

## Kadar Vascular Endothelial Growth Factor (Vegf) Serum dengan Alberta Stroke Program Early Ct Score (Aspects) pada Pasien Stroke Iskemik

### *Serum Vascular Endothelial Growth Factor (Vegf) Levels and Alberta Stroke Program Early CT Score (Aspects) in Ischemic Stroke Patients*

Faisal Fakhri M<sup>1\*</sup>, Ashari Bahar<sup>2</sup>, Andi Kurnia Bintang<sup>3</sup>, Nirwana Fitriani Walenna<sup>4</sup>, Jumraini Tammase<sup>5</sup>, Abdul Muis<sup>6</sup>

<sup>1,2,3,5,6</sup> Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

<sup>4</sup> Departemen Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

#### *Abstract*

Stroke is the second leading cause of death and disability worldwide. Where the most common occurrence of ischemic stroke is 85% of all stroke cases. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) is a dimeric glycoprotein with angiogenic and neuroprotective effects. Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) can be used to assess the extent of acute ischemic stroke in the middle cerebral artery territory as a simple semiquantitative instrument. Method a cross-sectional study in acute ischemic stroke patients with an onset of 3-14 days. The VEGF assessed was serum VEGF and ASPECTS assessment to determine the extent of the lesion. Total ASPECT score is 10 points (normal), score > 7 (lesion area < 1/3 MCA), score < 7 (lesion area > 1/3 MCA). Of the 37 patients, the majority of patients were women (62,2%) with hypertension being the most common comorbid. All risk factors had no significant relationship to VEGF levels ( $p$ -value>0,005). There was a significant difference between the two ASPECTS categories on serum VEGF levels ( $p$ -value=0,001), A significant correlation occurred in serum VEGF levels with ASPECTS ( $p$ -value=0,000;  $r$ -0,600). Conclusion higher VEGF levels increase cerebral infarction.

**Keywords:** acute ischemic stroke, vegf, aspects

#### Article history:

Submitted 12 Agustus 2023

Accepted 30 Desember 2024

Published 31 Desember 2024

#### **PUBLISHED BY:**

Sarana Ilmu Indonesia (salnesia)

#### **Address:**

Jl. Dr. Ratulangi No. 75A, Baju Bodoa, Maros Baru,  
Kab. Maros, Provinsi Sulawesi Selatan, Indonesia

#### **Email:**

[info@salnesia.id](mailto:info@salnesia.id), [jika@salnesia.id](mailto:jika@salnesia.id)

#### **Phone:**

+62 85255155883



### Abstrak

Stroke merupakan penyebab utama kematian dan kecacatan kedua di seluruh dunia, dimana kejadian stroke iskemik yang paling sering yaitu 85% dari semua kasus stroke. *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) termasuk glikoprotein dimer dengan efek angiogenik dan neuroprotektif. *Alberta Stroke Program Early CT Score* (ASPECTS) dapat digunakan dalam menilai luas gambaran stroke iskemik akut pada teritori arteri serebri media sebagai instrumen semikuantitatif sederhana. Metode penelitian *cross-sectional* pada pasien stroke iskemik akut dengan onset 3-14 hari. VEGF yang dinilai adalah VEGF serum dan penilaian ASPECTS untuk menentukan luas lesi. Total skor ASPECT adalah 10 poin (normal), skor > 7 (luas lesi < 1/3 MCA), skor < 7 (luas lesi > 1/3 MCA). Dari 37 pasien, mayoritas pasien adalah perempuan (62,2%) dengan hipertensi menjadi komorbid terbanyak. Semua faktor risiko tidak memiliki hubungan signifikan terhadap kadar VEGF ( $p\text{-value}>0,005$ ). Didapatkan perbedaan bermakna pada kedua kategori ASPECTS terhadap kadar VEGF serum ( $p\text{-value}=0,001$ ). Korelasi signifikan terjadi pada kadar VEGF serum dengan ASPECTS ( $p\text{-value}=0,000$ ;  $r=0,600$ ). Kesimpulan semakin tinggi kadar VEGF maka infark serebri semakin luas.

