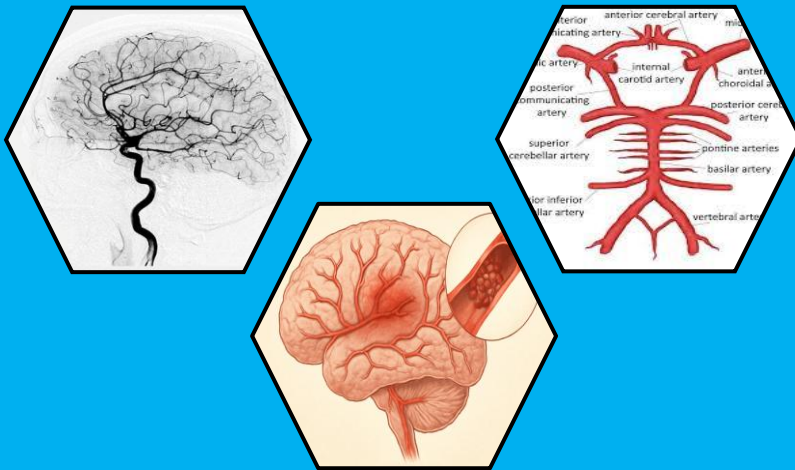


**HUBUNGAN KADAR VCAM-1 DAN ICAM-1 TERHADAP
SEVERITAS PASIEN STROKE ISKEMIK AKUT**

***THE RELATIONSHIP OF VCAM-1 AND ICAM-1
LEVELS TO SEVERITY IN ACUTE ISCHEMIC STROKE PATIENTS***



**HARIS NUR
C1552121006**



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

**HUBUNGAN KADAR VCAM-1 DAN ICAM-1 TERHADAP SEVERITAS PASIEN
STROKE ISKEMIK AKUT**

***THE RELATIONSHIP OF VCAM-1 AND ICAM-1
LEVELS TO SEVERITY IN ACUTE ISCHEMIC STROKE PATIENTS***



**HARIS NUR
C1552121006**

PEMBIMBING :

**Prof. dr. Muhammad Akbar, Ph.D., Sp.N(K)., DFM
dr. Muhammad Yunus Amran, Ph.D., Sp.N(K)., FIPM., FINR., FINA
dr. Rusdina Bte Ladju, Ph.D**

PENGUJI :

**Dr. dr. Jumraini Tammasse, Sp.N., Subsp., NRE(K)
dr. Anastasi Juliana, Sp.N(K)**

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

HALAMAN PENGANTAR

**HUBUNGAN KADAR VCAM-1 DAN ICAM-1 TERHADAP SEVERITAS PASIEN
STROKE ISKEMIK AKUT**

Tesis

sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar dokter spesialis

Program Studi Neurologi

HARIS NUR
C1552121006

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

HALAMAN PENGESAHAN**TESIS**

**HUBUNGAN KADAR VCAM-1 DAN ICAM-1 TERHADAP SEVERITAS PASIEN
STROKE ISKEMIK AKUT**

**HARIS NUR
C155212006**

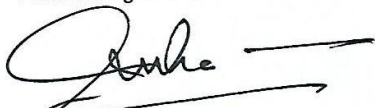
telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Tesis pada tanggal 23 September
2025 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

pada

Program Studi Neurologi
Departemen Neurologi
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin
Makassar

Mengesahkan:

Pembimbing Utama



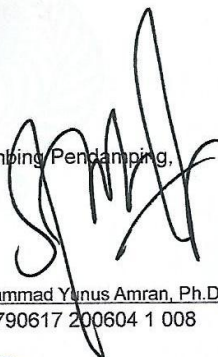
Prof. dr. Muhammad Akbar, Sp.N(K), Ph.D, DFM
NIP 19620921 198811 1 001

Ketua Program Studi
Neurologi,



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

Pembimbing Pendamping,



dr. Muhammad Yunus Amran, Ph.D, Sp.N(K), FIPM, FINR, FINA
NIP 19790617 200604 1 008

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin,



Prof. Dr. Haerani Rasvid, 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 VCAM-1 dan ICAM-1 Terhadap 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 dr. Muhammad Yunus Amran, Ph.D, Sp.N(K), FIPM, FINR, FINA 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, 23 September 2025



HARIS NUR
NIM C155212006

UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulillahirabbil'alamin, segala puji syukur kepada Allah SWT yang Maha Pengasih dan Maha penyayang, yang telah melimpahkan rahmat, hidayah serta inayah-Nya, sehingga pada akhirnya penulis dapat menyelesaikan penelitian mengenai "Hubungan Kadar VCAM-1 dan ICAM-1 Terhadap Severitas Pasien Stroke Iskemik Akut".

Penulis menyadari bahwa tanpa bimbingan, arahan, kritik, saran, doa, dan bantuan dari berbagai pihak selama proses penulisan, tentunya sangat sulit bagi penulis untuk menyelesaikan penyusunan tesis ini. Sehingga sepatutnyalah jika penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati, saya menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada Prof. dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.N(K), DFM sebagai pembimbing utama serta Ketua Program Studi Neurologi, dr. Muhammad Yunus Amran, Ph.D., Sp.N(K), FIPM., FINR., FINA, sebagai pembimbing kedua, dan dr. Rusdina Bte Ladju, Ph.D sebagai pembimbing ketiga, selanjutnya kepada penguji tesis saya Dr. dr. Jumraini Tammase, Sp.N, Subsp.NRE(K) selaku Ketua Departemen Neurologi dan dr. Anastasi Juliana, Sp.N(K), 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. Ucapan terima kasih yang tak terhingga saya ucapkan kepada kedua orang tua dan keluarga besar, serta kepada Istri saya tercinta dr. Lhara Raffany dan anak-anak saya Yeran Azalea Haris. Sera Ophelia Haris. Atas doa, dukungan, dan semangat yang menjadi kekuatan utama dalam menyelesaikan studi ini. 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,

Haris Nur

ABSTRACT

HARIS NUR. **The Relationship Between VCAM-1 and ICAM-1 Levels and Severity in Acute Ischemic Stroke Patients.** (Supervised by Muhammad Akbar, Muhammad Yunus Amran, and Rusdina Bte Ladju)

Background and Objectives: Acute ischemic stroke is a leading cause of death and disability worldwide. The inflammatory process plays a key role in its pathogenesis, involving adhesion molecules VCAM-1 and ICAM-1. However, the relationship between the levels of these two molecules and the severity of acute ischemic stroke remains controversial. This study aimed to analyze the relationship between serum levels of VCAM-1 and ICAM-1 and the severity of acute ischemic stroke patients.

