

Artikel Penelitian

EFEK MEDIATOR INFLAMASI *VASCULAR CELL ADHESION MOLECULE-1* (VCAM-1) TERHADAP SEVERITAS DAN *OUTCOME* PASIEN STROKE ISKEMIK AKUT

Christantina Pradescha Assa¹, Ashari Bahar^{1,2*}, Muhammad Akbar^{1,2}, Andi Kurnia Bintang^{1,2}, Jumraini Tammasse^{1,2},
Gita Vita Soraya^{3,4}, Wijoyo Halim⁵

¹Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

²RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar, Indonesia

³Departemen Biokimia, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

⁴Departemen Biomedik, Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

⁵Departemen Neurologi, Universitas Alkhairaat, Palu, Indonesia

Korespondensi: asharibahar@med.unhas.ac.id

Abstrak

Pendahuluan: Aterosklerosis yang merupakan penyebab utama stroke saat ini diketahui merupakan bagian dari penyakit inflamasi. Pada fase akut, inflamasi menyebabkan edema otak dan perluasan area iskemik. *Vascular cell adhesion molecule 1* (VCAM-1) memainkan peran krusial dalam mekanisme inflamasi segera setelah kerusakan serebral pada stroke dalam proses migrasi leukosit melintasi sel endotel. **Tujuan:** Studi ini bertujuan untuk membuktikan korelasi antara kadar VCAM-1 serum dengan severitas dan luaran klinis pada penderita stroke. **Metode Penelitian:** Merupakan studi *cross sectional* yang dilakukan pada bulan September-November 2023 terhadap 51 pasien stroke iskemik akut di RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar dan rumah sakit jejaring lainnya. Kadar VCAM-1 serum diperiksa menggunakan prinsip ELISA. Severitas stroke dinilai dengan *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) pada saat admisi dan luaran klinis dinilai dengan *modified Rankin Scale* (mRS) pada onset hari ke-30. **Hasil Penelitian:** Uji *Mann Whitney* menunjukkan tidak ada perbedaan kadar VCAM-1 serum pada kelompok severitas (ringan dan sedang) dan kelompok luaran klinis (baik dan buruk). Uji korelasi *Spearman* didapatkan korelasi kadar VCAM-1 serum dengan severitas ($p=0.635$, $r=-0.068$) dan luaran klinis ($p=0.459$, $r=-0.106$). **Kesimpulan:** Tidak terdapat hubungan antara kadar VCAM-1 serum dengan severitas dan luaran klinis pasien stroke iskemik akut. **Saran:** Diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai hubungan kadar VCAM-1 serum dengan severitas dan luaran klinis pada penderita stroke iskemik akut pada berbagai senter di Indonesia.

Kata Kunci: mRS, NIHSS, Stroke Iskemik Akut, VCAM-1

Abstract

Introduction: Atherosclerosis is currently recognized as part of the inflammatory disease. In the acute phase, inflammation causes brain edema and expansion of ischaemic area. *Vascular cell adhesion molecule 1* (VCAM-1) plays a crucial role in the inflammation mechanism immediately after cerebral damage in stroke, facilitating the migration of leukocytes across the endothelial cells. **Objective:** This study aimed to establish the correlation between VCAM-1 serum levels and severity and outcomes in stroke patients. **Research Methodology:** It was a cross-sectional study conducted from September to November 2023 on 51 patients with acute ischemic stroke at RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar and other affiliated hospitals. VCAM-1 serum levels were examined using the ELISA principle. Stroke severity was assessed using the *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) upon admission, and clinical outcomes were evaluated using the *modified Rankin Scale* (mRS) on the 30th day of onset. **Results:** Mann-Whitney test results showed no difference in serum VCAM-1 levels between severity groups (mild and moderate) and clinical outcome groups (good and poor). Spearman correlation test results indicated a correlation between serum VCAM-1 levels and severity ($p=0.635$, $r=-0.068$) and clinical outcomes ($p=0.459$, $r=-0.106$). **Conclusion:** There is no association between serum VCAM-1 levels and the severity and clinical outcomes of acute ischemic stroke patients. **Recommendation:** Further research is needed to explore the relationship between serum VCAM-1 levels and severity and clinical outcomes in acute ischemic stroke patients at various centers in Indonesia.