**Kata Kunci:** stroke iskemik akut, vegf, aspects

\*Penulis Korespondensi:

Faisal Fakhri, email: [faisalfakhri.md@gmail.com](mailto:faisalfakhri.md@gmail.com)



This is an open access article under the CC-BY license

### PENDAHULUAN

Stroke adalah penyebab utama kematian dan kecacatan kedua di seluruh dunia dengan 13 juta kasus baru setiap tahunnya (Lindsay *et al.*, 2019). Berdasarkan laporan nasional Riskesdas tahun 2018 prevalensi stroke di Indonesia dengan usia  $\geq 15$  tahun sebesar 10,9% atau diperkirakan sebanyak 2,1 juta orang dengan persentasi di Sulawesi Selatan sebesar 10,6% (Kemenkes, 2018). Stroke merupakan keadaan darurat medis, di seluruh dunia kejadian stroke iskemik yang paling sering yaitu 85% dari semua kasus stroke. Penatalaksanaan stroke iskemik akut berkembang dengan pesat seiring kemajuan teknologi dan penggunaan *recombinant Tissue Plasminogen Activator* (rTPA). Terdapat jendela waktu yang terbatas untuk intervensi dini untuk menyelamatkan neuron. Oleh karena itu, pengenalan dini gejala stroke dengan intervensi yang cepat dapat memberikan hasil yang baik (Philip, 2019).

Standar emas untuk penilaian stroke saat ini membutuhkan pencitraan otak dan neurovaskular selain penilaian klinis tingkat keparahan stroke menggunakan *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS). CT non kontras sangat spesifik untuk diagnosis pendarahan otak, memiliki keuntungan yaitu akuisisi yang cepat dan ketersediaan yang luas, namun memiliki sensitivitas yang rendah (20%-75%) untuk mendeteksi perubahan iskemik dini (6-8 jam), terutama pada iskemik fosa posterior (Lin dan Liebeskind, 2016). Oleh karena itu dibutuhkan suatu diagnostik biomarker untuk stroke iskemik akut di instalasi gawat darurat, sebagai tambahan untuk hasil CT scan normal, dalam mempercepat intervensi dini dalam kasus yang secara klinis meragukan.

*Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) termasuk glikoprotein dimer dengan efek angiogenik dan neuroprotektif (Prodjohardjono *et al.*, 2020). VEGF adalah salah satu biomarker yang dapat dideteksi 2-4 jam setelah onset stroke dan dapat bertahan selama 28 hari, dan berperan pada proses angiogenesis setelah kejadian

iskemik (Geiseler dan Morland, 2018). Peningkatan regulasi VEGF sebagai respons terhadap stroke terjadi terutama di penumbra. Luas infark dan penumbra tergantung kepada lokasi oklusi, semakin proksimal ukuran pembuluh darah semakin besar sehingga infark dan penumbra akan semakin luas (Tian dan Wang, 2023). Penelitian oleh Babkina menunjukkan pada stroke iskemik, peningkatan VEGFR-2 ditemukan pada fase hiper-akut dan akut, sementara peningkatan VEGF-A dan penurunan kadar VEGFR-1 pada fase subakut awal (Babkina *et al.*, 2022). Oleh karena itu, kami menilai kegunaan VEGF sebagai biomarker diagnostik potensial untuk stroke iskemik akut.

*Alberta Stroke Program Early CT Score* (ASPECTS) adalah skor CT scan topografi kuantitatif 10 titik yang digunakan pada pasien dengan stroke *Middle Cerebral Artery* (MCA). Dilakukan penilaian segmental wilayah vaskular MCA dan 1 poin dikurangi dari skor awal 10 untuk setiap wilayah yang terlibat (Pop *et al.*, 2021). Ini adalah penelitian pertama yang menilai hubungan kadar VEGF serum dengan luas infark berdasarkan ASPECTS pada pasien stroke iskemik akut.

## METODE

Penelitian ini merupakan jenis penelitian analitik observasional dengan menggunakan desain *cross-sectional* dan dilakukan di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan Rumah Sakit jejaring pendidikan yaitu Rumah Sakit UNHAS, Labuang Baji, Haji, Pelamonia dan Ibnu Sina pada bulan April 2023. Kriteria inklusi subjek termasuk pasien stroke iskemik pertama kali dengan onset 3-14 hari setelah serangan berusia 18-80 tahun dengan bukti *CT-scan* non kontras stroke *Middle Cerebral Artery* (MCA). Subjek akan dieksklusi jika pasien menjalani terapi trombolitik, konsumsi obat anti VEGF, dan penyulit berat (anemia, gangguan fungsi hati, penyakit ginjal kronis, penyakit infeksi, pneumonia berat, tumor/kanker).