Methods: This study used an observational analytic cross-sectional design conducted at Dr. Wahidin Sudirohusodo Central General Hospital, Makassar, and its network hospitals from June to August 2025. A total of 58 acute ischemic stroke patients with an onset of 1-7 days met the inclusion criteria. VCAM-1 and ICAM-1 levels were measured from blood serum using the ELISA method. Stroke severity was assessed using the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). Statistical analysis used the Spearman correlation test and comparative tests.

Results: The mean VCAM-1 level was 38.62 ng/mL and the mean ICAM-1 level was 18.16 ng/mL. Most patients had minor (44.8%) and moderate (48.3%) severity. The analysis showed no significant relationship between VCAM-1 levels ($r=0.098$; $p=0.462$) and ICAM-1 levels ($r=-0.050$; $p=0.708$) with the NIHSS score. However, in the subgroup of patients without hypertension, there was a significant positive correlation between VCAM-1 and NIHSS ($r=0.420$; $p=0.041$). **Conclusion:** There was no significant relationship between VCAM-1 and ICAM-1 levels and the severity of acute ischemic stroke in the overall study population. However, VCAM-1 may have predictive value in certain subpopulations, such as patients without a history of hypertension.

Keywords: VCAM-1, ICAM-1, Acute Ischemic Stroke, NIHSS, Severity, Inflammatory Biomarkers.

ABSTRAK

HARIS NUR. Hubungan Kadar VCAM-1 dan ICAM-1 Terhadap Severitas Pasien Stroke Iskemik Akut. (dibimbing oleh Muhammad Akbar, Muhammad Yunus Amran, Rusdina Bte Ladju)

Latar Belakang dan Tujuan: Stroke iskemik akut merupakan penyebab utama kematian dan kecatatan di dunia. Proses inflamasi memegang peran kunci dalam patogenesisnya, yang melibatkan molekul adhesi VCAM-1 dan ICAM-1. Namun, hubungan kadar kedua molekul ini dengan tingkat keparahan (severitas) stroke iskemik akut masih kontroversial. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan kadar serum VCAM-1 dan ICAM-1 terhadap severitas pasien stroke iskemik akut. **Metode:** Penelitian ini menggunakan desain *cross-sectional* analitik observasional yang dilakukan di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan rumah sakit jejaring pada Juni–Agustus 2025. Sebanyak 58 pasien stroke iskemik akut onset 1–7 hari memenuhi kriteria inklusi. Kadar VCAM-1 dan ICAM-1 diukur dari serum darah menggunakan metode ELISA. Severitas stroke dinilai dengan *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS). Analisis statistik menggunakan uji korelasi Spearman dan uji perbandingan. **Hasil:** Rerata kadar VCAM-1 adalah 38,62 ng/mL dan ICAM-1 adalah 18,16 ng/mL. Sebagian besar pasien memiliki severitas minor (44,8%) dan sedang (48,3%). Analisis menunjukkan tidak ada hubungan yang signifikan antara kadar VCAM-1 ($r=0.098$; $p=0.462$) dan ICAM-1 ($r=-0.050$; $p=0.708$) dengan skor NIHSS. Namun, pada subkelompok pasien tanpa hipertensi, terdapat korelasi positif signifikan antara VCAM-1 dan NIHSS ($r=0.420$; $p=0.041$). **Kesimpulan:** Tidak terdapat hubungan yang signifikan antara kadar VCAM-1 dan ICAM-1 dengan severitas stroke iskemik akut pada populasi penelitian secara keseluruhan. Namun, VCAM-1 mungkin memiliki nilai prediktif pada subpopulasi tertentu seperti pasien tanpa riwayat hipertensi.

Kata Kunci: VCAM-1, ICAM-1, Stroke Iskemik Akut, NIHSS, Severitas, Biomarker Inflamasi.

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGANTAR.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN.....	iv
UCAPAN TERIMA KASIH.....	v
ABSTRACT	vi
ABSTRAK	vii
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR LAMPIRAN.....	xi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Landasan Teori.....	2
1.2.1. Stroke Iskemik.....	2
1.2.1.1. Definisi	2
1.2.1.2. Respon Otak Pada Cedera Iskemik	3
1.2.1.2. Respon Imun Pada Stroke Iskemik	4
1.2.3. Peran Molekul Adhesi VCAM-1 dan ICAM-1 Pada Stroke Iskemik	6
1.2.3.1. Vascular Cell Adhesion Molecul (VCAM-1)	6
1.2.3.2. Intercellular Cell Adhesion Molecul (ICAM-1).....	7
1.2.4. Alat Ukur	7
1.2.4.1. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS).....	7
1.3. Rumusan Masalah	8
1.4. Hipotesis Penelitian.....	8
1.4.1. Hipotesis Nol.....	8
1.4.2. Hipotesis Alternatif	8
1.5. Tujuan Penelitian.....	8
1.5.1. Tujuan Umum	8
1.5.2. Tujuan Khusus.....	8
1.6. Kerangka Teori dan Kerangka Konsep	9
1.6.1. Kerangka Teori	9
1.6.2. Kerangka Konsep	9
1.7. Manfaat Penelitian.....	10
1.7.1. Manfaat Teoritis	10
1.7.2. Manfaat Aplikatif	10
1.7.3. Manfaat Metodologi.....	10
BAB II METODOLOGI PENELITIAN	11
2.1. Desain Penelitian	11
2.2. Tempat dan Waktu Penelitian	11
2.3. Populasi	11
2.3.1. Populasi Target.....	11

2.3.2. Populasi Terjangkau	11
2.4. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	11
2.4.1. Kriteria Inklusi	11
2.4.2. Kriteria Eksklusi	11
2.4.3. Kriteria <i>Drop Out</i>	12
2.5. Sampel Penelitian	12
2.6. Variabel Penelitian	12
2.7. Definisi Operasional	12
2.8. Alur Penelitian	13
2.9. Cara Kerja Penelitian	14
2.10. Analisis Data Penelitian	14
2.11. Izin Studi dan Kelayakan Etik	14
BAB III HASIL PENELITIAN	15
3.1. Karakteristik Sampel Penelitian	15
3.2. Hubungan Kadar VCAM-1 dan ICAM-1 Terhadap Severitas Pasien Stroke Iskemik Akut	16
BAB IV PEMBAHASAN	19
4.1. Karakteristik Sampel Penelitian	19
4.2. Hubungan Kadar VCAM-1 dan ICAM-1 Terhadap Severitas Pasien Stroke Iskemik Akut	23
4.3. Keunggulan dan Keterbatasan	26
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	28
5.1. Kesimpulan	28
5.2. Saran	28
DAFTAR PUSTAKA	29
LAMPIRAN 1	33
LAMPIRAN 2	35
LAMPIRAN 3	36
LAMPIRAN 4	37
LAMPIRAN 5	38
LAMPIRAN 6	39
LAMPIRAN 7	40
LAMPIRAN 8	41

