

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Menurut WHO (*World Health Organization*) stroke merupakan suatu sindrom klinis yang ditandai dengan defisit neurologis fokal atau global terjadi secara mendadak, yang berlangsung selama 24 jam atau lebih atau menyebabkan kematian tanpa sebab yang jelas selain vaskular. Beberapa faktor risiko stroke dapat dimodifikasi dan tidak dapat dimodifikasi. Faktor resiko dapat dimodifikasi seperti hipertensi, dislipidemia, diabetes, penyakit jantung, merokok, penyalahgunaan obat-obat, dan asupan alkohol. Faktor resiko tidak dapat dimodifikasi seperti jenis kelamin, usia, etnis, keturunan ras. (Soliman *et al.*, 2018). Penuaan populasi dan peningkatan prevalensi faktor risiko stroke diperkirakan akan menyebabkan peningkatan jumlah penyintas stroke.

Stroke merupakan penyebab kematian kedua dan kecatatan ketiga di seluruh dunia dengan jumlah 12.2 juta kasus baru stroke setiap tahun. Di Eropa, proyeksi memperkirakan peningkatan jumlah penyintas stroke, yang akan mencapai 4.631.050 orang pada tahun 2035, peningkatan 45% dalam kematian terkait stroke, dan peningkatan 32% dalam tahun hidup yang hilang akibat kecacatan (DALYs) (King College London, 2018). Kebutuhan akan biomarker yang kuat dan non-invasif yang dapat digunakan untuk mendiagnosis dan memprediksi hasil fungsional stroke semakin meningkat (Karantali *et al.*, 2021).

Di kawasan Asia Tenggara, insiden stroke iskemik per 100.000 penduduk di 13 negara terus meningkat setiap tahun. Indonesia awalnya menempati peringkat ketiga dalam hal tingkat insidensi tertinggi dan kemudian mengalami pertumbuhan yang signifikan. 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%). (Institute for Health Metrics and Evaluation, 2019) *Survei Kesehatan Indonesia*, 2023).

Stroke iskemik terjadi akibat sumbatan pada arteri serebral yang menghambat aliran darah dan oksigen ke otak, sehingga memicu kerusakan jaringan melalui mekanisme eksitotoksisitas, stres oksidatif, inflamasi, dan apoptosis neuron. (Powers *et al.*, 2018; Campbell *et al.*, 2019). 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. Angiogenesis dan pematangan vaskular diatur oleh *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) dan Angiopoietin 1. (Diyya *et al.*, 2017).

Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) merupakan salah satu biomolekul protein yang berperan penting dalam respons tubuh terhadap cedera iskemik (kondisi hipoksia). VEGF berperan dalam proses angiogenesis dan neurogenesis yang dapat memperbaiki suplai darah ke area infark, namun disisi lain dapat menyebabkan gangguan *blood brain barrier* (BBB) yang berpotensi memperberat edem serebri, memperbesar volume infark dan memperburuk kondisi pasien. Peningkatan kadar VEGF pasca stroke iskemik mencerminkan aktivasi sistem kompensasi biologis terhadap hipoksia serebral. (Lee *et al.*, 2010).

Studi oleh Hu *et al.* (2024) menunjukkan bahwa kadar VEGF serum yang lebih tinggi ditemukan pada fase akut stroke iskemik dan berkorelasi dengan pembentukan neovaskularisasi di area infark, meskipun efeknya dapat bersifat ganda baik protektif maupun memperburuk edema, tergantung pada tingkat ekspresinya dan fase stroke. Oleh karena itu, VEGF dianggap sebagai kandidat biomarker potensial untuk menilai progresi dan prognosis stroke iskemik.

Perubahan biologis seperti fluktuasi kadar VEGF perlu dikombinasikan dengan parameter radiologis untuk menilai gambaran kerusakan jaringan otak secara komprehensif, misalnya dengan menggunakan *Computed tomography* (CT) non-kontras yang mengukur *Hounsfield Unit* (HU) untuk mengkuantifikasi derajat iskemik dan memprediksi volume infark serta severitas. *Computed tomography* (CT) mengukur tingkat redaman sinar-X jaringan otak dalam satuan *Hounsfield Unit* (HU), di mana HU yang menurun pada area iskemik menunjukkan edema dan hilangnya integritas seluler, sehingga perubahan HU dapat digunakan sebagai indikator prognosis awal stroke. (Ramachandraiah *et al.*, 2025; Zhu *et al.*, 2021).

Volume infark, diukur melalui volumetri pada CT atau MRI, merupakan ukuran luas kerusakan jaringan otak akibat obstruksi aliran darah. Besaran volume ini berkorelasi positif dengan derajat disabilitas dan mortalitas, sehingga sering digunakan sebagai endpoint kuantitatif dalam penelitian stroke akut (Karantali *et al.*, 2021).

NIHSS adalah skala standar yang digunakan secara luas untuk menilai keparahan stroke dengan mengukur defisit neurologis dalam 11 domain, mulai dari kesadaran hingga fungsi motorik dan sensorik. Skor NIHSS terstandarisasi mempermudah klasifikasi klinis dan prediksi luaran klinis pasien stroke (*National Institute of Neurological Disorders and Stroke*, 2025). Analisis sistematis menunjukkan korelasi positif yang bermakna antara kadar VEGF dan skor NIHSS pada fase akut stroke. Penelitian menunjukkan bahwa peningkatan kadar VEGF pada fase akut stroke iskemik terkait dengan skor NIHSS yang lebih tinggi, menandakan defisit neurologis yang lebih berat. (Bhasin *et al.*, 2019). Penelitian lain menemukan bahwa kadar VEGF yang lebih tinggi pada fase akut stroke iskemik berkorelasi negatif dengan penurunan skor NIHSS, hal ini menunjukkan bahwa peningkatan kadar VEGF diasosiasikan dengan perbaikan neurologis dan prognosis yang lebih baik dalam jangka panjang. (Lee *et al.*, 2010).

Mengingat peran kompleks namun krusial VEGF dalam proses angiogenesis, neuroproteksi, neurogenesis dan peningkatan permeabilitas pembuluh darah pada fase akut stroke iskemik, serta potensi nilai diagnostik dan prognostiknya, maka peneliti tertarik meneliti tentang hubungan kadar *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) dengan nilai *Hounsfield Unit* (HU), volume infark, dan tingkat severitas pada pasien stroke iskemik akut. Melalui penelitian ini, diharapkan dapat diperoleh bukti ilmiah yang mendukung pemanfaatan VEGF sebagai biomarker potensial dalam mendukung pengembangan pendekatan prediktif dan terapeutik yang lebih personalisasi dalam penatalaksanaan stroke iskemik akut.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang masalah diatas, dapat dirumuskan masalah dalam penelitian ini adalah :

1. Bagaimana kadar VEGF serum pada pasien stroke iskemik akut ?
2. Bagaimana nilai HU CT scan kepala pada pasien stroke iskemik akut ?
3. Bagaimana gambaran volume infark CT scan kepala pada pasien stroke iskemik akut ?
4. Bagaimana derajat severitas menggunakan skor NIHSS pada pasien stroke iskemik akut ?
5. Apakah terdapat hubungan kadar VEGF serum dengan nilai HU CT scan kepala pada pasien stroke iskemik akut ?
6. Apakah terdapat hubungan kadar VEGF serum dengan volume infark pada pasien stroke iskemik akut ?
7. Apakah terdapat hubungan kadar VEGF serum dengan severitas menggunakan skor NIHSS pada pasien stroke iskemik akut ?

1.3 Hipotesis Penelitian

H_0 (Hipotesis Nol): Tidak terdapat hubungan kadar VEGF serum dengan nilai HU, volume infark dan severitas pada pasien stroke iskemik akut

H_1 (Hipotesis Alternatif): Terdapat hubungan kadar VEGF serum dengan nilai HU, volume infark dan severitas pada pasien stroke iskemik akut

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan kadar VEGF serum dengan nilai HU, volume infark dan severitas pada pasien stroke iskemik akut.