Variabel termasuk karakteristik demografi, kadar VEGF dan luas lesi berdasarkan ASPECTS. Setiap subjek penelitian akan dilakukan pengambilan sampel darah vena sebanyak 5 CC dalam tabung yang diberi antikoagulan EDTA untuk pemeriksaan kadar serum VEGF-A pada unit Laboratorium Penelitian klinik RSUP Universitas Hasanuddin pada onset 3-14 hari, kemudian darah disentrifugasi dan didapatkan serum darah. Serum diukur menggunakan metode *enzyme linked immunosorbent assay* (ELISA) Elabscience® Human VEGF-A (Vascular Endothelial Cell Growth Factor A) ELISA Kit dengan satuan pg/mL, kemudian dilakukan penilaian ASPECTS berdasarkan *CT-scan* non kontras. Total skor ASPECT adalah 10 poin (normal), skor > 7 (luas lesi < 1/3 MCA), skor < 7 (luas lesi > 1/3 MCA). Analisis statistik dengan menggunakan aplikasi SPSS Statistik versi 22.0. Uji *T* independen dan uji Anova untuk membandingkan antara dua kelompok variabel. Uji korelasi Spearman digunakan untuk menilai hubungan di antara parameter. Secara statistik dikatakan signifikan bila *p-value* < 0,05. Penelitian ini telah mendapat persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin (No. Surat 221/UN4.6.4.5.31/PP36/2023; No. Protokol UH 23030194).

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan Tabel 1 mayoritas subjek penelitian adalah perempuan sebanyak 23 (62,2%) subjek. Rentang usia terbanyak 56-65 tahun yaitu 14 (37,8%) subjek. Faktor risiko yang paling banyak adalah hipertensi dengan 28 (75,7%) subjek. Diabetes mellitus sebanyak 9 (24,3%) subjek. Merokok sebanyak 8 (21,6%) subjek.

Hiperlipidemia sebanyak 6 (16,1%) subjek dan jantung sebanyak 2 (5,4%) subjek. ASPECTS > 7 paling banyak ditemukan pada 27 (73%) subjek dan ASPECTS < 7 sebanyak 10 (27,0%) subjek.

**Tabel 1. Karakteristik demografi subjek**

Variabel	Frekuensi	%
<b>Jenis Kelamin</b>		
Laki-laki	14	37,8
Perempuan	23	62,2
<b>Umur</b>		
17-25	1	2,7
26-35	2	5,4
36-45	5	13,5
46-55	8	21,6
56-65	14	37,8
>65	7	18,9
<b>Hipertensi</b>		
Ya	28	75,7
Tidak	9	24,3
<b>Diabetes Mellitus</b>		
Ya	9	24,3
Tidak	28	75,7
<b>Penyakit Jantung</b>		
Ya	2	5,4
Tidak	35	94,6
<b>Merokok</b>		
Ya	8	21,6
Tidak	29	78,4
<b>Hiperlipidemia</b>		
Ya	6	16,1
Tidak	31	83,9
<b>ASPECTS</b>		
≤ 7	10	27,0
> 7	27	73,0
<b>Total</b>	<b>37</b>	<b>100</b>

Sumber: Data primer, 2023

Tabel 2 menunjukkan bahwa rerata kadar VEGF adalah 204,84 ±149,31 pg/mL. ASPECTS dengan median 9, dimana nilai minimum 2 dan nilai maksimum 9.

**Tabel 2. Kadar VEGF dan nilai ASPECTS subjek penelitian**

Variabel	Mean ± SD	Median (min-Max)
Kadar VEGF (pg/mL)	204,84 ±149,31	197,92 (1,86-608,81)
ASPECTS		9 (2-9)

Sumber: Data primer, 2023

Berdasarkan Tabel 3 perbandingan kadar VEGF serum berdasarkan kelompok faktor risiko, dimana tidak didapatkan perbedaan yang signifikan secara statistik ( $p >$

0,005) antara kadar VEGF serum dengan kelompok faktor risiko.