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Waktu terkait proses pemulihan pasien pasca stroke	2
Gambar 2. Peran kalsium terhadap respon iskemik.	3
Gambar 3. Respon inflamasi pada keadaan iskemik otak.....	4
Gambar 4. Respon sel imun perifer saat stroke iskemik	5
Gambar 5. Kerangka Teori	9
Gambar 6. Kerangka Konsep.....	9
Gambar 7. Perubahan rerata kadar VCAM-1 dan ICAM-1 pada pasien stroke iskemik akut	17
Gambar 7. Grafik hubungan kadar VCAM-1 dan ICAM-1 terhadap severitas pasien stroke iskemik akut	18

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Karakteristik dasar subjek penelitian berdasarkan VCAM-1, ICAM-1, dan NIHSS	16
Tabel 2. Nilai kadar VCAM-1 dan ICAM-1 pada pasien stroke iskemik akut	16
Tabel 3. Perbandingan kadar VCAM-1 dan ICAM-1 terhadap severitas pasien stroke iskemik akut	16
Tabel 4. Hubungan kadar VCAM-1 dan ICAM-1 terhadap pasien stroke iskemik akut	18
Tabel 5. Hubungan kadar VCAM-1 dan ICAM-1 terhadap severitas pasien stroke iskemik akut berdasarkan faktor resiko.....	18

DAFTAR LAMPIRAN

LAMPIRAN 1	28
LAMPIRAN 2	30
LAMPIRAN 3	31
LAMPIRAN 4	32
LAMPIRAN 5	33
LAMPIRAN 6	34
LAMPIRAN 7	35
LAMPIRAN 8	36

BAB I PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Stroke menurut *Global Burden Disease* (GBD) tahun 2019 masih menjadi penyebab kematian kedua dan ketiga yang menyebabkan kematian serta kecatatan di dunia. Dari tahun 1990 sampai tahun 2019 terjadi peningkatan secara signifikan dari insidensi stroke sebesar 70 %, kematian akibat stroke 43 %, prevalensi stroke 102 %, kematian dan kecacatan menurut *disability adjusted life years* (DALY) sebesar 143 %. Peningkatan ini terjadi di negara berpenghasilan rendah dan menengah ke bawah terutama di negara Eropa Timur, Afrika Sub Sahara, dan Asia.(1) Di Indonesia, berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018, prevalensi stroke sebesar 10,9 per 1.000 penduduk dan menyumbang 21,1 % dari total kematian di Indonesia.(2)

Kebanyakan stroke adalah tipe iskemik akibat menurunnya aliran darah otak yang umumnya disebabkan oleh oklusi pembuluh darah arteri dan 10-40 % sisanya adalah stroke perdarahan yang disebabkan oleh pecahnya pembuluh darah arteri serebral. Mekanisme terjadinya stroke iskemik bisa disebabkan oleh karena emboli atau trombosis akibat aterosklerosis intrakranial yang akan menurunkan aliran darah ke otak.(3)

Pada saat otak mengalami iskemia akan terjadi kerusakan integritas sel serta mencetuskan proses apoptosis dan nekrosis sel otak. Mekanisme yang mendasari proses tersebut saat iskemia otak adalah eksotoksitas, stres oksidatif dan inflamasi. Sel otak yang mengalami kerusakan akan mencetuskan respon inflamasi melalui aktivasi sel imun, baik itu sel imun jaringan dan sel imun perifer. Sel yang merupakan bagian sel imun perifer, mencetuskan sel endotel untuk melepaskan molekul adhesi untuk proses inflamasi, yaitu *vascular cell adhesion molecules* (VCAM)-1 dan *intercellular adhesion molecules* (ICAM)-1. VCAM-1 berfungsi dalam proses pergerakan, adhesi dan transmigrasi monosit setelah berikatan dengan *very late antigen receptor* (VLA)-4 sedangkan ICAM-1 berperan dalam proses migrasi monosit setelah berikatan dengan *lymphocyte function associated antigen* (LFA)-1.(4)

Pelepasan molekul VCAM-1 dan ICAM-1 yang diaktivasi oleh sel endotel memiliki peran penting dalam proses inflamasi dan perkembangan cedera otak pada stroke iskemik. Nilai kedua molekul adhesi dalam darah pada saat stroke iskemik, dapat dijadikan sebagai indikator dalam menentukan severitas dari stroke iskemik.(5) Alat ukur yang digunakan untuk menilai severitas stroke dapat dievaluasi dengan *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS) yang merupakan alat ukur yang reliabel.(6)

Molekul adhesi VCAM-1 dan ICAM-1 diketahui memiliki kadar yang tinggi pada pasien stroke iskemik. Hal ini disebabkan karena proses

inflamasi dan migrasi leukosit yang merusak sawar darah otak pada saat stroke iskemik. Saat ini ada beberapa penelitian tentang hubungan antara kadar molekul adhesi dengan severitas ataupun prognosis stroke iskemik.(7) Wang et al. (2021) dalam penelitiannya menyimpulkan bahwa tingginya kadar ICAM-1 secara signifikan berhubungan dengan prognosis buruk pada pasien stroke iskemik.(8) Matusik et al. (2009) dalam penelitiannya menyimpulkan bahwa adanya hubungan antara peningkatan kadar VCAM-1 dengan severitas stroke.(9) Penelitian Assa et al. (2024) menyimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan antara kadar VCAM-1 serum dengan severitas pasien stroke iskemik akut.(10) Penelitian Supanc et al. (2011) menyimpulkan bahwa tidak ada korelasi yang signifikan antara kadar molekul adhesi VCAM-1 dan ICAM-1 dengan severitas stroke iskemik.(5)

Hasil penelitian yang ada saat ini terkait molekul adhesi VCAM-1 dan ICAM-1 terhadap severitas stroke sangat beragam dan masih sulit untuk menyimpulkan apakah peningkatan kadar molekul adhesi ini hanya sebagai respons inflamasi atau memiliki peran kausal dalam memperburuk kondisi pasien stroke iskemik, oleh karena itu peneliti tertarik untuk mempelajari hubungan kadar VCAM-1 dan ICAM-1 terhadap severitas pada pasien stroke iskemik akut.