1.4.2 Tujuan Khusus

1. Mengukur kadar VEGF serum pasien stroke iskemik akut
2. Mengukur nilai HU CT scan kepala pada pasien stroke iskemik akut
3. Mengukur volume infark CT scan kepala pada pasien stroke iskemik akut
4. Mengukur derajat severitas menggunakan skor NIHSS pada pasien stroke iskemik akut

5. Menetapkan hubungan kadar VEGF serum dengan nilai HU CT scan kepala pada pasien stroke iskemik akut
6. Menetapkan hubungan kadar VEGF serum dengan volume infark pada pasien stroke iskemik akut
7. Menetapkan hubungan kadar VEGF serum dengan severitas menggunakan skor NIHSS pada pasien stroke iskemik akut

1.5 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat baik bagi pasien, peneliti, institusi dan ilmu pengetahuan. Manfaat yang diharapkan berupa:

1.5.1 Manfaat Ilmu Pengetahuan

1. Memperdalam pengetahuan mengenai hubungan kadar VEGF serum dengan nilai HU, volume infark dan severitas pada pasien stroke iskemik akut
2. Memberikan kontribusi pada pengembangan ilmu pengetahuan dalam bidang neurologi khususnya terkait kadar VEGF serum pasien stroke iskemik akut
3. Mengembangkan basis ilmiah untuk optimalisasi protokol pasien stroke iskemik akut

1.5.2 Manfaat dalam Aplikasi Klinis

Penelitian ini diharapkan memberikan informasi bahwa kadar VEGF serum dapat digunakan sebagai biomarker potensial dalam mendukung pengembangan pendekatan prediktif dan terapeutik pasien stroke iskemik serta dapat mempengaruhi nilai HU, volume infark dan severitas pada pasien stroke iskemik akut.

1.5.3 Manfaat Pengembangan Penelitian

Penelitian ini dapat menjadi penelitian dasar dan sumber referensi untuk penelitian selanjutnya terkait VEGF sebagai prediktor pasien stroke iskemik akut.

1.6 Kajian Teori

1.6.1 Stroke Iskemik

Stroke adalah sindrom klinis yang ditandai oleh gejala – gejala klinis yang berkembang secara cepat berupa gangguan fungsi otak fokal atau global, yang berlangsung lebih dari 24 jam atau menyebabkan kematian, tanpa adanya penyebab lain selain gangguan vascular (WHO, 2020). Definisi Stroke Menurut AHA/ASA (American Heart Association / American Stroke Association) adalah sindrom defisit neurologis akut yang disebabkan oleh cedera pada otak, medula spinalis, atau retina yang dapat dijelaskan oleh etiologi vaskular. Termasuk dalam definisi ini adalah infark serebral, perdarahan intraserebral, dan perdarahan subarachnoid (AHA/ASA, 2013). Dengan dampaknya yang luas pada berbagai populasi pasien, stroke merupakan sumber utama morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia. Memahami mekanisme dasar, faktor risiko, dan strategi pengelolaan sangat penting dalam mengurangi dampak kondisi neurologis yang luas (Lui *et al.*, 2025).

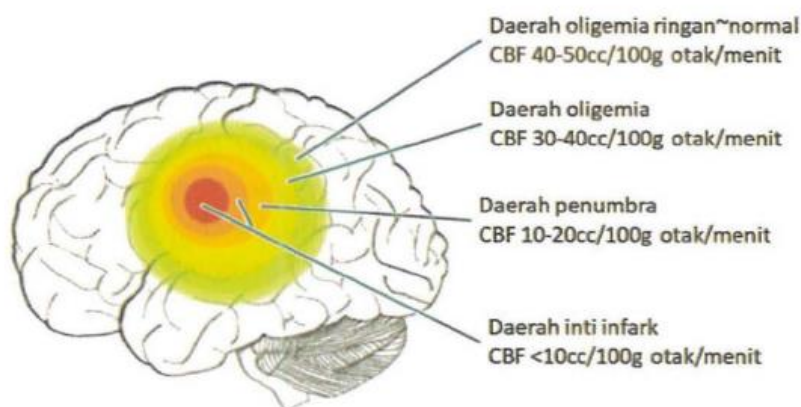
Stroke iskemik dapat disebabkan oleh 3 mekanisme yaitu trombosis, emboli dan penurunan perfusi. Pada trombosis, proses obstruksi mencegah aliran darah ke otak. Faktor risiko paling umum yaitu terbentuknya plak aterosklerosis pada arkus aorta, arteri karotis maupun pembuluh darah serebral, faktor lainnya termasuk vaskulitis dan diseksi arteri. Proses ini diawali oleh cedera endotel dan inflamasi yang mengakibatkan terbentuknya plak pada dinding pembuluh darah. Plak akan berkembang semakin lama semakin tebal dan sklerotik. Trombosit kemudian akan melekat pada plak serta melepaskan faktor – faktor yang menginisiasi kaskade koagulasi dan pembentukan trombus. Trombus terbagi 2 yaitu trombus arteri (terbentuk ketika ruptur plak aterosklerosis yang menyebabkan terpajannya sel subendotel dan materi prokoagulan dalam plak dengan darah yang memicu aktivasi dan agregasi platelet) dan trombus vena berkaitan dengan hiperkoagulabilitas plasma (Rasyid *et al.*, 2022; Lui *et al.*, 2025).

Trombus dapat lepas menjadi embolus atau tetap pada Lokasi asal dan menyebabkan oklusi dalam pembuluh darah tersebut. Pada mekanisme emboli, debris berasal dari lokasi lain ditubuh menghalangi aliran darah ke otak melalui pembuluh darah yang terobstruksi. Sumber emboli dapat berasal dari cabang proksimal arteri, seperti plak aterosklerotik pada arteri karotis

interna, umumnya berasal dari jantung yang menyebabkan stroke emboli arteri-ke-arteri secara distal dari sumber proksimal. Terkadang, sumbernya dapat berasal dari sisi kanan sirkulasi, melalui shunt kanan-ke-kiri, seperti pada *Paten Foramen Ovale* menuju sirkulasi serebral (Ntaios, 2020; Pierik *et al.*, 2020). Iskemia otak juga dapat terjadi akibat kegagalan pompa jantung yang disebabkan oleh infark miokard atau aritmia dan hipotensi sistemik sebagai kegagalan sistem (hipoperfusi). Berkurangnya perfusi secara global mengganggu aliran otak secara difus dan bilateral. (Rasyid *et al.*, 2022).

Setelah terjadi stroke iskemik, neuron akan kekurangan oksigen dan energi sehingga memberikan efek yang merugikan pada proses – proses yang membutuhkan energi. Segera setelah iskemia, neuron gagal untuk mempertahankan gradien ion transmembrane dan homeostasisnya. Hal ini akan menyebabkan terjadinya proses yang mengarahkan pada terjadinya kematian sel, yaitu 1) proses eksitotoksitas, 2) stress oksidatif dan nitrat, 3) inflamasi dan 4) apoptosis. Semua proses ini dapat merusak neuron, glia, dan sel endotel dan semuanya saling berhubungan yang mana akan berakhir pada destruksi neuronol. (Rasyid *et al.*, 2022).

Pada daerah di sekitar penumbra, terdapat berbagai tingkatan kecepatan aliran darah serebral atau *cerebral blood flow* (CBF). Aliran pada jaringan otak normal adalah 40-50 cc/100 gr otak/menit, namun pada daerah infark, tidak ada aliran sama sekali (CBF 0 mL/100 g otak/menit). Pada daerah yang dekat dengan infark CBF adalah sekitar 10 cc/100g otak/menit. Daerah ini disebut juga daerah dengan ambang kematian sel (*threshold of neuronal death*), oleh karena sel otak tidak dapat hidup bila CBF di bawah 5cc/100 gr otak/menit. Pada daerah yang lebih jauh dari infark, didapatkan CBF sekitar 20cc/100 gr otak/menit. Pada daerah ini aktivitas listrik neuronal terhenti dan struktur intrasel tidak terintegrasi dengan baik. Sel di daerah tersebut memberikan kontribusi pada terjadinya defisit neurologis, namun memberikan respons yang baik jika dilakukan terapi optimal. (Guo *et al.*, 2013; Rasyid *et al.*, 2022)



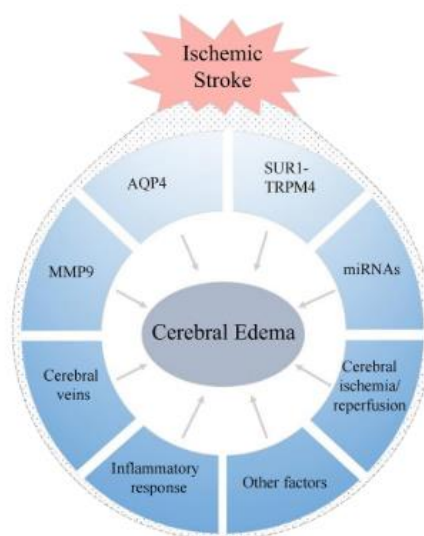
Gambar 1. Aliran darah serebral pada stroke (Rasyid *et al.* 2022).