**Tabel 3. Perbandingan kadar VEGF serum berdasarkan kelompok faktor risiko**

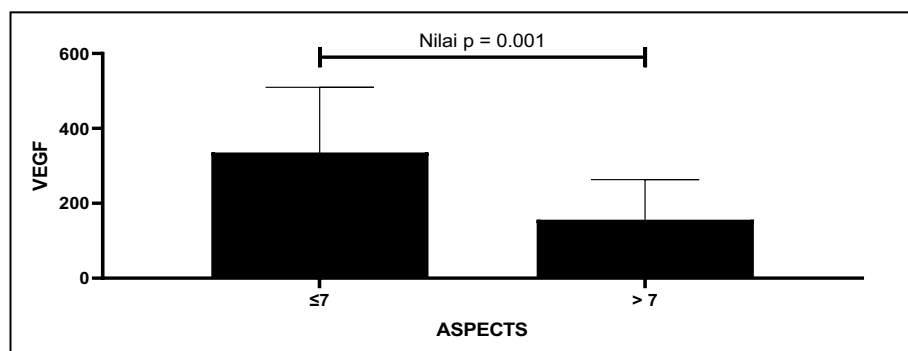
Faktor Risiko	VEGF (pg/mL)	Nilai <i>p</i>
	Median (Min-Max)	
<b>Usia</b>		
17-25 tahun	201,10 (201,10-201,10)	0,862 <sup>+</sup>
26-35 tahun	310,62 (210,08-411,16)	
36-45 tahun	157,98 (16,51-608,81)	
46-55 tahun	209,29 (2,73-512,35)	
56-65 tahun	184,04 (36,12-404,80)	
> 65 tahun	130,96 (1,86-391,28)	
<b>Jenis Kelamin</b>		
Laki-laki	208,89 (2,73-512,35)	0,886 <sup>++</sup>
Perempuan	157,98 (1,86-608,81)	
<b>Hipertensi</b>		
Ya	159,17 (1,86-608,81)	0,703 <sup>++</sup>
Tidak	201,10 (33,01-341,41)	
<b>Diabetes mellitus</b>		
Ya	226,78 (16,51-608,81)	0,243 <sup>++</sup>
Tidak	159,17 (1,86-512,35)	
<b>Penyakit jantung</b>		
Ya	376,37 (361,47-391,28)	0,095 <sup>++</sup>
Tidak	160,37 (1,86-608,81)	
<b>Hiperlipidemia</b>		
Ya	152,62 (1,86-608,81)	0,841 <sup>++</sup>
Tidak	197,92 (2,73-512,35)	
<b>Merokok</b>		
Ya	217,24 (2,73-512,35)	0,596 <sup>++</sup>
Tidak	157,98 (1,86-608,81)	

Keterangan : <sup>+</sup> Uji Anova, <sup>++</sup> Uji *t* independen, signifikan jika *p*-value < 0,05

Gambar 1 menunjukkan bahwa kelompok dengan nilai ASPECTS  $\leq 7$  memiliki rerata VEGF  $335,55 \pm 174,06$  pg/mL, sedangkan nilai  $> 7$  sebesar  $156,43 \pm 106,64$  pg/mL, dari hasil uji statistik terdapat perbedaan yang bermakna pada kadar VEGF serum terhadap kedua kategori ASPECTS tersebut ( $p=0,001$ ) dimana nilai  $p < 0,005$ .

Gambar 2 *scatter plot* memperlihatkan adanya korelasi kadar VEGF serum dengan ASPECTS, jika VEGF tinggi maka nilai ASPECTS akan rendah dan bila kadar VEGF rendah maka ASPECTS akan tinggi. Dari 37 subjek penelitian didapatkan rerata kadar VEGF serum  $204,84 \pm 149,31$  pg/mL, dengan median 197,92 pg/mL. VEGF adalah salah satu biomarker yang dapat dideteksi 2-4 jam setelah timbulnya stroke dan dapat bertahan setidaknya selama 28 hari. VEGF bertanggung jawab atas proses angiogenesis setelah terjadinya iskemia. VEGF mencapai tingkat tertinggi dalam serum pada hari ke-7 setelah stroke (Prodjohardjono et al., 2020). Studi menunjukkan kadar VEGF serum pada pengamatan onset 3 hari pertama dengan nilai median 189,60 pg/mL