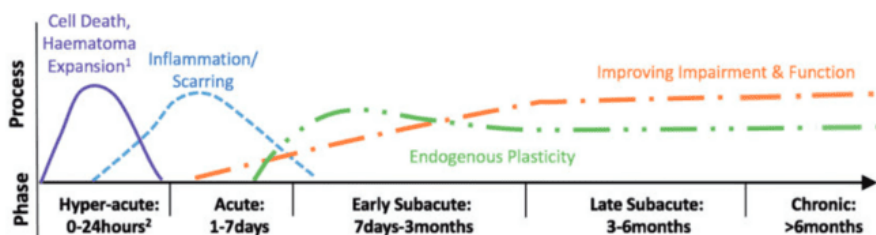
1.2. Landasan Teori

1.2.1. Stroke Iskemik

1.2.1.1. Definisi

Stroke merupakan manifestasi klinis akut akibat disfungsi neurologis pada otak, medulla spinalis, dan retina baik sebagian atau menyeluruh yang menetap ≥ 24 jam atau menimbulkan kematian akibat gangguan pembuluh darah. Stroke iskemik adalah stroke yang disebabkan oleh infark yang dibuktikan dengan iskemi otak, medulla spinalis, atau retina.(11)

Berdasarkan dengan proses perbaikan pasca stroke, dapat dibagi menjadi fase hiperakut, akut, sub-akut awal, sub-akut akhir dan kronik. Fase hiperakut terjadi dari 0-24 jam dari onset, akut 1 hari-7 hari, sub-akut awal 7 hari-3 bulan, sub-akut akhir 3 bulan-6 bulan, dan kronik lebih dari 6 bulan.(12)

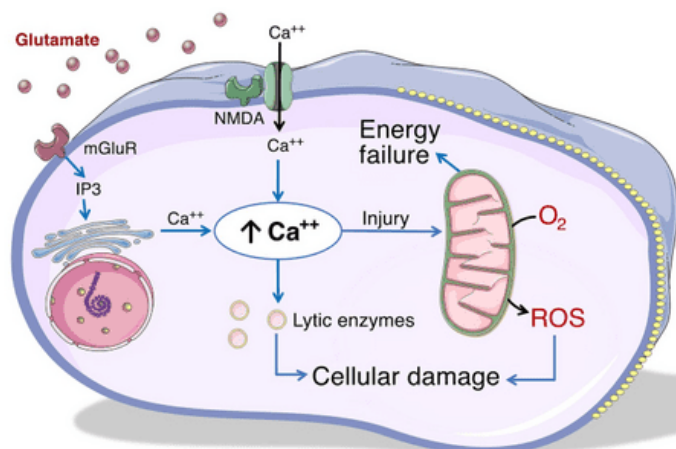


Gambar 1. Waktu terkait proses pemulihan pasien pasca stroke(12)

1.2.1.2. Respon Otak Pada Cedera Iskemik

Saat arteri serebral mengalami oklusi dan aliran darah otak mencapai level kritis, aktivitas listrik otak terganggu dan menimbulkan gejala klinis.(3) Pada tingkat seluler, iskemia menyebabkan terhentinya metabolisme aerobik, yang mengakibatkan tidak adanya substrat energi tinggi adenosine triphosphate (ATP). Tidak adanya ATP menyebabkan disfungsi pompa pertukaran ion Na^+/K^+ yang bergantung pada energi, sehingga terjadi masuknya natrium dan air secara masif ke intraseluler yang pada akhirnya terjadi edema sitotoksik intraseluler. Secara bersamaan terjadi pengeluaran kalsium dan depolarisasi membran yang menyebabkan terbukanya saluran kalsium yang sensitif terhadap voltase dan masuknya kalsium ke dalam sel.(13)

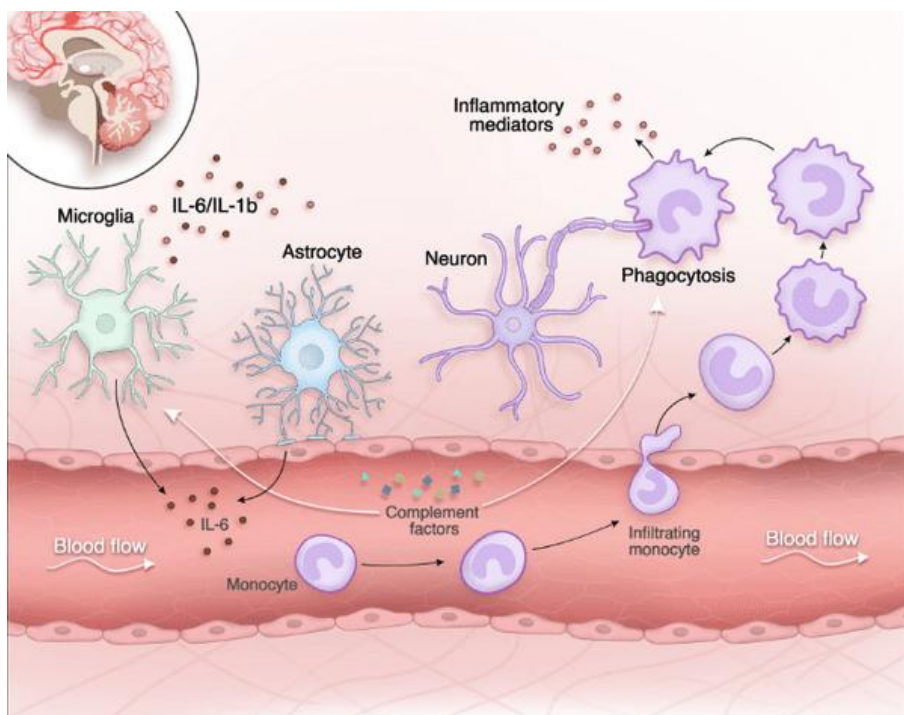
Peningkatan kalsium intraseluler mengaktifasi pelepasan glutamat sebagai neurotransmitter eksitatorik yang berikatan dengan membran sel, menyebabkan masuknya kalsium lebih banyak ke dalam sel dan akumulasi sitoplasma dari retikulum endoplasma (Gambar 2). Aktivasi enzim litik yang bergantung pada kalsium seperti protease dan fosfolipase, selanjutnya memperburuk kerusakan neuron. Disfungsi mitokondria yang bergantung pada kalsium juga terjadi, yang menyebabkan kegagalan produksi energi sel, pelepasan protein pro-apoptotik dan *reactive oxygen species* (ROS), yang mengakibatkan kerusakan neuron lebih berat.(13)