Untuk menjaga dan mengembalikan gradien ion, harus di hasilkan ATP yang cukup melalui rantai transport elektron di mitokondria, dimana proses ini membutuhkan konsumsi oksigen otak yang cukup. Pada Tingkat seluler, iskemia menyebabkan terjadinya kegagalan fosforilasi oksidatif dan sintesis ATP. Hal ini akan memberikan efek pada pompa Na^+/K^+ ATPase, sehingga terjadi depolarisasi membrane plasma, melepaskan kalium ke ruang ekstraseluler, dan masuknya natrium kedalam sel. Selain itu juga terjadi kegagalan pompa Ca^{2+} yang menyebabkan peningkatan konsentrasi kalsium intraseluler. Hal ini akan mengaktifkan protein penanda kematian sel, seperti *calcium-dependent protease*, lipase dan DNase yang akan menyebabkan terjadinya kematian sel (Guo *et al.*, 2013; Adnyana 2020; Rasyid *et al.*, 2022).

Pada semua bentuk kerusakan akibat stroke, produk radikal bebas akan meningkat baik ROS maupun RNS terbukti menjadi mediator yang penting dalam terjadinya kerusakan jaringan pada stroke iskemik akut, begitu juga dengan proses inflamasi saat terjadi iskemia, beberapa

agen inflamasi diantaranya IL-1, IL-6, TNF- α , CAM, NF- κ B, MMP, TLR dapat meningkat setelah terjadinya iskemia otak permanen maupun transien pada mikroglia, astrosit dan neuron sehingga terjadi kerusakan jaringan hingga kematian sel neuron. Sebagai respon akibat terjadinya iskemia, pelepasan sitokrom c dari membrane mitokondria juga berperan penting dalam inisiasi apoptosis (Rasyid *et al.*, 2022).

Selain etiologi stroke yang mempengaruhi luaran klinis, proses patofisiologis lanjutan seperti perkembangan edema serebral juga berkontribusi signifikan terhadap prognosis dan tingkat keparahan neurologis pasien. Studi - studi terbaru telah berfokus pada pemahaman ilmiah mengenai perkembangan stroke dan perbaikan prognosis jangka panjang pasien stroke. Ada banyak faktor yang dapat mempengaruhi proses ini, dan seringkali terdapat interaksi yang kompleks di antara faktor – faktor tersebut (Gambar 2). Oleh karena itu, mekanisme yang mendasari edema serebral sangat kompleks (Gu *et al.*, 2022)



Gambar 2. Faktor-faktor yang terkait dengan pembentukan edema serebral setelah stroke iskemik (Gu *et al.*, 2022)

Edema serebri merupakan komplikasi utama dari stroke iskemik yang secara signifikan berkontribusi terhadap peningkatan morbiditas dan mortalitas. Mekanisme molekuler pembentukan edema otak pada stroke iskemik terbagi menjadi tiga tahap utama: edema sitotoksik, edema ionik, dan edema vasogenik. Edema sitotoksik terjadi segera setelah iskemia akibat kegagalan pompa ion (Na^+/K^+ -ATPase) pada membran sel neuron dan astrosit, menyebabkan akumulasi air intraseluler dan pembengkakan sel. Selanjutnya, edema ionik berkembang akibat gangguan keseimbangan ion ekstraseluler dan transpor air melalui saluran seperti NKCC1, yang meningkatkan masuknya Na^+ dan Cl^- ke dalam astrosit dan memperburuk pembengkakan. Edema vasogenik muncul belakangan dan ditandai oleh kerusakan sawar darah otak (BBB), yang mengakibatkan keluarnya protein plasma dan cairan ke ruang ekstraseluler otak. Berbagai molekul seperti aquaporin-4 (AQP4), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), saluran SUR1-TRPM4, dan respon inflamasi memainkan peran penting dalam setiap tahap pembentukan edema ini (Gu *et al.*, 2022; Yao *et al.*, 2021)

1.6.2 Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)

VEGF merupakan salah satu faktor angiogenik pertama yang diidentifikasi dan dikenal sebagai regulator utama dalam proses angiogenesis baik fisiologis maupun patologis. VEGF memainkan peran penting tidak hanya dalam pembentukan angiogenesis tetapi juga dalam proses neuroproteksi dan neurogenesis. Molekul VEGF dapat menginduksi diferensiasi, proliferasi, migrasi dan pembentukan endotel kapiler namun dapat juga meningkatkan

permeabilitas vaskular dan menyebabkan kebocoran vaskular. Proses ini menjadi kunci dalam pembentukan jaringan granulasi, terutama ketika bekerja sinergis dengan faktor pertumbuhan lain seperti *Platelet-Derived Growth Factor* (PDGF) dan *Transforming Growth Factor- β* (TGF- β). (Johnson and Wilgus, 2014).

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), *Placental Growth Factor* (PlGF), dan EG-VEGF. VEGF reseptor 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 *Lymphatic Endothelial Cell* (LEC). Ekspresi beberapa faktor dalam keluarga VEGF akan ditingkatkan, sehingga mendorong proliferasi dan migrasi EC dan membentuk neovaskularisasi kompensasi. (Zhou et al., 2021)

Dalam studi klinis oleh Hu et al. (2024) kadar plasma VEGF dan reseptornya VEGFR2 ditemukan meningkat secara signifikan pada pasien stroke iskemik akut dan berkorelasi positif dengan skor *modified Rankin Scale* (mRS) setelah 3 bulan. Penambahan biomarker ini ke dalam model klinis meningkatkan akurasi prediksi prognosis pasien, dengan nilai AUC mencapai 0.91 (Y. Hu et al., 2024). Temuan ini memperkuat potensi VEGF sebagai biomarker prognostik dalam evaluasi luaran klinis stroke.

Studi prospektif pada 492 pasien stroke iskemik akut dari Sahlgrenska Stroke Study (usia rata-rata 57 tahun) menunjukkan kadar serum VEGF (s-VEGF) diukur pada fase akut dan 3 bulan pasca-stroke, menunjukkan bahwa meskipun VEGF meningkat secara umum setelah stroke, tidak ditemukan perbedaan bermakna antar kelompok usia dalam respons VEGF akut maupun kronis (Aberg et al., 2020). Mendukung bukti dalam meta-analisis yang mengonfirmasi tidak adanya korelasi konsisten antara usia dan kadar VEGF pada stroke. (Seidkhani-Nahal et al., 2021)

Adapun faktor-faktor utama yang dapat menyebabkan kadar VEGF meningkat atau menurun adalah sebagai berikut. (Bates, 2010; Zafar et al., 2018; Bolatai, He and Wu, 2022):

a. Faktor yang dapat meningkatkan kadar VEGF

- 1) Kondisi Hipoksia: Aktivasi HIF-1 α (Hypoxia-Inducible Factor) merangsang ekspresi VEGF sebagai respons terhadap rendahnya oksigen jaringan.
- 2) Proses inflamasi: Sitokin seperti IL-6 dan TNF- α dapat meningkatkan transkripsi VEGF, terutama pada kondisi seperti rheumatoid arthritis dan kanker.
- 3) Hiperglikemia dan diabetes: Kadar glukosa tinggi, terutama pada diabetes tipe 1 dan 2, terbukti meningkatkan ekspresi VEGF.
- 4) Tumor dan neoplasia: Sel kanker sering mengeluarkan VEGF untuk merangsang angiogenesis dan mendukung pertumbuhan tumor.
- 5) Latihan fisik intens: Aktivitas aerobik dapat meningkatkan ekspresi VEGF di otot skeletal sebagai respons terhadap peningkatan kebutuhan oksigen.
- 6) Estrogen dan hormon pertumbuhan: Beberapa hormon dapat menginduksi ekspresi VEGF, terutama dalam jaringan endometrium dan plasenta.

b. Faktor yang menurunkan kadar VEGF

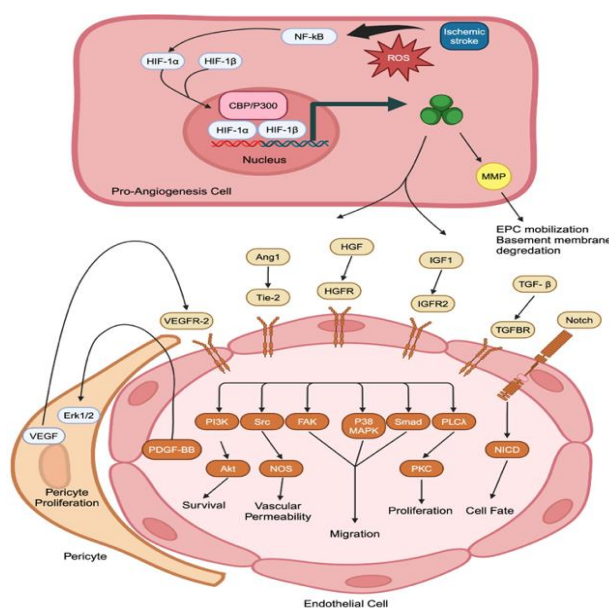
- 1) Hipoksia kronis berat: Dalam beberapa kasus, hipoksia berkepanjangan dapat menyebabkan disregulasi *Hypoxia-Inducible Factor* (HIF) dan penurunan respons VEGF.
- 2) Terapi anti-VEGF: Obat seperti bevacizumab dan ranibizumab secara langsung menghambat aktivitas VEGF, digunakan dalam kanker dan degenerasi makula.
- 3) Defisiensi nutrisi: Kekurangan vitamin D dan antioksidan dapat menurunkan ekspresi VEGF melalui jalur epigenetik.
- 4) Regulasi mikroRNA: miR-646 dan miR-200b diketahui menekan ekspresi VEGF-A melalui mekanisme pasca-transkripsi.