Keywords: mRS, NIHSS, VCAM-1, Acute Ischemic Stroke

Pendahuluan

Stroke merupakan masalah kesehatan global yang signifikan dan menjadi penyebab utama kematian dan kecacatan. Menurut WHO pada tahun 2021, stroke merupakan penyebab kematian kedua dan penyebab utama kecacatan secara global. Stroke mempengaruhi individu dari segala usia, tetapi beban yang lebih tinggi terjadi pada populasi lanjut usia. Setiap tahun, sekitar 15 juta orang di seluruh dunia mengalami stroke. Selain itu, terdapat sekitar 50 juta orang yang menjadi penyintas stroke dan hidup dengan tingkat kecacatan tertentu.¹

Di Indonesia, menurut data stroke dari survei Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) yang dilakukan tiap 5 tahun, terlihat bahwa prevalensi stroke mengalami kenaikan dari 1,5% pada tahun 2007 menjadi 2,2% pada tahun 2013 dan kemudian menjadi 2,8% pada tahun 2018 dengan angka kematian akibat stroke sebesar 8,3%. Hal ini menunjukkan bahwa masalah stroke semakin meningkat di Indonesia.² Menurut data BPJS Kesehatan, pada tahun 2016, biaya perawatan kesehatan stroke sebesar 1,43 triliun rupiah pada tahun 2016, kemudian naik menjadi 2,19 triliun Rupiah pada tahun 2017, dan pada tahun 2018 mencapai 2,57 triliun rupiah. Berdasarkan *Indonesian Family Life Survey* (IFLS), beban ekonomi pada rumah tangga akibat stroke mencapai 0,29 miliar Dolar Amerika pada tahun 2010. Dalam Sistem Registrasi Sampel Indonesia tahun 2014, stroke merupakan penyakit paling sering dijumpai (21,1%).³

Banyak faktor risiko ditemukan terkait dengan stroke. Aterosklerosis saat ini diketahui merupakan bagian dari penyakit inflamasi. Pada fase akut, inflamasi menyebabkan edema otak dan perluasan area iskemik. *Cell Adhesion Molecules* (CAMs) memainkan peran krusial untuk memulai mekanisme inflamasi segera setelah kerusakan serebral pada stroke. Pada awal terjadinya stroke iskemik, terjadi peningkatan permeabilitas sawar darah otak, dan sel endotel mengeluarkan beberapa CAMs, termasuk *vascular cell adhesion molecule 1* (VCAM-1), ke dalam aliran darah. CAMs ini berperan dalam proses migrasi leukosit (monosit dan limfosit) melintasi sel endotel.⁴

VCAM-1 atau *cluster diferensiasi 106* (CD106) adalah anggota superfamili imunoglobulin. Ekspresi VCAM-1 pada sel endotel diinduksi oleh sitokin-sitokin seperti TNF- α dan IL-1 yang sangat berperan dalam proses rekrutmen leukosit.⁵ Mayoritas leukosit bermigrasi melalui celah antar sel, namun dalam kondisi inflamasi tingkat tinggi, sebagian kecil leukosit juga dapat bermigrasi melalui sel endotel individu melalui migrasi transeluler. Ketika terjadi hambatan pada sinyal molekul adhesi sel endotel, leukosit berikatan dengan endotel tetapi tidak menyebabkan migrasi transendotel. Sel-sel yang berikatan dengan endotel tetapi tidak bermigrasi transendotel sering kali dilepaskan dari endotel dan terbawa oleh aliran darah.⁶

Zhang *et al.* (2020) menyebutkan bahwa peningkatan kadar plasma VCAM-1 setelah stroke iskemik berkorelasi dengan tingkat keparahan stroke, walaupun nilai prediktifnya pada penyakit serebrovaskular masih belum sepenuhnya diketahui.⁷ Beberapa hasil penelitian lain juga menyebutkan bahwa VCAM-1 bisa menjadi target potensial untuk strategi terapeutik dalam stroke iskemik.⁸ Oleh karena itu, untuk

mengetahui lebih banyak terkait masalah ini, peneliti mencoba menyelidiki hubungan antara kadar plasma VCAM-1 dengan severitas dan luaran klinis pasien stroke iskemik akut.

