguan penglihatan, bicara pelo, sulit menelan, gangguan memori dan bahasa, bicara tidak nyambung, gangguan bicara, kesadaran menurun yang	Anamnesis, Pemeriksaan fisik, Pemeriksaan Neurologis, CT scan kepala tanpa kontras	Akut: onset 1 – 7 hari Subakut awal : > 7 hari – 3 bulan Subakut akhir: 3 – 6 bulan Kronik: > 6 bulan	Interval

		terjadi secara tiba-tiba karena gangguan vaskular tanpa adanya demam dan trauma kepala. Diagnosis ditegakkan berdasarkan anamnesa, pemeriksaan neurologis, yang dibuktikan dengan CT Scan kepala tanpa kontras yaitu lesi hipodens atau isodens.			
2	Stroke iskemik akut	Stroke iskemik dengan onset 1-7 hari. Diagnosa ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan neurologis, yang dibuktikan dengan CT Scan kepala tanpa kontras yaitu lesi hipodens atau isodens.	Anamnesis, Pemeriksaan fisik, Pemeriksaan Neurologis, CT scan kepala tanpa kontras	Akut: onset 1 – 7 hari	Interval
3	Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)	Marker inflamasi yang memainkan peran penting dalam respons terhadap hipoksia dan iskemia. Pada fase akut stroke iskemik, VEGF meningkatkan permeabilitas Blood-Brain Barrier (BBB), yang dapat menyebabkan edema serebral dan infiltrasi sel inflamasi, tetapi di sisi lain juga memicu proses angiogenesis dan neuroproteksi.	Sampel darah vena yang diukur dengan menggunakan metode ELISA	Satuan kadar yaitu pg/ml	Numerik
4	RNL (Rasio Neutrofil/limfosit)	Perbandingan absolut jumlah neutrofil terhadap jumlah limfosit dalam darah perifer, mencerminkan respon inflamasi sistemik pada pasien stroke iskemik akut.	Hitung darah lengkap (hematology analyzer), perhitungan rasio platelet/limfosit.	Nilai numerik berupa rasio (contoh: 2,6; 7,0).	Rasio (Numerik)
5	RPL (Rasio Platelet/Limfosit)	Perbandingan absolut jumlah trombosit terhadap jumlah limfosit dalam darah perifer, mencerminkan keterlibatan inflamasi dan aktivasi trombosit pada stroke iskemik akut.	Hitung darah lengkap (hematology analyzer), perhitungan rasio platelet/limfosit.	Nilai numerik berupa rasio (contoh: 22,5; 33,3).	Rasio (Numerik)
6	RLM (Rasio Limfosit/Monosit)	Perbandingan absolut jumlah limfosit terhadap jumlah monosit dalam darah perifer, mencerminkan keseimbangan imunitas adaptif dan inflamasi monosit pada stroke iskemik akut	Hitung darah lengkap (hematology analyzer), perhitungan rasio limfosit/monosit.	Nilai numerik berupa rasio (contoh: 2,1; 3,0).	Rasio (Numerik)
7	Severitas stroke	Severitas stroke adalah tingkat keparahan defisit neurologis yang dialami pasien akibat stroke, meliputi gangguan motorik, sensorik, bicara, kesadaran, maupun fungsi neurologis lain.	Formulir NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale)	Sedang: 0-15 Sedang-berat: 16-42	Ordinal
8	Computed tomography (CT) scan kepala tanpa kontras	Computed tomography (CT) scan kepala tanpa kontras adalah prosedur pencitraan otak non invasif dengan menggunakan sinar X untuk menghasilkan gambar 3 dimensi dari otak. CT scan berfungsi sebagai penunjang diagnosis cedera otak, penyakit pada otak dan kondisi lainnya.	Hasil gambar CT scan	Untuk kasus stroke: 1. Stroke Iskemik 2. Stroke perdarahan	Nominal
9	Jenis kelamin	Jenis kelamin adalah identitas diri sampel penelitian sesuai biologis dan fisiknya. Jenis kelamin sampel penelitian sesuai tanda pengenal	Kuesioner	1. Laki-laki 2. Perempuan	Nominal