1.6.3 Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) pasien Stroke Iskemik

VEGF merupakan glikoprotein utama yang berperan dalam proses angiogenesis, yaitu pembentukan pembuluh darah baru sebagai respons terhadap kondisi hipoksia. Dalam konteks stroke iskemik akut, hipoksia pada jaringan otak memicu aktivasi *Hypoxia-Inducible Factor-1 α* (HIF-1 α), yang kemudian meningkatkan ekspresi VEGF.

Setelah terjadinya stroke iskemik akut, ekspresi VEGF meningkat secara signifikan sebagai respons terhadap hipoksia jaringan otak. VEGF terutama diekspresikan oleh neuron di sekitar area penumbra iskemik, dengan intensitas ekspresi tertinggi pada zona tengah infark dan menurun secara bertahap ke arah korteks yang masih utuh. Selain neuron, ekspresi VEGF juga terdeteksi pada astrosit gemistositik di sekitar area nekrosis, yang mencerminkan keterlibatan sel glial dalam proses angiogenesis dan perbaikan jaringan saraf pasca-iskemik. Sel endotel pembuluh darah di area peri-infark turut menunjukkan ekspresi VEGF yang tinggi, berperan dalam proses neovaskularisasi dan pemulihan aliran darah otak. Sementara itu, mikroglia aktif (non-fagositik) juga memperlihatkan ekspresi VEGF dengan intensitas rendah, yang mungkin terlibat dalam pengaturan lingkungan inflamasi pasca stroke.

Selain ekspresi lokal di jaringan otak, peningkatan kadar VEGF juga ditemukan dalam sirkulasi perifer pada fase subakut stroke iskemik, yang mengindikasikan adanya pelepasan sistemik VEGF dari jaringan iskemik. Temuan ini menunjukkan bahwa VEGF diproduksi secara lokal dan sistemik oleh berbagai jenis sel sebagai bagian dari respons adaptif otak terhadap cedera iskemik (Margaritescu *et al.*, 2011; Slevin *et al.*, 2000)



Gambar 3. Regulasi Molekuler Angiogenesis pada Stroke Iskemik

Gambar 3 menjelaskan jalur-jalur pensinyalan terorkestrasi yang diaktifkan sebagai respons terhadap stroke iskemik dan berpuncak pada angiogenesis. Inti dari proses ini adalah faktor-faktor yang dapat diinduksi hipoksia (HIF-1 α dan HIF-1 β) yang setelah diaktifkan oleh kondisi hipoksia, bertranslokasi ke nukleus untuk mendorong transkripsi gen-gen angiogenik. Jalur PI3K/Akt/mTOR dan MAPK/ERK, yang diaktifkan oleh berbagai *growth factor*, termasuk VEGF, PDGF, dan EGF, memediasi efek hilir yang mengarah pada kelangsungan hidup, proliferasi, dan migrasi sel endotel, yang penting untuk pembentukan angiogenesis. Matriks metaloproteinase (MMP) memfasilitasi pemecahan matriks ekstraseluler, yang memungkinkan mobilisasi sel progenitor endotel. Selain itu, interaksi antara jalur pensinyalan *Notch* dan VEGFR2, yang menunjukkan pentingnya jalur tersebut dalam remodeling dan stabilitas vaskular. Representasi komprehensif ini menggarisbawahi kompleksitas dan sifat multifaktorial dari angiogenesis pascastroke (B. Hu *et al.*, 2024).

Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa kadar VEGF fase akut akan menggambarkan derajat kerusakan otak, sedangkan dinamika peningkatan kadar VEGF pasca-stroke berkaitan dengan perbaikan luaran klinis (Puspitasari *et al.*, 2015).

Hal yang sama juga sesuai dengan hasil penelitian Babkina *et al.* (2022) yang menjelaskan bahwa proses kerusakan BBB pada stroke iskemik berlangsung melalui beberapa tahapan perkembangan, sesuai dengan fase stroke. Tahap pertama, yang berhubungan dengan fase hiperakut stroke, ditandai oleh peningkatan permeabilitas BBB dan terbentuknya edema sitotoksik. Tahap kedua sesuai dengan fase akut stroke, ditandai dengan pembengkakan sel endotel dan astrosit (pedikel astrosit), yang mengakibatkan hipoperfusi. Kondisi hipoperfusi ini semakin memperparah kerusakan BBB. Pada tahap ketiga, fase subakut stroke, mulai berlangsung proses reparatif dan regeneratif, khususnya neoangiogenesis. Studi eksperimental maupun klinis menunjukkan bahwa permeabilitas BBB tetap meningkat selama beberapa minggu setelah stroke, yang dapat dijelaskan oleh ketidakmatangan pembuluh darah baru sehingga ikatan antar sel endotel belum cukup kuat. Pada fase kronis stroke, permeabilitas BBB mulai menurun, seiring dengan meningkatnya faktor-faktor pemulihan. (Babkina *et al.*, 2022)

Kadar VEGF plasma populasi sehat umumnya berada dalam rentang 31–86 pg/mL, meskipun beberapa sumber menyebutkan kisaran yang lebih luas, yaitu 0–115 pg/mL dan kadar VEGF serum rata-rata adalah 245 ± 28 pg/mL. Kadar VEGF baik plasma maupun serum pada populasi sehat sangat bervariasi tergantung pada jenis sampel, karakteristik individu, metode laboratorium dan sensitivitas alat uji yang digunakan. Studi menunjukkan bahwa wanita memiliki kadar VEGF lebih tinggi dibanding pria, terutama selama fase menstruasi dan kehamilan, yang mencerminkan peningkatan aktivitas angiogenik. Selain itu, kadar VEGF cenderung lebih tinggi pada masa neonatal dan menurun seiring bertambahnya usia. (Malamitsi-Puchner *et al.*, 2000; Ferrara, 2004)

Analisis imunohistokimia kuantitatif menunjukkan bahwa ekspresi VEGF paling dominan pada daerah core iskemik pada 2–6 jam dan di area penumbra pada 24 jam hingga 2 minggu setelah terjadinya iskemia. Puncak awal biasanya terjadi pada hari ke-3, diikuti oleh fase stabil pada hari ke-7, tergantung pada tingkat inflamasi dan kerusakan jaringan (Seidkhani-Nahal *et al.*, 2021). Kadar VEGF kemudian meningkat kembali pada hari ke-14 hingga ke-30, menandai fase aktif angiogenesis dan neurogenesis di area penumbra. (Zhang *et al.*, 2002; Kucherova, Koroleva and Alifirova, 2023).

Studi oleh Amalia *et al.*, (2019) menunjukkan bahwa peningkatan VEGF terjadi dalam 24 jam pertama setelah stroke dan berkontribusi terhadap induksi angiogenesis di area infark melalui peningkatan jumlah mikrovaskular dan memperbaiki perfusi jaringan (Kucherova, Koroleva and Alifirova, 2023).

Pada tahun 2000, Slevin dkk. melakukan pemeriksaan serial serum pada pasien dengan stroke iskemik dan menemukan peningkatan VEGF dalam darah yang mencapai puncak pada 7 hari pasca stroke serta masih terdeteksi hingga 14 hari pasca stroke.

Setelah lebih dari 30 hari pasca stroke, kadar VEGF cenderung menurun, sementara faktor lain seperti *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) mulai mengambil peran dominan dalam mendukung neuroplastisitas dan pemulihan jangka panjang. Dinamika ini menunjukkan bahwa VEGF tidak hanya berperan dalam fase awal pemulihan, tetapi juga memiliki kontribusi penting dalam membentuk lingkungan neurovaskular yang mendukung regenerasi jaringan otak. Namun, perlu dicatat bahwa peningkatan VEGF juga dapat meningkatkan permeabilitas BBB yang berisiko menyebabkan edema serebral jika tidak terkontrol dan aktivasi proses inflamasi (Moon *et al.*, 2021; Kucherova, Koroleva and Alifirova., 2023). Selain itu, studi klinis menyebut bahwa neovaskularisasi tidak stabil dan permeabilitas vaskular tinggi (terkait VEGF) merupakan faktor yang memicu transformasi hemoragik (Xu *et al.*, 2024)

Studi meta-analisis menunjukkan bahwa meskipun kadar VEGF meningkat setelah stroke, variabilitas antar individu dan waktu pengukuran membuat interpretasi klinisnya cukup kompleks. Beberapa penelitian bahkan menyatakan bahwa kadar VEGF tidak selalu berkorelasi langsung dengan diagnosis stroke iskemik, melainkan lebih relevan sebagai indikator proses pemulihan dan prognosis jangka Panjang (Seidkhani-Nahal *et al.*, 2021). Oleh karena itu, penggunaan VEGF sebagai biomarker harus mempertimbangkan konteks klinis dan waktu pengambilan sampel.