Metode

Penelitian ini merupakan jenis penelitian analitik observasional dengan menggunakan desain *cross-sectional*, dilakukan di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan rumah sakit jejaring pada bulan September-November 2023. Populasi penelitian adalah seluruh pasien stroke iskemik akut. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah pasien penderita stroke iskemik akut yang dirawat dalam onset 1-7 hari, usia 18-80 tahun, serangan stroke iskemik pertama, dan bersedia ikut serta dalam penelitian dengan menandatangani surat pernyataan persetujuan. Sedangkan kriteria eksklusi adalah pasien dengan penyakit ginjal kronik, gagal jantung kronik, penyakit keganasan, penyakit infeksi, penyakit hati berat, dan autoimun. Pengumpulan data demografi subyek dilakukan menggunakan formulir biodata subyek. Penilaian severitas dinilai saat admisi dengan menggunakan formulir NIHSS versi bahasa Indonesia dan penilaian luaran klinis pada onset stroke hari ke-30 menggunakan mRS versi Indonesia. Selanjutnya dilakukan klasifikasi severitas menjadi kelompok ringan (NIHSS 0-4), sedang (5-15), sedang berat (16-20), dan berat (26-42). Klasifikasi luaran klinis dibagi menjadi luaran klinis baik (mRS 0-2) dan luaran klinis buruk (mRS 3-6). Darah untuk pemeriksaan kadar VCAM-1 serum diambil di pembuluh darah vena pada lengan bawah diukur dengan metode *Enzyme-linked Immunosorbent Assays* (ELISA) dengan reagen VCAM-1 dari BT Lab.

Data yang diperoleh selanjutnya dianalisis dengan menggunakan perangkat aplikasi lunak *Graphpad PRISM 9*. Hasil analisis disajikan dalam bentuk tabel mencakup persentasi, nilai median, minimum, maksimum, korelasi, dan hasil uji beda.

Hasil

Diperoleh 51 subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Usia subyek dengan median 60 tahun (*range* 30-80 tahun). Berdasarkan jenis kelamin, perempuan (62,7%) lebih banyak dibanding laki-laki (37,3%), dimana perempuan berjumlah 32 orang dan laki-laki 19 orang. Sebagian besar subyek berada pada rentang usia 60-74 tahun sebanyak 22 subjek. Faktor risiko yang diurutkan dari yang terbanyak adalah hipertensi (72,5%), diabetes melitus (43,1%), merokok 23,5%), dislipidemia (15,7%), dan penyakit jantung (3,9%).

Tabel 1. Distribusi Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik		Jumlah (n)	Persentase (%)
Jenis Kelamin	Laki-laki	19	37.3
	Perempuan	32	62.7
Usia	25-43	5	9.8
	44-59	21	41.2
	60-74	22	43.1

	> 75	3	5.9
HT	Ya	36	70.6
	Tidak	15	29.4
DM	Ya	19	37.3
	Tidak	32	62.7
Merokok	Ya	14	27.5
	Tidak	37	72.5
Dislipidemia	Ya	6	11.8
	Tidak	45	88.2
Riwayat Sakit Jantung	Ya	2	3.9
	Tidak	49	96.1
IMT	<i>Normal</i>	17	33.3
	<i>Overweight</i>	11	21.6
	<i>Obese I</i>	20	39.2
	<i>Obese II</i>	3	5.9
TOAST	<i>Small Vessel Disease</i>	41	80.4
	<i>Large Artery Atherosclerosis</i>	9	17.6
	<i>Cardioembolism</i>	1	2.0
	<i>Other determined cause</i>	0	0.0
	<i>Undetermined cause</i>	0	0.0
Severitas (Skor NIHSS)	Ringan (0-4)	9	17.6
	Sedang (5-15)	42	82.4
	Sedang Berat (16-20)	0	0
	Berat (21-42)	0	0
Outcome (Skor mRS)	Baik (0-2)	27	52.9
	Buruk (3-6)	24	47.1
Jumlah		51	100.0