		(KTP atau KK). Jenis kelamin di kelompokan laki-laki dan perempuan.			
10	Usia	Usia adalah umur sampel penelitian dihitung sejak tanggal lahir tercantum pada kartu identitas atau rekam medis.	Kuesioner	1. Usia 18-60th 2. Usia >60 th	Interval
11	Penyakit Keganasan	Riwayat adanya penyakit kanker/keganasan pada subjek penelitian yang dibuktikan secara medis (diagnosis dokter spesialis dan/atau hasil pemeriksaan penunjang seperti histopatologi, imaging, atau rekam medis).	Kuesioner, rekam medis, atau catatan diagnosis dokter	- Ada riwayat penyakit keganasan (ya) - Tidak ada riwayat penyakit keganasan (tidak)	Nominal
12	Penyakit Hati Berat	Riwayat penyakit hati kronis dengan tanda dekompensasi hepatic (misalnya sirosis dengan asites, ensefalopati hepatic, varises esofagus, atau ikterus) yang dibuktikan dengan diagnosis dokter dan/atau rekam medis.	Kuesioner, rekam medis, atau catatan diagnosis dokter	- Ada riwayat penyakit hati berat (ya) - Tidak ada riwayat penyakit hati berat (tidak)	Nominal
13	Penyakit Autoimun	Riwayat penyakit yang disebabkan oleh gangguan sistem imun tubuh yang menyerang jaringan sendiri (misalnya SLE, rheumatoid arthritis, psoriasis, multiple sclerosis, dll.) yang dibuktikan dengan diagnosis dokter spesialis	Kuesioner, rekam medis, atau catatan diagnosis dokter	- Ada riwayat penyakit autoimun (ya) - Tidak ada riwayat penyakit autoimun (tidak)	Nominal
14	Infark Miokard	Riwayat serangan jantung sebelumnya yang ditegaskan oleh dokter berdasarkan gejala klinis khas, perubahan EKG, peningkatan biomarker jantung (troponin/CK-MB), dan/atau hasil rekam medis.	Kuesioner, rekam medis, atau catatan diagnosis dokter	- Ada riwayat infark miokard (ya) - Tidak ada riwayat infark miokard (tidak)	Nominal
15	Diabetes Mellitus	Riwayat diagnosis DM yang ditegaskan oleh dokter berdasarkan kriteria klinis dan/atau pemeriksaan laboratorium sesuai standar WHO/ADA.	Rekam medis, kuesioner riwayat penyakit, hasil pemeriksaan laboratorium (GDP, GD2PP, HbA1c)	- Ada riwayat DM (ya) - Tidak ada riwayat DM (tidak) Atau: DM ditegaskan bila memenuhi salah satu: • Gula darah puasa ≥ 126 mg/dL • Gula darah 2 jam postprandial ≥ 200 mg/dL • HbA1c $\geq 6,5\%$ • Gula darah sewaktu ≥ 200 mg/dL dengan gejala klasik	Nominal

2.10 Alur Penelitian



Gambar 7. Alur Penelitian

2.11 Cara Kerja Penelitian

Sampel

1. Pasien masuk di ruang perawatan RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan RS jejaring dengan diagnosis stroke iskemik akut berdasarkan anamnesis, pemeriksaan neurologi, dan pemeriksaan penunjang, yaitu CT scan kepala non kontras.
2. Seluruh pasien stroke iskemik akut yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dimasukkan ke dalam penelitian.
3. Peneliti menjelaskan mengenai prosedur penelitian dan meminta informed consent dari pasien/keluarga.
4. Dilakukan penilaian severitas awal stroke iskemik dengan NIHSS pada onset 1-7 hari

5. Peneliti melakukan pengambilan data dengan mengambil sampel darah vena sebanyak 5 cc dalam tabung plain untuk pemeriksaan kadar *VEGF* di laboratorium HUMRC RSP Universitas Hasanuddin pada onset 1-7 hari, sebanyak 1 kali pengambilan.
6. Pengukuran ekspresi *VEGF* pada plasma dilakukan dengan menggunakan reagen Human *alpha-1,2 phospho* ELISA KIT merek Thermo Scientific.
7. Semua data yang diperoleh dicatat kemudian dianalisis.

2.12 Analisis Data Dan Uji Statistik

Data yang diperoleh diolah melalui analisis statistik dengan menggunakan:

1. Uji normalitas dengan Shapiro-Wilk (<50), atau Kolmogorov-Smirnov (>50)
2. Membandingkan antara nilai *VEGF serum dan RNL, RPL, RLM* pada stroke iskemik dengan one-way ANOVA (jika distribusi normal) atau Kruskal wallis ANOVA (bila data distribusi tidak normal).
3. Mengetahui hubungan antara *VEGF serum dan RNL, RPL, RLM* dan NIHSS dengan Uji korelasi pearson (jika distribusi data parametrik) atau Uji Spearman (jika distribusi non-parametrik).
4. Seluruh analisis data menggunakan program Graphpad PRISM v9 dengan nilai $p < 0,05$ dianggap bermakna.

2.13 Izin Penelitian Dan Kekayaan Etik

Protokol studi telah disetujui Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin tanggal 20 Agustus 2025 dengan nomor surat 601/UN4.6.4.5.31/PP36/2025 dan nomor protokol UH25070580. Setiap subjek yang ikut serta dalam penelitian ini diberikan penjelasan tentang latar belakang, tujuan penelitian, manfaat serta risiko yang dapat terjadi. Setelah mendapat penjelasan, subjek menandatangani Surat Persetujuan Peserta Penelitian. Setiap tindakan dilakukan atas seizin dan sepengetahuan subjek penelitian.