Secara keseluruhan, VEGF merupakan biomarker penting dalam memahami patofisiologi dan pemulihan pasca stroke iskemik. Kadar normalnya pada populasi sehat dapat dijadikan acuan, namun interpretasi pada pasien stroke harus mempertimbangkan fase penyakit dan interaksi dengan faktor lain seperti inflamasi dan neurogenesis.

1.6.4 Hounsfield Unit dan Derajat Iskemik

Transformasi iskemik serebral menjadi infark terjadi ketika aliran darah otak mengalami penurunan yang signifikan. Pada tahap awal, jaringan otak yang mengalami iskemik masih memiliki potensi untuk diselamatkan melalui reperfusi tepat waktu, terutama pada area yang dikenal sebagai penumbra. Namun, jika hipoperfusi berlanjut, area tersebut akan mengalami degenerasi dan berubah menjadi infark permanen (Pensato *et al.*, 2025).

Stroke iskemik menyebabkan terjadinya edema serebral, menurut patofisiologi molekuler dibagi menjadi edema sitotoksik, edema ionik dan edema vasogenik. Iskemik serebral menyebabkan kerusakan sawar darah otak sehingga menyebabkan terjadinya edema serebral (Gu *et al.*, 2022).

Pemeriksaan *Computed tomography* (CT) dapat mendeteksi perbedaan yang sangat kecil dalam kandungan air di otak sebagai penurunan atenuasi jaringan yang diukur dalam satuan *Hounsfield Unit* (HU). Perubahan iskemik yang sangat dini (dalam beberapa menit setelah timbulnya stroke) menyebabkan edema sitotoksik dan edema ini tidak mempengaruhi atenuasi CT otak. Namun, dalam beberapa jam sejak timbulnya stroke, perubahan kecil dapat diidentifikasi seperti hipoatenuasi parenkim atau pembengkakan jaringan sekunder akibat edema ionik progresif (Alzahrani *et al.*, 2023).

Secara radiologis, hipoatenuasi parenkim otak berkorelasi dengan jaringan otak yang mengalami iskemia disertai edema ionik, yang mencerminkan terjadinya kerusakan jaringan permanen dan memberikan gambaran infark yang akurat. Dalam beberapa menit hingga jam setelah onset stroke, terjadi kaskade iskemia-infark yang ditandai dengan peningkatan edema. Pada fase awal, edema sitotoksik mendominasi, namun karena hanya melibatkan redistribusi air dari ruang ekstraseluler ke intraseluler tanpa perubahan komposisi jaringan, edema ini tidak mempengaruhi atenuasi CT dan sulit dideteksi secara radiologis (Bier *et al.*, 2016; Alzahrani *et al.*, 2023).

Seiring waktu, edema ionik dan vasogenik berkembang menyebabkan peningkatan kandungan air total dalam jaringan otak. Perubahan ini dapat dideteksi melalui *Computed Tomography* (CT) sebagai penurunan densitas jaringan, yang diukur dalam satuan *Hounsfield Unit* (HU). HU merupakan skala kuantitatif yang mencerminkan kemampuan jaringan menyerap sinar-X, di mana air memiliki nilai 0 HU dan tulang kortikal sekitar +1000 HU. Nilai atenuasi dan warna jaringan normal 35-45 HU, *grey matter* pada otak 40 HU dan *white matter* pada otak 30 HU. Nilai *Hounsfield Unit* (HU) mencerminkan penyerapan air pada jaringan yang mengalami infark jaringan. Saat terjadi peningkatan penyerapan air, nilai HU menurun (Zhu *et al.*, 2021; Greenway *et al.*, 2024).

Pada stroke iskemik akut, nilai HU pada area infark menurun secara signifikan rata-rata sekitar 18.9 ± 6.4 HU karena peningkatan kandungan air akibat edema (Peng *et al.*, 2024). Penurunan HU ini menjadi indikator penting dalam menilai luas dan progresivitas infark, serta memiliki korelasi dengan volume infark dan luaran klinis pasien (Zhu *et al.*, 2021).

Dalam evaluasi stroke iskemik, CT Scan non-kontras merupakan modalitas pencitraan awal yang paling umum digunakan karena cepat, tersedia luas, dan mampu mendeteksi perdarahan serta infark serebral secara efisien. Salah satu parameter kuantitatif yang digunakan dalam CT adalah *Hounsfield Unit* (HU), yang mencerminkan densitas radiologis jaringan otak. Nilai HU dapat digunakan untuk mengklasifikasikan derajat dan fase infark serebral, sehingga membantu dalam diagnosis dan penentuan strategi terapi, terutama pada pasien yang tidak dapat menjalani MRI (Govind, Suresh Sukumar and Winnecia Dkhar., 2015).

Klasifikasi utama stroke iskemik/infark adalah infark akut, sub-akut dan kronis. Lokasi infark akut di satu atau lebih area pembuluh darah atau di border-zones ("*watershed*") terlihat berbentuk baji. Pada infark akut tampak hipodense berbentuk baji yang melibatkan korteks dan

white matter dan lesi tampak penipisan ventrikel dan sulkus yang berdekatan. Infark sub akut menunjukkan lesi dan efek massa meningkat, kemudian mulai berkurang 7-10 hari setelah onset stroke. Infark kronis menunjukkan irisan yang digambarkan dengan hipodense lebih gelap yang melibatkan gray matter dan pelebaran sulkus dan ventrikel. Pemindaian otak pasien diperiksa untuk mengetahui adanya infark serebral dan lokasi yang terkena akan dicatat beserta jenis infarknya. Gambar CT kemudian diperiksa dengan memilih bagian aksial yang infark digambarkan secara akurat, dan 3 *region of interest* (ROI) ditempatkan di dalam infark untuk menentukan mean dengan lebih baik, sehingga mendapatkan nilai HU untuk infark serebral yang akan dinilai dan diberi skor berdasarkan perubahan yang diamati dalam pembacaan.

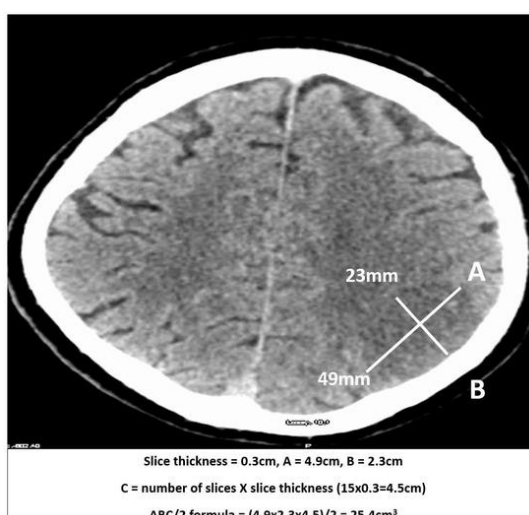
Pada penelitian Govind et al. (2015), disimpulkan nilai HU untuk berbagai jenis infark berbeda. HU pada infark akut nilai $> 19,13$ HU, infark subakut nilainya dari $9,55 - 19,13$ HU dan infark kronis $< 9,55$ HU membantu mengevaluasi infark serebral untuk diagnosis lebih mudah, cepat, dan berguna bagi pasien yang tidak dapat menjalani MRI (Govind, Suresh Sukumar and Winniecia Dkhar, 2015).

1.6.5 Perhitungan Volume Infark pada Stroke Iskemik Akut

Volume infark pada pasien stroke iskemik akut perlu diukur secara kuantitatif untuk memprediksi keparahan cedera dan outcome klinis. Salah satu metode cepat dan sederhana yang banyak digunakan menggunakan metode rumus Broderick atau dikenal sebagai model geometris $ABC/2$, yang menggunakan pendekatan ellipsoid murni. Menggunakan data scanning pemeriksaan CT scan atau MRI kepala dengan klinis stroke iskemik akut, kemudian dihitung volume infark secara manual dengan rumus Broderick. Parameter A, B, dan C masing-masing diukur sebagai diameter maksimum lesi pada tiga bidang utama:

- A untuk diameter anteroposterior, diameter terpanjang pada irisan yang dipilih
- B untuk diameter transversal, diameter terpanjang yang tegak lurus terhadap A
- C untuk ketinggian lesi yang dihitung dari jumlah total slice yang menunjukkan infark dikalikan dengan ketebalan irisan (slice thickness)

Setelah mendapatkan nilai A, B, dan C, volume infark dihitung dengan mengalikan ketiga diameter tersebut dan kemudian membagi hasilnya dengan dua. Rumusnya sederhana: Volume (mL) $\approx (A \times B \times C) / 2$. Pendekatan ini terbukti memiliki korelasi tinggi dengan metode volumetri semi-otomatis, sehingga cocok untuk estimasi cepat di setting klinis (Al Ahmed et al., 2025).