dengan kadar minimum 28,90 pg/mL dan maksimum 1078,20 pg/mL. Kadar ini lebih rendah dibanding dengan yang dilaporkan oleh Slevin perbedaan ini mungkin disebabkan karena perbedaan subjek penelitian. Dalam waktu 6 dan 24 jam setelah iskemia, ekspresi VEGF diregulasi di area infark yang sedang berkembang, ekspresi VEGF meningkat tidak hanya di daerah peri-infark tetapi juga di daerah kortikal (Amalia et al., 2019).



**Gambar 1.** Perbandingan kadar VEGF serum (pg/mL) terhadap skor ASPECTS  $\leq 7$  dan skor ASPECTS  $> 7$

Analisis korelasi kadar VEGF serum dengan ASPECTS, diperoleh hasil korelasi yang signifikan dengan kekuatan korelasi sedang dan arah korelasi negatif, ( $p=0,000$ ;  $r=-0,600$ ), yang dapat dilihat pada Tabel 4.

**Tabel 1.** Korelasi VEGF dan ASPECTS

Variabel	ASPECTS	
	<i>p-value</i>	<i>r-value</i>
Kadar VEGF	0,000*	-0,600

Keterangan: Uji korelasi Spearman, signifikan jika  $p\text{-value} < 0,05$

Setelah terjadinya stroke, suplai darah ke jaringan otak berkurang dan suplai oksigen serta nutrisi ke jaringan otak tidak mencukupi, sehingga menyebabkan iskemia dan hipoksia lokal. *Hypoxia-inducible factor-1* (HIF-1) adalah faktor transkripsi utama yang mempertahankan homeostasis oksigen dalam kondisi hipoksia. Model oklusi arteri serebri media permanen (*permanent Middle Cerebral Artery Occlusion/pMCAO*) pada tikus, mRNA HIF-1 $\alpha$  mencapai puncak pada 24 jam setelah iskemia di daerah sekitar infark. Ketika hipoksia ringan dan sedang terjadi, HIF-1 mempromosikan angiogenesis dan kelangsungan hidup sel dengan meningkatkan ekspresi VEGF, tetapi bila kondisi hipoksia terus berlanjut, VEGF meningkat secara substansial dan mengarah ke gangguan *Blood Brain Barrier* (BBB) (Pan et al., 2021).

Pada penelitian ini, variabel ASPECTS dengan median 9, dimana skor yang paling rendah 2 dan skor paling tinggi 9 dengan nilai ASPECTS  $> 7$  sebesar 73%. Penelitian yang dilakukan oleh Pop pada 340 pasien stroke iskemik mendapatkan skor ASPECTS berkisar dari 1 hingga 10. Nilai median ASPECTS adalah 8. Enam puluh tiga persen pasien memiliki skor ASPECTS  $> 7$  (Pop et al., 2021).

Dari penelitian ini terdapat perbedaan signifikan kadar VEGF terhadap ASPECTS dimana rerata kadar VEGF lebih tinggi pada ASPECTS  $\leq 7$  yaitu sebesar  $335,55 \pm 174,06$  pg/mL dibandingkan dengan kadar VEGF serum pada ASPECTS  $> 7$



dimodifikasi untuk kejadian stroke. Pada penelitian ini rentang usia terbanyak adalah 46-65 tahun. *American Heart Association* menyebutkan bahwa prevalensi stroke akan meningkat setelah usia 55 tahun (Sacco *et al.*, 2013).

Keterbatasan penelitian termasuk jumlah subjek kecil, tingkat VEGF yang bersirkulasi hanya ditentukan pada satu titik waktu, perubahan dinamis yang mungkin terjadi pada VEGF serum pada berbagai tahap stroke iskemik tetap tidak diketahui.

### KESIMPULAN

Semakin tinggi kadar VEGF maka infark serebri semakin luas. Dibutuhkan penelitian yang lebih lanjut untuk melihat kadar VEGF dan luas infark terhadap perjalanan waktu dari onset stroke, serta menilai kadar biomarker lain yang berperan terhadap kejadian stroke iskemik akut.