Gambar 2. Peran kalsium terhadap respon iskemik. Neurotransmitter glutamat dilepaskan oleh sel setelah cedera iskemik dan berikatan dengan dua reseptor utama pada membran sel yaitu reseptor mGlu (kiri), yang melalui mediator intraseluler bernama IP3 melepaskan cadangan kalsium dari retikulum endoplasma, dan N-methyl-d-aspartic acid (NMDA; atas), yang membuka saluran pada membran sel, memungkinkan masuknya kalsium. Meningkatnya kalsium intraseluler, mengaktifkan enzim litik yang bergantung pada kalsium, seperti kaspase, protease, dan fosfolipase, yang merusak struktur sel. Selain itu, kalsium masuk ke dalam mitokondria dan mengganggu rantai transpor elektron. Akibatnya, terbentuk (ROS) yang semakin memperburuk

kerusakan intraseluler dan menyebabkan kegagalan energi yang berujung pada kerusakan dan kematian sel.(13)

Keadaan iskemia otak juga mencetuskan respon sistem imun bawaan dan inflamasi jaringan (gambar 3). Proses ini dimulai oleh makrofag yang ada di jaringan otak, yang dikenal sebagai mikroglia, serta leukosit yang beredar di sirkulasi yang menempel pada sel endotel mikrovaskulatur serebral dan bermigrasi ke jaringan neuron. Pelepasan sitokin dari leukosit yang teraktivasi semakin memperkuat respons inflamasi. Migrasi leukosit ini difasilitasi oleh peningkatan permeabilitas sawar darah otak yang menyebabkan edema vasogenik.(13)

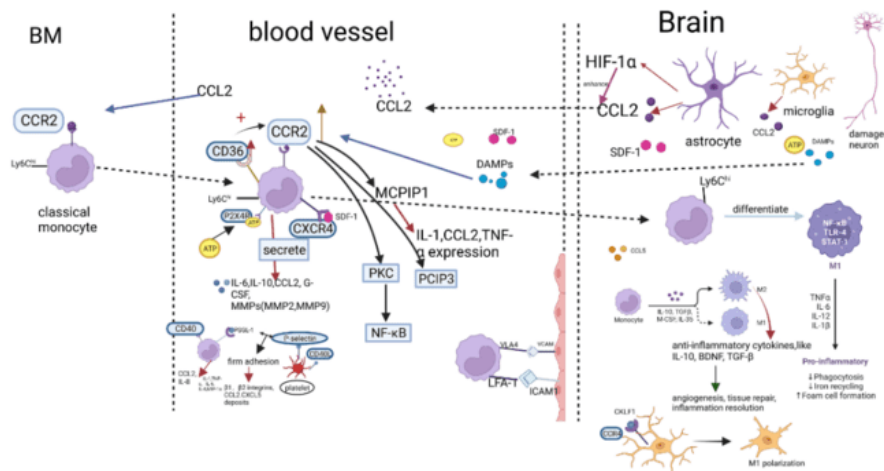


Gambar 3. Respon inflamasi pada keadaan iskemik otak. Sistem imun bawaan memicu respon inflamasi yang ditandai dengan aktivasi astrosit saat iskemia otak. Terutama, makrofag yang ada di jaringan otak, yang disebut mikroglia, diaktifkan dan mengeluarkan sitokin pro-inflamasi seperti interleukin-6, interleukin 1-beta serta kemokin yang menarik sel mononuklear yang beredar di sirkulasi. Endotelium meningkatkan ekspresi molekul adhesi leukosit yang memungkinkan infiltrasi jaringan oleh monosit dari aliran darah. Akibatnya, sekresi sitokin pro-inflamasi semakin memperburuk keadaan jaringan, yang menyebabkan cedera pada sel-sel unit neurovaskular. Aktivasi kaskade komplemen juga terjadi, yang selanjutnya memperparah cedera inflamasi dan bersifat pro-trombotik pada mikrovaskulatur serebral.(13)

1.2.2. Respon Imun Pada Stroke Iskemik

Inflamasi memiliki peran penting dalam patogenesis stroke iskemik. Saat otak mengalami hipoksia, secara cepat akan mengaktifkan sel imun

jaringan otak berupa mikroglia dan masuknya sel inflamasi perifer berupa monosit (gambar 4).



Gambar 4. Respon sel imun perifer saat stroke iskemik.(4)

Respon imun yang melibatkan monosit, mikroglia, dan makrofag memainkan peran penting dalam proses inflamasi dan penyembuhan pada setiap fase stroke. Molekul adhesi seperti VCAM-1, ICAM-1, serta integrin LFA-1 dan VLA-4, bersama dengan kerusakan sawar darah otak, memainkan peran krusial dalam mengatur migrasi dan fungsi sel imun. Monosit klasik, terutama yang diekspresikan oleh CCR2 dan Ly6C, memiliki peran signifikan dalam patogenesis stroke iskemik.(4,14)

Monosit klasik (CD14⁺⁺CD16⁻) dikenal sebagai subpopulasi monosit yang sangat pro-inflamasi, dan seringkali diekspresikan oleh penanda Ly6C tinggi di tikus atau analog manusia CD14^{hi}. Monosit ini juga mengekspresikan reseptor kemokin CCR2, untuk merespon sinyal kemokin seperti CCL2, yang diproduksi oleh jaringan otak yang terkena iskemia. Akibatnya, monosit klasik ini dengan cepat direkrut ke area otak yang cedera. LFA-1 dan VLA-4 yang merupakan integrin yang diekspresikan pada permukaan monosit dan limfosit, berinteraksi langsung dengan ICAM-1 dan VCAM-1. Interaksi ini diperlukan untuk adhesi kuat dan transmigrasi sel-sel imun dari aliran darah ke otak. VCAM-1 dan ICAM-1 mengalami peningkatan ekspresi yang signifikan pada endotel pembuluh darah yang rusak, memfasilitasi perlekatan dan transmigrasi monosit serta sel imun lainnya ke jaringan otak yang terkena iskemia. Kadar VCAM-1 dan ICAM-1 mencapai puncaknya dalam 24 hingga 48 jam pertama setelah stroke iskemik, yang membantu migrasi sel-sel inflamasi ke lokasi cedera pada fase awal.(4,14)