Gambar 4. Estimasi volume infark serebri menggunakan rumus $ABC/2$.

Parameter A menunjukkan diameter maksimal lesi pada irisan aksial dengan area infark terbesar, **Parameter B** adalah diameter tegak lurus terhadap A pada irisan yang sama.

Parameter C dihitung sebagai jumlah irisan yang menunjukkan lesi dikalikan dengan ketebalan irisan. Volume infark kemudian dihitung dengan formula: Volume = $(A \times B \times C) / 2$.

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Kim et al. (2019) estimasi volume infark dapat dilakukan secara cepat dan praktis menggunakan peta referensi visual. Dalam penelitian tersebut, penulis mengelompokkan volume infark ke dalam beberapa kategori untuk memudahkan pengambilan keputusan klinis. < 21 mL= termasuk kategori volume sangat kecil (*small core*), $21 - < 31$ mL= volume kecil-menengah, $31 - < 51$ mL= volume menengah (*moderate core*), ≥ 51 mL= volume besar (*large core infarct*).

Volume infark, diukur melalui volumetri pada CT atau MRI, merupakan ukuran luas kerusakan jaringan otak akibat obstruksi aliran darah. Besaran volume ini berkorelasi positif dengan derajat disabilitas dan mortalitas, sehingga sering digunakan sebagai endpoint kuantitatif dalam penelitian stroke akut. (Karantali et al., 2021).

Pasien stroke iskemik akut dengan volume infark yang lebih besar memiliki risiko yang lebih tinggi untuk mengalami perdarahan intrakranial dan luaran klinis yang lebih buruk setelah trombolisis intravena. Iskemik pada sepertiga wilayah MCA (middle cerebral artery) pada CT non kontras dapat menyebabkan terapi reperfusi tidak dapat diberikan. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa volume infark pada DWI >70 -100 mL menunjukkan risiko tinggi mengalami transformasi hemoragik dan luaran yang buruk.

1.6.6 Menilai Severitas Stroke dengan *National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)*

Stroke iskemik adalah gangguan medis 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)*.

NIHSS merupakan skala pengukuran kuantitatif derajat klinis defisit neurologi akibat stroke yang paling banyak digunakan di zaman modern. Nilai NIHSS adalah standar emas untuk menilai severitas stroke dimana telah digunakan secara luas dan dapat dinilai secara cepat pada fase akut yang hanya membutuhkan waktu sekitar lima sampai enam menit. NIHSS berisi 4 faktor dalam analisis dan mewakili 2 hemisfer otak. skor NIHSS menilai fungsi kortikal dan subkortikal (motorik) dari hemisfer kanan dan hemisfer kiri. NIHSS lebih banyak digunakan untuk menilai defisit neurologis awal (baseline) dan memantau perkembangan terapi. Nilai NIHSS awal berhubungan dengan luaran klinis awal dan jangka panjang, respons terhadap terapi, perburukan neurologi, dan mortalitas. (Lyden., 2017; Mohr, J et Al., 2011)

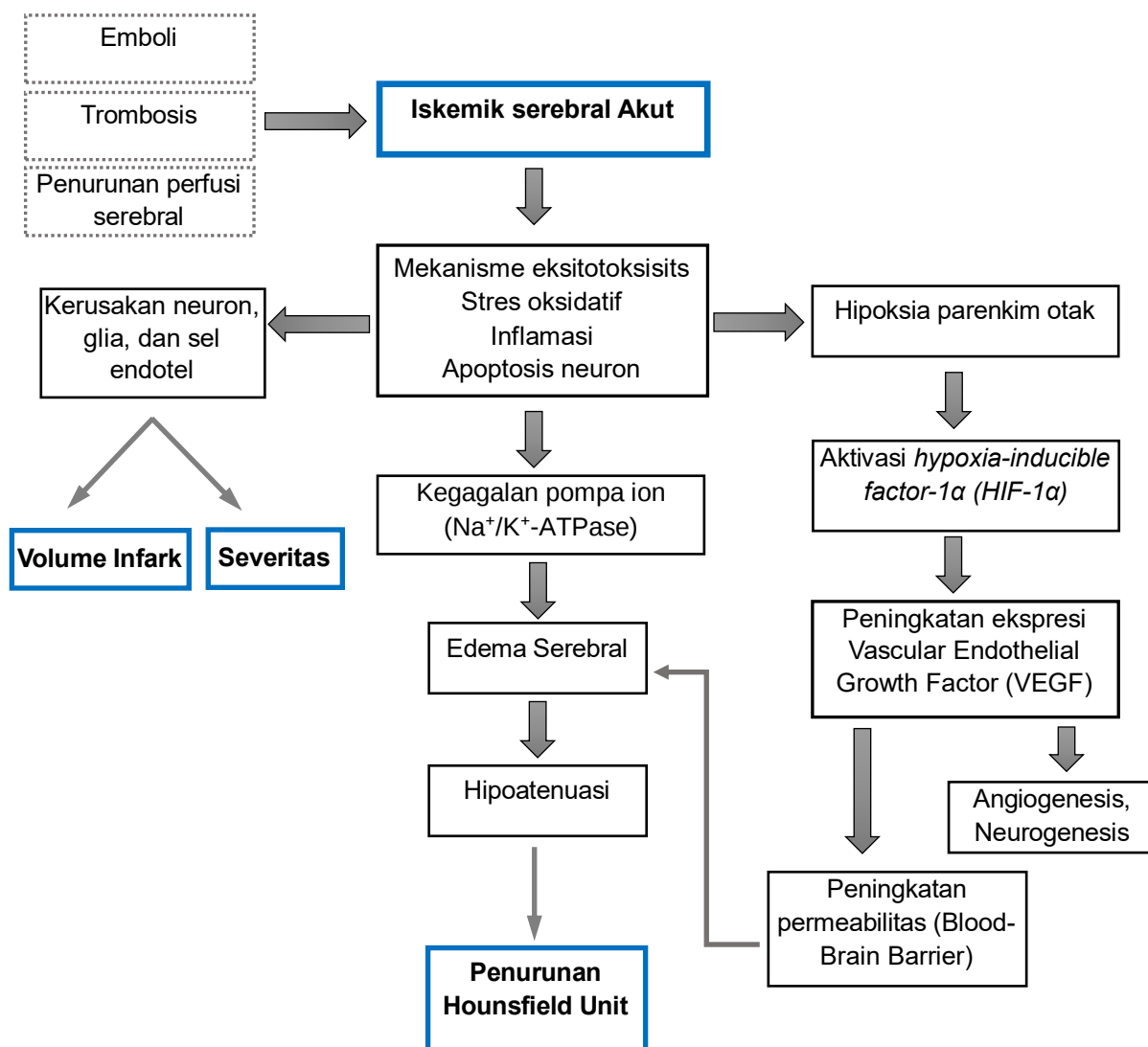
Penilaian NIHSS terdiri dari 15 hal, yaitu tingkat kesadaran, deviasi tatapan (*deviation conjugate*), fungsi bahasa, gangguan lapang pandang, pergerakan bola mata, simetrisitas otot wajah, kekuatan motorik, fungsi sensoris dan koordinasi. Terdapat kategori skor NIHSS, dengan skor 0-4 adalah stroke minor, skor 5-15 adalah stroke sedang, 16-20 adalah stroke sedang berat, dan 21-42 adalah stroke berat (Lyden., 2017). NIHSS cukup sensitif terhadap perubahan yang berlangsung setelah tujuh hari awitan stroke.