### DAFTAR PUSTAKA

- Amalia L., Parwati I., Rizal A., Panigoro R., Gamayani U., Rasyid A., Atiik N. 2019. Hypoxia Inducible Factor (HIF) 1-A dan Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) pada Stroke Iskemik Fase Akut. *Jurnal Neuroanestesi Indonesia*, 8(3): 226–232. <https://doi.org/10.24244/jni.v8i3.218>
- Babkina AS., Yadgarov MY., Ostora IV., Zakharchenko VE., Kuzovlev An., Maxim, Golubev AM. 2022. Serum Levels of VEGF-A and Its Receptors in Patients in Different Phases of Hemorrhagic and Ischemic Strokes. *Molecular Biology*, 44(10): 4888-4901. <https://doi.org/10.3390/cimb44100332>.
- Demaerschalk BM., Silver B., Wong E., Merino JG., Tamayo A., Hachinski V. 2006. ASPECT Scoring To Estimate >1/3 Middle Cerebral Artery Territory Infarction. *Can Journal Neurol Science*, 33(2): 200–204. <https://doi.org/10.1017/s0317167100004972>
- Geiseler SJ., Morland C. 2018. The Janus Face of VEGF in Stroke. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(5): 1-20. [doi.org/10.3390/ijms19051362](https://doi.org/10.3390/ijms19051362)
- Greenberg DA., Jin K. 2013. Vascular Endothelial Growth Factors (VEGFs) and Stroke. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 70(10): 1753-1761.
- Kemendes. 2018. Laporan Nasional Riskesdas 2018. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Lindsay MP., Norrving B., Sacco RL., Brainin M., Hacke W., Martins S., Pandian J., Feigin V. 2019. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2019. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society*, 14(8): 806-817. <https://doi.org/10.1177/1747493019881353>
- Pan Z., Ma G., Kong L., Du G. 2022. Hypoxia-Inducible Factor-1: Regulatory Mechanisms and Drug Development in Stroke. *Pharmacological Research*, 170: 105742. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105742>
- Philip-Ephraim E. 2019. Emergency Management of Acute Ischaemic Stroke. *Essentials Accid Emergency Med*. doi:10.5772/intechopen.75305.
- Pop NO., Mirela D., Diaconu C., Munteanu MA., Babes E., Stoicesnu M., Popescu ML., Bugau S. 2021. The Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS): A Predictor of Mortality in Acute Ischemic Stroke. *Experimental and Therapeutic medicine*, 22(6): 1-8. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10805>
- Prodjohardjono A., Vidyanti AN., Susianti NA., Sudarmanta, Sutarni S., Setyopranoto I. 2020. Higher Level of Acute Serum VEGF and Larger Infarct Volume are More



- Frequently Associated with Post-Stroke Cognitive Impairment. *PLoS One*, 15(10): 1-16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239370>
- Puspitasari V., Wahid S., Suhadi B., Kaelan C., As'ad S., Patellongi I., Purba J., Wahjoepramono E. 2015. Serum Vascular Endothelial Growth Factor as a Predictor of Clinical Outcomes in Anterior Circulation Ischemic Stroke. *Media Journal of Indonesia*, 24(2): 109–114. <https://doi.org/10.13181/mji.v24i2.1196>
- Roy-O'Reilly M., McCullough LD. 2018. Age and Sex are Critical Factors in Ischemic Stroke Pathology. *Endocrinology*, 159(8): 3120–3131. <https://doi.org/10.1210/en.2018-00465>
- Sacco RL., Kasner S., Broderic J., Connors B., Culebras A. 2013. An Updated Definition of Stroke for the 21st Century: A Statement for Healthcare. *American Stroke Association. Stroke*, 44(7): 2064-2089. <https://doi.org/10.1161/str.0b013e318296aeca>
- Tian Y., Niu HT., Li MH., Wang YZ. 2023. Effect of VEGF on Neurological Impairment and Prognosis of Acute Cerebral Infarction Patients: A Retrospective Case-Control Study. *Medicine*, 102(6): 1-5. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000029835>