1.2.3. Peran Molekul Adhesi VCAM-1 dan ICAM-1 Pada Stroke Iskemik

Respon inflamasi saat iskemik otak oleh migrasi monosit dari sirkulasi dengan bantuan molekul adhesi, dapat menyebabkan kerusakan sawar darah otak. Dalam prosesnya terjadi 2 fase; fase pertama adalah gangguan yang bersifat sementara dan terjadi segera setelah onset iskemik, yang dipicu oleh pelepasan enzim MMP-2. Fase kedua dari gangguan sawar darah otak terjadi beberapa hari setelah cedera iskemik dan dimediasi oleh enzim MMP-3, MMP-9, dan siklooksigenase. Pada fase kedua ini, memungkinkan masuknya sel imun seperti neutrofil dan monosit ke dalam otak melalui sawar darah otak, dengan bantuan molekul adhesi yang diekspresikan oleh sel endotel. Ekspresi VCAM-1 dan ICAM-1 meningkat akibat hipoksia dan sitokin proinflamasi seperti IL-1 dan TNF- α , memungkinkan leukosit untuk proses infiltrasi leukosit ke dalam sistem saraf pusat (SSP) melalui tiga tahap: *rolling*, adhesi, dan migrasi transendotelial.(14,15)

1.2.3.1. Vascular Cell Adhesion Molecul (VCAM)-1

VCAM-1 atau *cluster of differentiation* (CD) 106 adalah protein transmembran tipe I yang dapat diinduksi di permukaan sel endotel dengan berat molekul 90 kilodalton (kDa), memiliki dua isoform utama yang diekspresikan pada manusia dan tikus, berperan penting dalam interaksi dengan integrin VLA-4 pada leukosit, yang memediasi adhesi ke endotel. Gen VCAM-1 terletak pada kromosom 1 pada manusia dan kromosom 3 pada tikus, dan mengalami *splicing* alternatif yang menghasilkan varian dengan domain immunoglobulin yang berbeda dan mempengaruhi afinitas dan fungsi.(16,17)

VCAM-1 berfungsi sebagai molekul adhesi yang berikatan dengan VLA-4 dalam proses pergerakan, adhesi, dan transmigrasi monosit ke jaringan yang mengalami infark. Kadar VCAM-1 yang tinggi berhubungan kematian jangka pendek.(4) Penelitian Bitsch et al. (1998) mendeskripsikan bahwa kadar tertinggi VCAM-1 terjadi pada hari ke 5 dari onset stroke iskemik, sedangkan penelitian Matusik et al. (2009) kadar VCAM-1 meningkat di hari ke 1 sampai hari ke 14 dari serangan stroke iskemik dan memiliki korelasi dengan severitas stroke.(9,18) Penelitian Supanc et.al (2011) menjelaskan bahwa kadar VCAM-1 dengan menggunakan subjek dari onset hari ke-1 dari stroke iskemik, tidak ada korelasi terhadap severitas stroke iskemik.(5) Begitu juga dengan penelitian Assa et al (2024) terkait VCAM-1 pada pasien stroke iskemik onset hari 1-7, menyimpulkan bahwa tidak ada korelasi dengan severitas dan disabilitas pasien stroke iskemik.(10)

1.2.3.2. Intercellular Cell Adhesion Molecul (ICAM)-1

ICAM-1 yang juga dikenal dengan CD 54 merupakan molekul adhesi protein transmembran tipe I dengan berat molekul antara 80 sampai 114 kDa yang diekspresikan sel endotel.(8) ICAM-1 akan berikatan dengan LFA-1 yang ekspresikan oleh monosit, yang berfungsi dalam perekrutan leukosit dari sirkulasi ke tempat inflamasi.(4)

ICAM-1 dalam mengatur rekrutmen leukosit ke otak selama neuroinflamasi dan iskemia telah dibuktikan melalui penelitian menggunakan tikus yang tidak memiliki ICAM-1 dan antibodi penghambat ICAM-1. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa kadar ICAM-1 meningkat di otak yang mengalami iskemia, dengan puncaknya terjadi 12 jam setelah onset stroke. Pemberian antibodi anti-ICAM-1 pada tikus dua jam setelah *transient middle cerebral artery occlusion* (MCAO) menyebabkan penurunan volume infark, sedangkan pada model oklusi permanen, efek protektif ini tidak ditemukan. Data-data ini menunjukkan bahwa ICAM-1 adalah faktor penting dalam pengaturan infiltrasi leukosit melalui sawar darah otak pada stroke iskemik.(15)

Kadar ICAM-1 diketahui dapat meningkat pada pasien stroke iskemik dan berhubungan dengan severitas yang buruk. Kadar ICAM-1 diketahui meningkat dalam 24 jam pertama dan menurun pada hari ke 5 dari onset stroke iskemik.(9,18) Penelitian Nielsen et al. (2020) dan penelitian Wang et al. (2021) yang menggunakan sampel penelitian onset 24 jam dari stroke iskemik, menyimpulkan bahwa adanya korelasi antara peningkatan kadar ICAM-1 dengan prognostik yang buruk.(8,19)

1.2.4. Alat ukur

1.2.4.1. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)

NIHSS merupakan alat penilaian tervalidasi untuk menentukan severitas stroke iskemik. NIHSS ini mudah digunakan baik oleh peneliti dan tenaga kesehatan, penggunaannya membutuhkan waktu sekitar 5 menit – 8 menit dengan nilai terendah adalah 0 dan nilai tertinggi 42. Semakin tinggi nilai NIHSS, semakin berat severitasnya. Item yang dinilai adalah tingkat kesadaran, bicara dan bahasa, *neglect*, komunikasi, lapang pandang, pergerakan mata, kesimetrisan wajah, kekuatan motorik, sensasi, dan kordinasi pasien (lampiran 1).(20) Interpretasi nilai dari NIHSS yaitu: nilai < 5 stroke ringan, nilai 5 – 15 stroke sedang, nilai 16 – 20 stroke sedang berat, nilai 21-42 stroke berat.(21)

1.3. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

1. Bagaimana gambaran kadar serum VCAM-1 pada pasien stroke iskemik akut?
2. Bagaimana gambaran kadar serum ICAM-1 pada pasien stroke iskemik akut?
3. Bagaimana gambaran severitas (NIHSS) pasien stroke iskemik akut serangan pertama saat admisi yang dirawat inap?
4. Bagaimana hubungan kadar serum VCAM-1 terhadap severitas pasien stroke iskemik akut?
5. Bagaimana hubungan kadar serum ICAM-1 terhadap severitas pasien stroke iskemik akut?

1.4. Hipotesis Penelitian

1.4.1. Hipotesis Nol

Tidak terdapat hubungan kadar serum VCAM-1 dan ICAM-1 terhadap severitas pasien stroke iskemik.

1.4.2. Hipotesis Alternatif

Terdapat hubungan kadar serum VCAM-1 dan ICAM-1 terhadap severitas pasien stroke iskemik akut.

1.5. Tujuan Penelitian

1.5.1. Tujuan Umum

Untuk mempelajari hubungan kadar serum VCAM-1 dan ICAM-1 terhadap severitas pasien stroke iskemik akut.