Di Indonesia, skala NIHSS telah diadopsi secara luas di berbagai fasilitas kesehatan sebagai instrumen standar untuk menilai derajat keparahan stroke pasien. Untuk mendukung penerapannya yang konsisten dan akurat, tersedia pelatihan & sertifikasi NIHSS bagi tenaga medis—termasuk dokter, perawat, dan terapis—yang memastikan penggunaan skala ini sesuai standar klinis. Studi di RS dr. Iskak Tulungagung menunjukkan NIHSS memiliki reliabilitas dan validitas tinggi dalam triase stroke (nilai ICC antara 0,70–0,89). (Saudin & Rajin, 2017)

Analisis sistematis menunjukkan korelasi positif yang bermakna antara kadar VEGF dan skor NIHSS pada fase akut stroke. Penelitian menunjukkan bahwa peningkatan kadar VEGF pada fase akut stroke iskemik terkait dengan skor NIHSS yang lebih tinggi, menandakan defisit neurologis yang lebih berat (Bhasin et al., 2019). Sejalan dengan hasil penelitian Tian et al. (2023) yang menyebutkan bahwa kadar VEGF serum berkorelasi positif dengan derajat defisit neurologi dan prognosis pada pasien infark serebri akut, dimana nilai VEGF yang lebih tinggi memiliki derajat stroke yang lebih berat dan prognosis yang lebih jelek (Tian et al.,

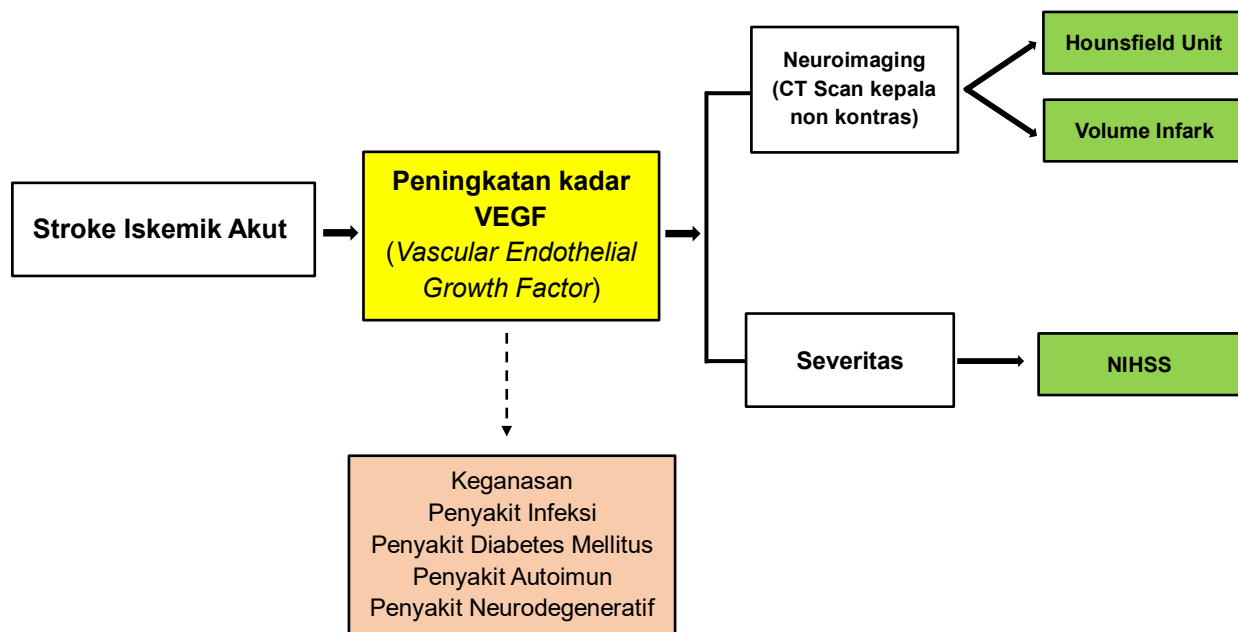
2023). Penelitian lain menemukan bahwa kadar VEGF yang lebih tinggi pada fase akut stroke iskemik berkorelasi negatif dengan penurunan skor NIHSS dalam jangka panjang, hal ini menunjukkan bahwa peningkatan kadar VEGF diasosiasikan dengan perbaikan neurologis dan prognosis yang lebih baik (Lee *et al.*, 2010).

1.7 Kerangka Teori



Gambar 5. Kerangka Teori

1.8 Kerangka Konsep



Gambar 6. Kerangka Konsep

Keterangan :

Variabel Independen



Variabel Dependen



Variabel Perancu



BAB II METODE PENELITIAN

2.1 Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan rancangan penelitian observasional analitik dengan desain *cross sectional* untuk mengetahui hubungan kadar *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) serum dengan nilai *Hounsfield Unit* (HU), volume infark dan severitas pada pasien stroke iskemik akut.

2.2 Tempat dan waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan rumah sakit jejaring pendidikan lainnya di Kota Makassar, dimulai dari bulan September 2025 sampai jumlah sampel terpenuhi.

2.3 Populasi

Populasi target penelitian ini adalah semua pasien stroke iskemik akut dirawat inap di bangsal saraf RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan rumah sakit jejaring pendidikan lainnya di Kota Makassar.

2.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

2.4.1 Kriteria Inklusi

1. Pasien stroke iskemik akut serangan pertama dengan onset 1-7 hari
2. Usia 18-65 tahun dengan serangan stroke iskemik pertama
3. Bersedia berpartisipasi dalam penelitian dan menandatangani informed consent

2.4.2 Kriteria Eksklusi

1. Pasien dengan Riwayat stroke iskemik berulang
2. Infark Hiperakut
3. Menderita penyakit infeksi
4. Menderita penyakit diabetes mellitus
5. Menderita penyakit keganasan
6. Menderita penyakit autoimun
7. Menderita penyakit neurodegeneratif

2.5 Besar Sampel Penelitian

Sampel penelitian ini adalah pasien dari populasi penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, ditentukan dengan cara *consecutive sampling* maka besar sampel minimal dengan menggunakan rumus sebagai berikut:

$$n1 = \left(\frac{(Z\alpha + Z\beta)}{0,5 \ln \frac{(1+r)}{(1-r)}} \right)^2 + 3$$

Keterangan :

Alpha (α) = Kesalahan tipe satu ditetapkan 10%, hipotesis dua arah

$Z\alpha$ = Nilai standar alpha= 1,64

Beta (β) = Kesalahan tipe dua ditetapkan 10%

$Z\beta$ = Nilai standar beta = 1,28

r = Koefisien korelasi minimal yang dianggap bermakna, ditetapkan 0,5

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

$$n = \left(\frac{(1,64 + 1,28)}{0,5 \ln \frac{(1+0,5)}{(1-0,5)}} \right)^2 + 3$$

$$n = 31.3$$

Dengan mempertimbangkan hasil perhitungan rumus, jumlah minimum partisipan yang layak untuk penelitian ini adalah sebesar 31.3 dibulatkan menjadi 32. Jumlah ini dinilai mencukupi untuk menjawab tujuan penelitian serta memberikan validitas data yang memadai dalam mengevaluasi hubungan kadar VEGF serum dengan nilai HU, volume infark dan severitas pada pasien stroke iskemik akut.

2.6 Cara Pengambilan Sampel

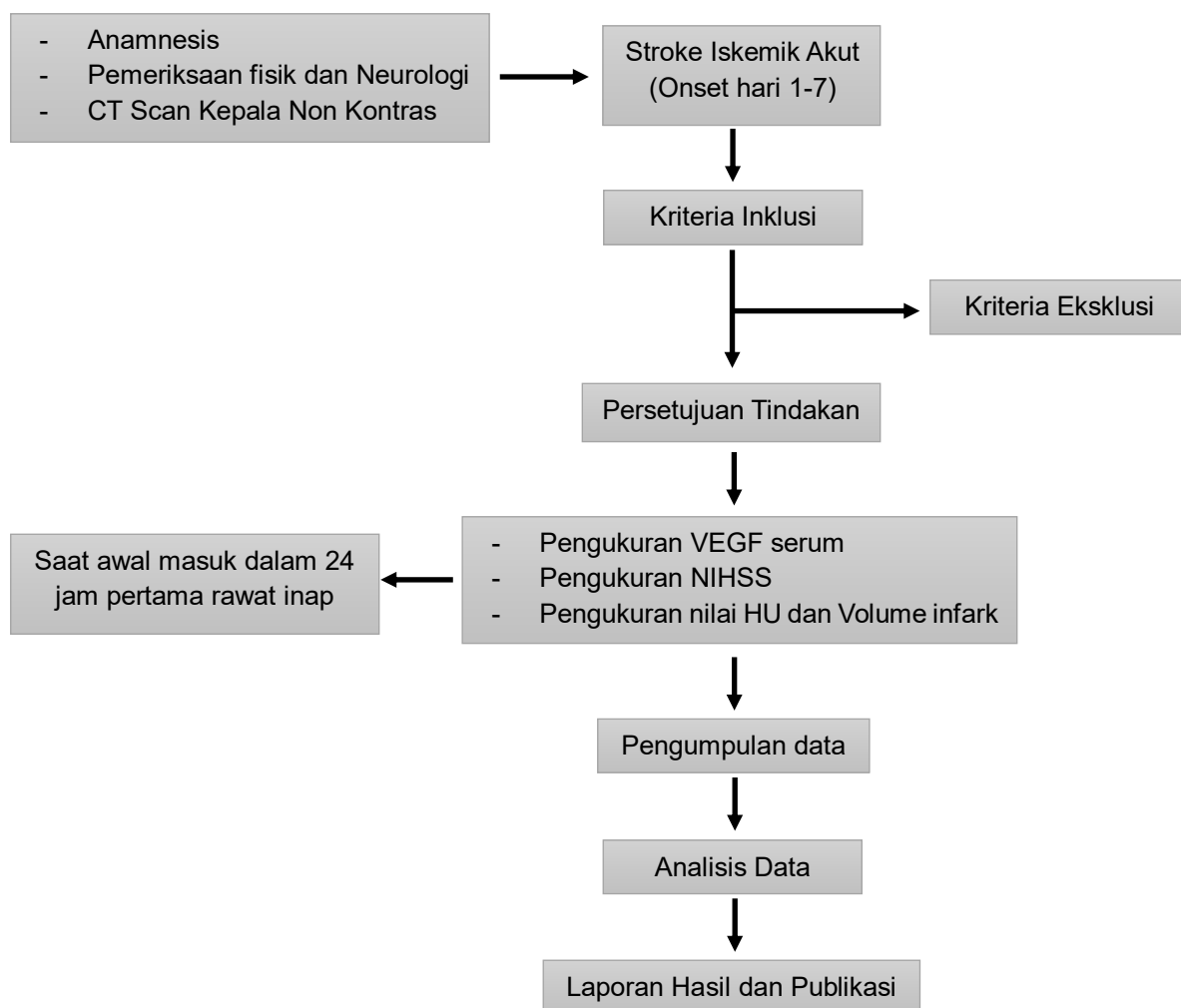
Sampel penelitian ditentukan dengan cara consecutive sampling, yaitu semua subjek yang datang dan memenuhi kriteria penelitian dimasukkan dalam penelitian sampai jumlah sampel yang diperlukan terpenuhi.