(HT: Hipertensi, DM: Diabetes Melitus, NIHSS: *National Institute of Health Stroke Scale*, mRS: *Modified Rankin Scale*, TOAST: *Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment*)

Skor NIHSS admisi diperoleh median 8 (rentang 2-14). Dengan pembagian menurut klasifikasi severitas ringan 9 subjek (17,6%) dan sedang 42 subjek (82,4%), sementara sedang-berat dan berat tidak ada pada penelitian ini. Skor mRS pada hari ke 30 didapatkan median 2 (rentang 0-4), dengan pembagian luaran klinis baik 27 subjek (52,9%) dan luaran klinis buruk 24 subjek (47,1%). Pada penelitian ini kadar VCAM-1 serum yang didapatkan pada subjek memiliki median 535,51 (*range* 368,5-1274,91) ng/ml.

Pada penelitian ini dilakukan perbandingan kadar VCAM-1 serum pada setiap kelompok severitas NIHSS saat admisi (tabel 2). Uji *Mann Whitney* digunakan dan didapatkan hasil nilai *p* 0,489 yang berarti tidak terdapat perbedaan kadar VCAM-1 serum pada setiap kelompok severitas NIHSS. Kadar VCAM-1 pada kelompok subjek dengan severitas ringan memiliki median 531,44 (*range* 407,94-590,16) ng/dl dan pada subjek dengan severitas sedang kadar VCAM-1 median 540,76 (*range* 368,5-1274,91) ng/ml.

Tabel 2. Perbandingan Kadar VCAM-1 Serum pada Severitas Ringan dan Sedang dan Perbandingan Kadar VCAM-1 Serum pada Luaran (*Outcome*) Baik dan Buruk

Karakteristik	VCAM-1 (ng/dl)			Nilai <i>p</i>	
	Med	Min	Max		
Severitas	Ringan	531,44	407,94	590,16	0,489*
	Sedang	540,76	368,5	1274,91	
<i>Outcome</i>	Baik	547,03	368,5	635,23	0,462*
	Buruk	532,99	456,79	1274,91	

*Uji *Mann Whitney*. (VCAM-1: *Vascular Cell Adhesion Molecule-1*, NIHSS: *National Institute of Health Stroke Scale*, mRS: *Modified Rankin Scale*)

Kami juga melakukan perbandingan kadar VCAM-1 serum pada kelompok luaran klinis baik dan buruk. Uji *Mann Whitney* digunakan dan didapatkan hasil nilai *p* 0,462 yang berarti tidak terdapat perbedaan kadar VCAM-1 serum pada kelompok luaran klinis baik dan buruk yang diukur dengan mRS saat onset hari ke-30. Kadar VCAM-1 pada luaran klinis baik memiliki median 547,03 (rentang 368,5 - 635,23) ng/dl dan pada luaran klinis buruk memiliki median 532,99 (456,79-1274,91) ng/ml.

Analisis menggunakan uji korelasi *Spearman* antara skor NIHSS dan mRS dengan kadar VCAM-1 serum sesuai tabel 3. Pada tabel 3, koefisien korelasi yang ditampilkan untuk NIHSS dengan nilai *r* sebesar -0,068 dan nilai *p* 0,635 (>0,05) yang berarti tidak terdapat korelasi antara kadar VCAM-1 serum dengan skor NIHSS. Korelasi skor mRS dengan kadar VCAM-1 menggunakan uji *Spearman* mendapatkan nilai *r* -0,106 dan nilai *p* 0,459 (>0,05) yang berarti tidak terdapat juga korelasi antara kadar VCAM-1 dengan mRS.