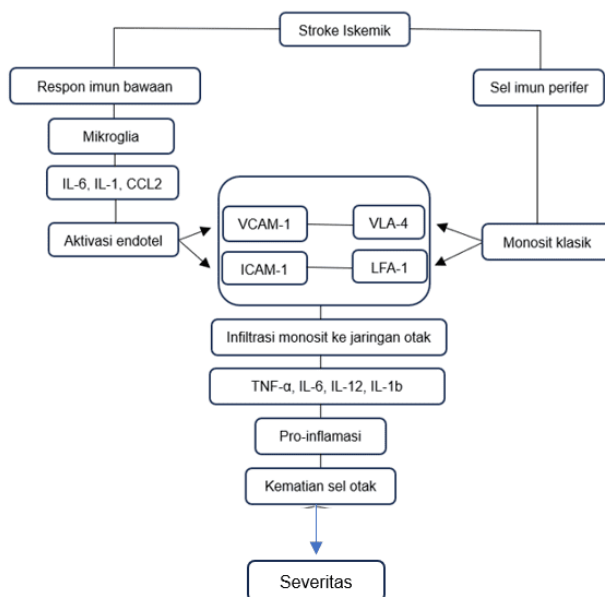
1.5.2. Tujuan Khusus

1. Mengukur nilai kadar serum VCAM-1 dan ICAM-1 subjek stroke iskemik akut
2. Mengukur severitas pasien stroke iskemik akut serangan pertama saat admisi yang dirawat inap dengan menggunakan NIHSS
3. Menetapkan hubungan kadar serum VCAM-1 dengan severitas pasien stroke iskemik akut
4. Menetapkan hubungan kadar serum ICAM-1 dengan severitas pasien stroke iskemik akut

1.6. Kerangka Teori dan Kerangka Konsep

1.6.1. Kerangka Teori

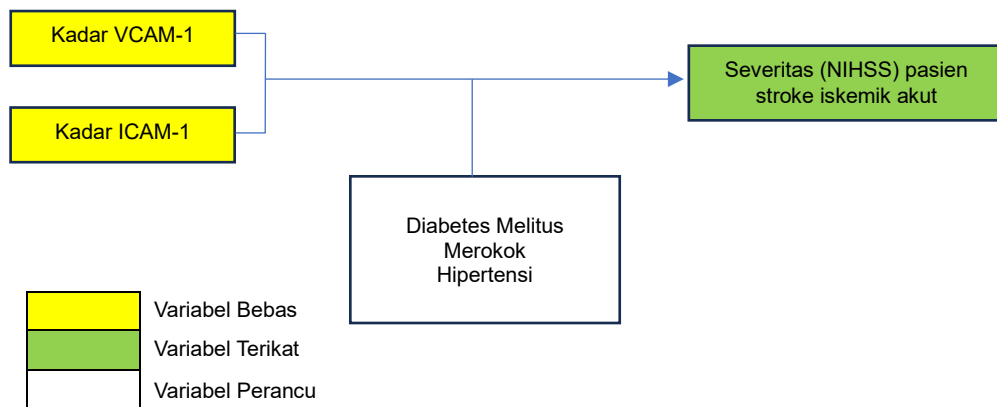
Berdasarkan kajian teori yang telah dibahas, berikut kerangka teori penelitian ini:



Gambar 5. Kerangka Teori

1.6.2. Kerangka Konsep

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



Gambar 6. Kerangka Konsep

1.7. Manfaat Penelitian

1.7.1. Manfaat Teoritis

Penelitian ini memberikan kontribusi dan pengetahuan dibidang neurologi mengenai hubungan kadar serum VCAM-1 dan ICAM-1 terhadap severitas pasien stroke iskemik akut.

1.7.2. Manfaat Aplikatif

Diharapkan dapat membuka wawasan dan peluang tatalaksana untuk mengurangi severitas pasien stroke iskemik akut.

1.7.3. Manfaat Metodologi

Sebagai sumber informasi dan rujukan bagi peneliti untuk melakukan penelitian yang terkait selanjutnya.

BAB II

METODOLOGI PENELITIAN

2.1. Desain Penelitian

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

2.2. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, rumah sakit jejaring pendidikan dan fasilitas kesehatan lainnya di Kota Makassar, dimulai bulan Juni 2025 sampai Agustus 2025

2.3. Populasi

2.3.1. Populasi Target

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

2.3.2. Populasi Terjangkau

Populasi terjangkau penelitian ini adalah semua yang didiagnosis stroke iskemik akut berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang, yang datang pertama kali ke rumah sakit dan dirawat inap di bangsal saraf RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan RS jejaring di Kota Makassar.

2.4. Kriteria Inklusi dan Eksklusi

2.4.1. Kriteria Inklusi

Kriteria inklusi penelitian ini:

1. Pasien stroke iskemik akut dengan onset 1-7 hari
2. Berusia 18-70 tahun dengan serangan stroke iskemik pertama
3. Pasien yang bersedia ikut serta dalam penelitian dengan menandatangani surat pernyataan persetujuan

2.4.2. Kriteria Eksklusi

Kriteria eksklusi penelitian ini:

1. Pasien dengan penyakit ginjal kronik
2. Pasien dengan gagal jantung kronik
3. Pasien dengan penyakit keganasan
4. Pasien dengan penyakit infeksi
5. Pasien dengan penyakit hati berat
6. Pasien dengan penyakit autoimun

7. Pasien dengan Infark Miokard

2.4.3. Kriteria Drop Out

Kriteria *drop out* penelitian ini: Pasien yang menarik diri dari penelitian.

2.5. Sampel Penelitian

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. Besar sampel yang diperlukan diperoleh dengan rumus analisis korelasi:

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

Alpha (α) = Kesalahan tipe satu ditetapkan 5 %, hipotesis dua arah

$Z\alpha$ = Nilai standar alpha = 1,96

Beta (β) = Kesalahan tipe dua ditetapkan 15 %

$Z\beta$ = Nilai standar beta = 1,036

r = Koefisien korelasi minimal yang dianggap bermakna, ditetapkan 0,4

Berdasarkan rumus tersebut, diperoleh besar sampel minimal yang dibutuhkan dalam penelitian ini yaitu 53 orang.