2.7 Definisi Operasional

1. Stroke Iskemik akut adalah defisit neurologis fokal atau global mendadak atau menyebabkan kematian akibat penyakit pembuluh darah otak yang berlangsung lebih dari 24 jam sampai ≤ 7 hari. Diagnosis berdasarkan anamnesis, dibuktikan pemeriksaan neurologi, dan ditunjang dengan pemeriksaan CT scan kepala non kontras.
Skala ukur : Nominal 1. Ya ; 2. Tidak
2. *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) merupakan salah satu faktor angiogenik yang memiliki 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.
Kadar VEGF serum dalam pg/mL diperoleh dari sampel darah vena, diambil saat awal masuk dalam 24 jam pertama rawat inap dan diperiksa menggunakan alat pemeriksaan enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).
Skala ukur : Numerik
3. *Hounfield Unit* (HU) merupakan skala kuantitatif yang mencerminkan kemampuan jaringan menyerap sinar-X, pada stroke iskemik akut, nilai HU pada area infark menurun rata-rata sekitar 18.9 ± 6.4 HU karena peningkatan kandungan air akibat edema.
Nilai HU yang diukur menggunakan *Oval Region Of Interest* (ROI) dengan memilih bagian aksial yang infark digambarkan secara akurat dan 3 *region of interest* (ROI) ditempatkan di dalam infark untuk menentukan *mean* dengan lebih baik pada CT scan kepala yang dilakukan dalam 24 jam pertama rawat inap.
Skala ukur : Numerik
4. Volume infark adalah volume lesi infark pada CT-scan kepala yang dilakukan dalam 24 jam pertama rawat inap, diukur secara manual dengan menggunakan rumus Broderick Volume : $A \times B \times C / 2$ dalam cm^3 .
Skala ukur : Numerik
5. *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) adalah instrumen yang digunakan untuk menilai severitas atau kehilangan fungsi akibat defisit neurologis yang terjadi saat serangan stroke iskemik akut. NIHSS diukur saat awal masuk dalam 24 jam pertama rawat inap.
 1. Ringan : 0-4
 2. Sedang : 5-14
 3. Berat : 15-25
 4. Sangat Berat : >25
 Skala ukur : Numerik
6. Umur adalah umur pasien berdasarkan tanda pengenal, seperti KTP yang tercatat pada rekam medis.
Skala ukur : Kategorikal, 1. 18-25 tahun; 2. 26-35 tahun; 3. 36-45 tahun; 4. 46-55 tahun; 5. 56-65 tahun; 6. > 65 tahun
7. Jenis kelamin adalah kategori biologis laki-laki atau Perempuan berdasarkan KTP yang tercatat rekam medis.
Skala ukur : Nominal, 1. Laki – laki; 2. Perempuan

8. Infark Hiperakut adalah adanya gambaran pada Ct scan berupa hiperdens arteri, hilangnya batas antara *gray matter* dan *white matter*, hipodensitas yang halus, edema serebral awal yang terjadi kurang dari 6 jam.
Skala ukur : nominal, 1. Ya; 2. Tidak
9. Keganasan didefinisikan apabila pasien yang memiliki riwayat neoplasma pada satu atau lebih organ/sistem organ berdasarkan diagnosis pada rekam medis.
Skala ukur : nominal, 1. Ya; 2. Tidak
10. Penyakit Diabetes Melitus adalah penyakit yang terdiagnosis diabetes melitus dengan nilai HbA1c > 6 atau memiliki riwayat DM pada rekam medis.
Skala ukur : nominal, 1. Ya; 2. Tidak
11. Penyakit infeksi didefinisikan penyakit infeksi saluran nafas, infeksi saluran kemih, infeksi saluran pencernaan, infeksi sistem saraf, atau infeksi di tempat lain berdasarkan diagnosis pada rekam medis.
Skala ukur : Nominal, 1. Ya; 2. Tidak
12. Penyakit autoimun didefinisikan penyakit Systemic Lupus Erythemathosus, Myasthenia Gravis, Rheumatoid arthritis, multiple sklerosis, psoriasis, Graves Disease atau penyakit autoimun lain berdasarkan diagnosis pada rekam medis.
Skala ukur : Nominal, 1. Ya; 2. Tidak
13. Penyakit neurodegenerative didefinisikan mengacu pada kondisi yang ditandai dengan hilangnya kelompok neuron tertentu secara progresif akibat faktor-faktor seperti stres proteotoksik dan neuroinflamasi, yang menyebabkan disfungsi dan kematian neuron. Gangguan ini meliputi penyakit Alzheimer, penyakit Parkinson, dan kondisi lain dengan ciri klinis dan anatomi yang berbeda.
Skala ukur : Nominal, 1. Ya; 2. Tidak

2.8 Alur Penelitian



Gambar 7. Alur Penelitian

2.9 Cara Kerja Penelitian

1. Mengidentifikasi pasien stroke iskemik akut melalui anamnesis, pemeriksaan fisik neurologi, dan pemeriksaan penunjang (CT Scan kepala tanpa kontras) yang dirawat di ruang perawatan RSUP dr. Wahiddin Sudirohusodo, RSPTN Universitas Hasanuddin, dan RS Jejaring Pendidikan Neurologi Makassar pada bulan Agustus 2025 sampai dengan jumlah sampel terpenuhi.
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 pengambilan sampel darah vena sebanyak 5 cc dalam tabung plain untuk pemeriksaan kadar VEGF serum menggunakan metode enzyme link immunosorbent assay di laboratorium HUMARC RSP Universitas Hasanuddin saat awal masuk dalam 24 jam pertama rawat inap
5. Pengukuran ekspresi VEGF dilakukan dengan menggunakan reagen Human *alpha*-1,2 *phospho* ELISA KIT merek Thermo Scientific.

6. Melakukan penilaian severitas dengan menggunakan skor NIHSS pada pasien stroke iskemik akut saat awal masuk dalam 24 jam pertama rawat inap
7. Melakukan penghitungan nilai HU dan volume infark berdasarkan hasil CT scan kepala tanpa kontras saat awal masuk dalam 24 jam pertama rawat inap
8. Semua data yang diperoleh dicatat kemudian dianalisis.

2.10 Analisis Data dan Uji Statistik

1. Analisis deksriptif digunakan untuk semua variabel
2. Data diolah dan dianalisis dengan menggunakan program Microsoft Excel dan SPSS versi 27
3. Uji normalitas dengan Uji Shapiro-Wilk (<50)
4. Analisis antar variabel menggunakan uji korelasi Spearmen karena data terdistribusi tidak normal

2.11 Izin Penelitian dan Kelayakan Etik

Penelitian ini telah disetujui komisi etik penelitian biomedis pada Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar dengan nomor 715/UN4.6.4.5.31/PP36/2025.