Tabel 3. Hubungan Antara Kadar VCAM-1 dengan Skor NIHSS dan mRS

	VCAM-1	
	Nilai <i>r</i>	Nilai <i>p</i>
NIHSS	-0,068	0,635*
mRS	-0,106	0,459*

*Uji *Spearman*. (VCAM-1: *Vascular Cell Adhesion Molecule-1*, NIHSS: *National Institute of Health Stroke Scale*, mRS: *Modified Rankin Scale*)

Pembahasan

Median usia subjek pada penelitian ini adalah 60 tahun, dengan terbanyak terdapat pada kelompok usia 60-74 tahun, data ini hampir serupa dengan penelitian oleh Retnoningrum *et al.* (2021) yang menemukan rerata usia subjek dengan stroke iskemik akut pada penelitiannya adalah 59±1.05 tahun.⁹

Subjek terbanyak menurut jenis kelamin adalah perempuan dibandingkan laki-laki (62,7% vs 37,3%). Hal ini seperti yang ditemukan pada penelitian de Araujo *et al.* (2022) dengan populasi yang sama, mendapati jumlah subjek perempuan (53%) lebih banyak dibandingkan laki-laki (47%).⁸ Hal ini berbeda dengan hasil penelitian Akbar *et al.* (2018) pada 395 pasien stroke di 18 RS di Indonesia yang menemukan

prevalensi stroke lebih banyak pada laki-laki dibandingkan perempuan.¹⁰ Data Riskesdas 2018 juga menyebutkan prevalensi stroke pada laki-laki sedikit lebih tinggi dibandingkan perempuan (11% vs 10,9%).² Meskipun secara umum insiden stroke lebih banyak pada laki-laki bila dibandingkan perempuan, akan tetapi risiko stroke lebih tinggi pada perempuan dibandingkan laki-laki. Beberapa faktor risiko stroke memiliki hubungan yang lebih tinggi pada perempuan dibandingkan laki-laki, dan faktor risiko spesifik pada perempuan yang tidak dimiliki oleh laki-laki seharusnya dapat dipertimbangkan. Insidensi meningkat terutama pada pasca menopause. Selain itu, penggunaan kontrasepsi oral pada perempuan meningkatkan angka kejadian stroke.

Faktor risiko yang diurutkan dari yang terbanyak ditemukan pada subjek ini adalah hipertensi (72,5%), diabetes melitus (43,1%), merokok 23,5%), dislipidemia (15,7%), dan penyakit jantung (3,9%). Hal ini sejalan dengan penelitian oleh Akbar *et al.* (2018) yang juga menemukan bahwa hipertensi merupakan faktor risiko stroke paling banyak, mencapai 92,2%. Faktor risiko stroke lain yang ditemukan antara lain dislipidemia (52,7%), diabetes melitus (45,6%), penyakit jantung (41,5%), merokok (40%), dan obesitas (7,1%). Perbedaan frekuensi faktor risiko lain dapat disebabkan oleh perbedaan populasi penelitian dan pergeseran waktu.¹⁰

Pada penelitian ini didapatkan kadar VCAM-1 serum dengan median 535,5 (rentang 368,5-1274,91) ng/ml. Kadar VCAM-1 serum penelitian ini hampir serupa dengan hasil penelitian Matusik *et al.* (2009) yang mendapati kadar VCAM-1 serum sebesar $604,8 \pm 247,2$ ng/ml pada subjek penelitiannya dengan populasi yang sama yaitu stroke iskemik akut.¹¹ Dari penelitian-penelitian yang dilakukan sebelumnya, baik di luar negeri maupun dalam negeri, didapatkan kadar VCAM-1 serum yang sangat bervariasi dengan *range* yang jauh berbeda pada tiap penelitian dengan subjek pasien stroke iskemik akut. Penelitian Retnoningrum *et al.* (2021) di Semarang menyebutkan kadar VCAM-1 serum pada pasien stroke iskemik akut sebesar $224,93 \pm 13,41$ ng/ml.⁸ Nilai yang sangat berbeda ditemukan pada penelitian Dahshan *et al.* (2019) di Mesir, yang menemukan kadar VCAM-1 serum sebesar $32,05 \pm 9,38$ pada luaran klinis baik dan $31,73 \pm 7,17$ pada luaran klinis buruk.¹² Nilai yang lebih tinggi ditemukan pada penelitian Peycheva *et al.* (2022), yang menemukan kadar VCAM-1 serum pada pasien stroke iskemik akut $1547,50 (\pm 1326,25)$ ng/ml.¹³ Penelitian lain telah mencoba meneliti kadar VCAM-1 pada pasien sehat. Penelitian Chang *et al.* (2005) pada 369 subjek sehat di Cina menemukan kadar rerata VCAM-1 serum 568 ± 143 ng/ml pada perempuan dan 550 ± 143 ng/ml pada laki-laki (tidak ada perbedaan signifikan antar gender).¹⁴ Hal ini menunjukkan sampai saat ini belum ada ketetapan mengenai kadar VCAM-1 serum pada orang sehat dan pasien stroke iskemik akut.