2.6. Variabel Penelitian

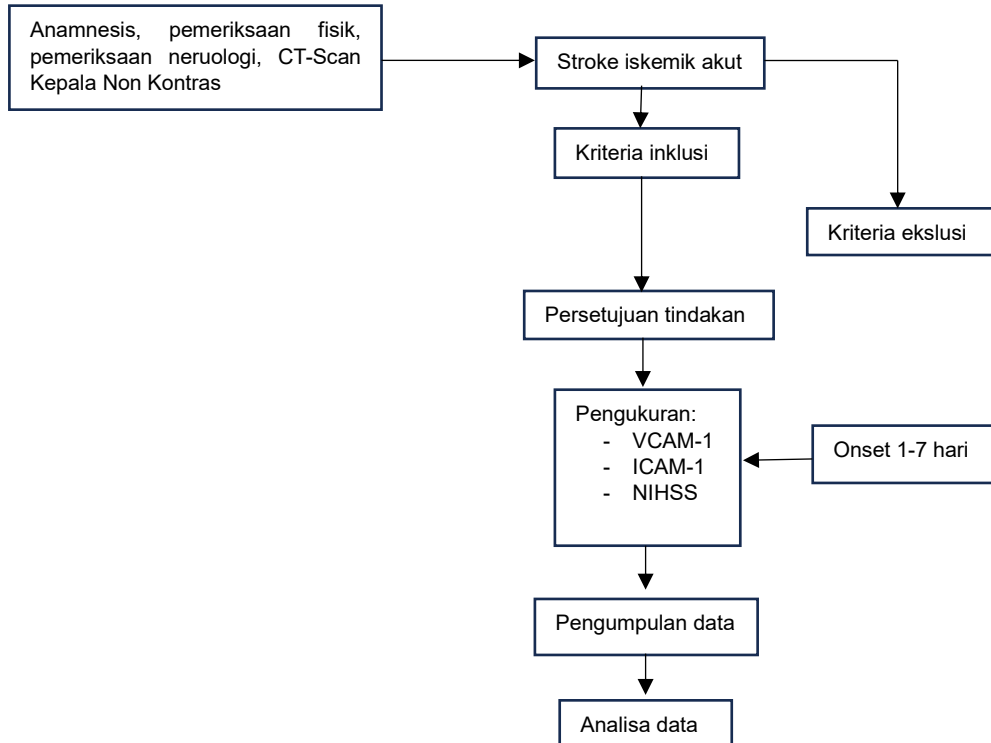
Variabel bebas pada penelitian ini adalah kadar VCAM-1 dan ICAM-1. Variabel terikat pada penelitian ini adalah severitas (NIHSS) pasien stroke iskemik akut. Variabel perancu pada penelitian ini adalah diabetes melitus, merokok dan hipertensi.

2.7. Definisi Operasional

1. Stroke iskemik akut adalah diagnosis yang ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik neurologis yang dibuktikan melalui pemeriksaan penunjang CT scan kepala tanpa kontras dan menunjukkan gambaran hipodensitas dengan onset waktu 1-7 hari.
2. *Vascular Cell Adhesion Molecule* (VCAM)-1 adalah marker inflamasi yang memediasi adhesi sel leukosit dalam proses pergerakan, adhesi, dan transmigrasi monosit yang dikaitkan dengan patologi stroke iskemik. Diperoleh dengan pengambilan darah vena pada onset 1-7 hari stroke iskemik, kemudian dilakukan sentrifugasi dan didapatkan serum darah. Serum diukur menggunakan metode ELISA. Satuan kadar VCAM-1 dalam ng/mL.

3. *Intracellular Adhesion Molecule* (ICAM)-1 adalah marker inflamasi yang memediasi adhesi sel leukosit dalam mengatur rekrutmen leukosit yang dikaitkan dengan patologi stroke iskemik. Diperoleh dengan pengambilan darah vena pada onset 1-7 hari stroke iskemik, kemudian dilakukan sentrifugasi dan didapatkan serum darah. Serum diukur menggunakan metode ELISA. Satuan kadar ICAM-1 dalam ng/mL.
4. *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) adalah instrument yang digunakan untuk menentukan severitas yang diambil dari pengukuran NIHSS pada onset hari 1-7 yang dibagi menjadi kategori skor 0-4 adalah severitas minor, skor 5-15 adalah severitas sedang, 16-20 adalah severitas sedang berat, dan 21-42 adalah severitas berat.
5. Penyakit Diabetes Melitus adalah penyakit yang terdiagnosis diabetes melitus dengan nilai HbA1c ≥ 6.5 atau memiliki riwayat berdasarkan anamnesis.
6. Hipertensi didefinisikan apabila tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg atau tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg
7. Merokok didefinisikan apabila kebiasaan rutin pasien merokok lebih dari 1 bulan yang diperoleh berdasarkan anamnesa dari pasien ataupun keluarga

2.8. Alur Penelitian



2.9. Cara Kerja Penelitian

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 dimasukkan ke dalam penelitian.
3. Peneliti menjelaskan mengenai prosedur penelitian dan meminta *informed consent* dari pasien/keluarga.
4. Dilakukan penilaian severitas stroke iskemik dengan NIHSS pada pasien stroke iskemik onset 1-7 hari
5. Dilakukan pengambilan sampel darah vena sebanyak 3 cc dalam tabung plain untuk pemeriksaan kadar VCAM-1 dan ICAM-1 pada subjek pasien stroke iskemik onset 1-7 hari.
6. Sampel darah yang diambil dari spoit dipindahkan ke tabung plain dengan cara membuka penutup tabung plain terlebih dahulu kemudian darah disemprotkan ke dalam tabung plain.
7. Sampel darah disimpan dalam *cool box* yang dijaga pada suhu 4 derajat celcius dan dibawa ke laboratorium HUMRC RSP Universitas Hasanuddin yang kemudian disimpan dalam lemari pendingin pada suhu - 20 derajat celcius.
8. Semua data yang diperoleh dicatat kemudian dianalisis.

2.10. Analisis Data Penelitian

Data yang diperoleh diolah melalui analisis statistik dengan menggunakan SPSS versi 27. Uji normalitas data menggunakan kolmogorov smirnov karena besar sampel ≥ 50 . Analisis data bertujuan untuk menilai hubungan variabel tersebut dengan nilai $p < 0,05$ dianggap bermakna. Menentukan korelasi antara rasio kadar VCAM-1 dan kadar ICAM-1 dengan severitas dengan Spearman (distribusi data non-parametrik). Membandingkan nilai kadar VCAM-1 dan kadar ICAM-1 pada kelompok stroke iskemik akut yang memiliki severitas minor, sedang, sedang berat dan berat dengan Anova atau Kruskal Wallis.

2.11. Izin Penelitian dan Kelayakan Etik

Protokol studi telah disetujui Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan nomor surat 493/UN4.6.4.5.31/PP36/2025 dan nomor protokol UH25060458. 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.