Pada penelitian kami ini tidak ditemukan perbedaan bermakna kadar VCAM-1 serum pada severitas dan *outcome* yang berbeda. Hasil penelitian ini menyerupai dengan beberapa penelitian lainnya, yaitu Supanc *et al.* (2011), Blum *et al.* (2011), Matusik *et al.* (2009), Wang *et al.* (2006), dan Dahshan *et al.*

(2019).^{11,12,15,16,17} Walaupun begitu, terdapat penelitian lain juga yang menemukan hasil yang berbeda. Seperti penelitian Richard *et al.* (2015), yang mengukur kadar VCAM-1 serum secara serial pada beberapa titik waktu (0-6 jam, 6-36 jam, 2-3 hari, 5-7 hari, dan 2-3 minggu). Perbandingan kadar VCAM-1 serum pada pengambilan sampel darah 2-3 minggu didapatkan pada kelompok luaran klinis baik (mRS 0-2) sebesar 669 ± 197 ng/mL dan pada luaran klinis buruk (mRS 3-6) sebesar 886 ± 284 ng/ml dengan nilai p 0,003 dengan kesimpulan, kadar VCAM-1 serum pada onset stroke iskemik akut 2-3 minggu ditemukan sebagai prediktor independen luaran klinis pada populasi pasien stroke iskemik akut.⁴

Dari hasil penelitian ini tidak ditemukan hubungan yang signifikan antara kadar VCAM-1 serum pada derajat klinis (*severitas*) ringan dan sedang dan luaran klinis baik dan buruk. Hasil dari penelitian-penelitian terbaru menunjukkan bahwa peran inflamasi dalam terjadinya dan perkembangan kerusakan otak iskemik sangat penting.¹⁵ *Cell Adhesion Molecules* (CAMs) memainkan peran krusial untuk memulai mekanisme inflamasi segera setelah kerusakan serebral pada stroke. CAMs utama yang diekspresikan oleh endotel teraktivasi adalah *E-selectin*, *Intercellular Adhesion Molecule-1* (ICAM-1) dan *Vascular Cell Adhesion Molecule-1* (VCAM-1). Mereka bertanggung jawab atas adhesi dan migrasi monosit dan limfosit. CAMs mana yang lebih berperan sesaat setelah stroke iskemik akut masih harus banyak diteliti. Hasil penelitian Wang *et al.* (2006) menunjukkan bahwa hanya kadar ICAM-1 serum yang berkaitan secara signifikan dengan kemungkinan adanya penurunan fungsi saraf pada stroke iskemik.¹⁷ Blum *et al.* (2011) menemukan bahwa perubahan kadar *E-selectin* yang bermakna pada kelompok pasien TIA (nilai p 0,046), sementara perubahan kadar ICAM-1 dan VCAM-1 tidak berhubungan dengan fase stroke iskemik akut.¹⁶ Tinjauan literatur menunjukkan masing-masing CAM memiliki peran tersendiri yang masih saling berhubungan erat pada proses rekrutmen leukosit. Seperti *selectin* yang disebutkan berperan dalam mediasi *rolling* leukosit pada endotel kapiler dan golongan *Immunoglobulin gene superfamily* (seperti VCAM-1 dan ICAM-1) berperan pada proses adhesi leukosit ke sel endotel serta aktivasi leukosit dimediasi oleh reseptor.⁵

Belum adanya waktu pengambilan sampel yang direkomendasikan juga menjadi hal-hal yang perlu dipertimbangkan berikutnya. Pada penelitian Richard *et al.* (2015), pengambilan sampel darah dilakukan pada beberapa periode waktu, 0-6 jam, 6-36 jam, 2-3 hari, 5-7 hari, dan 2-3 minggu. Hasil penelitian menemukan selama 6 jam pertama setelah timbulnya stroke, *E-selectin* ditemukan sebagai prediktor independen dari hasil pada mRS 3 bulan (*odds ratio* (OR) = 24; interval kepercayaan 95% (95% CI), 2–354; p =0,022), sedangkan VCAM-1 ditemukan bermakna dengan kadar >820ng/ml sebagai prediktor independen pada pengambilan sampel darah 2-3 minggu setelah onset (OR = 8; 95% CI, 2–37; p = 0,01).⁴ Sedangkan Matusik *et al.*, (2009) menemukan kadar VCAM-1 serum yang semakin tinggi hingga hari ke-14 pada stroke iskemik akut yang hasilnya berbeda dengan penelitian Richard *et al.* (2015) yang menemukan tidak ada pola kenaikan kadar VCAM-1 serum yang khas.^{4,11}

Banyak faktor yang mempengaruhi *outcome* setelah stroke iskemik. Sebagian besar merupakan variabel klinis yang berhubungan dengan penyakit seperti tingkat keparahan (severitas), faktor risiko kardiovaskular (hipertensi, gagal jantung), variabel demografis (umur), dan luas lesi. Faktor-faktor ini tentunya tidak hanya dipengaruhi oleh CAM saja. Salah satu mekanisme yang sangat berperan sesaat setelah stroke adalah eksitotoksitas. Eksitotoksitas terjadi akibat kekurangannya suplai darah ke otak. Ketika aliran darah terhenti, sel-sel otak dapat mengalami kekurangan oksigen dan nutrisi, menyebabkan pelepasan neurotransmitter eksitatorik, terutama glutamat. Eksitotoksitas merujuk pada kondisi di mana rangsangan berlebihan oleh neurotransmitter eksitatorik dapat merusak sel-sel otak. Peningkatan kadar glutamat di luar sel setelah serangan iskemik akan merangsang reseptor NMDA, yang pada akhirnya menyebabkan peningkatan masuknya ion kalsium ke dalam sel. Ion kalsium ini memainkan peran penting dalam proses eksitotoksik yang dapat merusak sel-sel otak lebih lanjut setelah serangan iskemik, dan dapat memengaruhi prognosis dan keparahan stroke.¹⁸

Luas volume infark juga berkontribusi pada severitas. Mekanisme kematian sel setelah stroke dapat terjadi secara nekrosis maupun apoptosis. Di inti iskemik, terjadi kegagalan dalam pompa dan regulasi konsentrasi ion Na⁺ dan K⁺ di dalam dan di luar sel, sehingga Na⁺ lebih banyak terakumulasi di dalam sel yang pada akhirnya menyebabkan pembengkakan sel. Jika situasi ini terus berlanjut, membran sel akan pecah dan melepaskan semua konten sel ke ruang ekstraseluler, yang pada akhirnya menyebabkan degradasi inti. Degradasi inti dan pelepasan komponen sel ke ruang ekstraseluler menginduksi respons inflamasi di sekitar sel yang telah mati. Produksi reaktif oksigen yang berlebihan dan peningkatan kalsium menyebabkan pembengkakan pada mitokondria, yang pada gilirannya mengakibatkan kematian sel neuron, yaitu nekrosis. Nekrosis terjadi di inti iskemik (di mana sel neuron telah mati), sehingga intervensi tidak lagi mungkin dilakukan. Wilayah di sekitar inti infark merupakan zona iskemik yang disebut penumbra, di mana kematian sel terjadi dengan kecepatan yang lebih lambat melalui mekanisme apoptosis. Daerah ini menjadi fokus terapi dalam penanganan stroke untuk mengurangi volume kerusakan dan keparahan serangan stroke.¹⁸

Eksresi VCAM-1 sendiri setelah stroke dipengaruhi banyak mediator lainnya yang saling berhubungan seperti, sitokin yang diproduksi di jaringan, kadar ROS yang tinggi, ox-LDL, *shear stress*, glukosa tinggi, dan lain-lain. Selain itu kerja VCAM-1 untuk rekrutmen leukosit juga saling berkaitan erat dengan CAM lainnya, seperti *E-selectin*, ICAM-1, dan integrin. Hal ini menunjukkan bahwa severitas dan luaran klinis pada stroke iskemik dipengaruhi oleh multifaktorial.

Kesimpulan dan Saran

Pada penelitian ini ditemukan bahwa tidak terdapat perbedaan antara kadar VCAM-1 serum pada setiap kelompok severitas dan luaran klinis. Dari hasil uji korelasi diketahui bahwa tidak terdapat hubungan antara kadar VCAM-1 serum dengan severitas dan *outcome* pada pasien stroke iskemik akut.

Saran untuk penelitian selanjutnya yaitu diperlukan penelitian yang dapat mewakili semua kelompok severitas mulai dari ringan, sedang, sedang-berat dan severitas berat. Perlu juga dilakukan penelitian lebih lanjut dengan marker lain yang berinteraksi kuat dengan VCAM-1 dan juga berperan dalam stroke iskemik akut. Selain itu, perlu juga dilakukan penilaian kadar VCAM-1 serum secara serial untuk menilai dinamika perubahan kadar VCAM-1 serum pada stroke iskemik akut.

Daftar Pustaka

1. Sacco RL, et al. An Updated Definition of Stroke for the 21st Century: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44(7):2064–2089. Available from: <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e318296aeca>.
2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Laporan Nasional RISKESDAS 2018. Jakarta: Lembaga Penerbit Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan; 2019.
3. Venketasubramanian N, Yudiarto FL, Tugasworo D. Stroke Burden and Stroke Services in Indonesia. *Cerebrovascular Diseases Extra*. 2022;12(1):53–57. Available from: <https://doi.org/10.1159/000524161>.
4. Richard S, et al. E-selectin and vascular cell adhesion molecule-1 as biomarkers of 3-month outcome in cerebrovascular diseases. *Journal of Inflammation*. 2015;12(1):61. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12950-015-0106-z>
5. Cengiz N, Erdogan E, Özbek H, Tuncer M. Adhesion Molecules in Cerebral Ischemia and Atherosclerosis. *Electronic Journal of General Medicine*. 2009;6(4):249–256. Available from: <https://doi.org/10.29333/ejgm/82678>
6. Troncoso MF, et al. VCAM-1 as a predictor biomarker in cardiovascular disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2021;1867(9):166170. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2021.166170>
7. Zhang X, et al. KLF4 alleviates cerebral vascular injury by ameliorating vascular endothelial inflammation and regulating tight junction protein expression following ischemic stroke. *Journal of Neuroinflammation*. 2020;17(1):107. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01780-x>
8. de Araújo MCM, et al. Baseline severity and soluble vascular cell adhesion molecule 1 (sVCAM-1) as biomarker predictors of short-term mortality in acute ischemic stroke. Preprint. In Review. 2022. Available from: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1654744/v1>
9. Retnoningrum D, et al. The correlation between C-Reactive Protein, Vascular Cell Adhesion Molecule-1, and S100b with Alberta stroke program early CT Score in non-hemorrhagic stroke patients. *Bali Medical Journal*. 2021;10(1):377–381. Available from: <https://doi.org/10.15562/bmj.v10i1.2192>
10. Akbar M, Misbach J, Susatia F, Rasyid A, Yasmar Alfa A, Syamsudin T. Clinical features of transient ischemic attack or ischemic stroke patients at high recurrence risk in Indonesia. *Neurology Asia*. 2018;23:107–113.
11. Matusik E, et al. Cell adhesion molecular markers in ischaemic stroke patients: correlation with clinical outcome and comparison with primary autoimmune disease. *Arch Med Sci*. 2009. Available from: [Preprint]
12. Dahshan A, et al. Evaluation of inflammatory markers and mean platelet volume as short-term outcome indicators in young adults with ischemic stroke. *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*. 2019;55(1):76. Available from: <https://doi.org/10.1186/s41983-019-0123-6>
13. Peycheva M, Deneva T, Harizanova Z, Zlatareva D. The role of cell adhesion molecules (ICAM-1 and VCAM-1) in acute ischemic stroke. *Čes Slov Neurol Neurochir*. 2022 Apr 30;85/118(2). Available from: <https://www.csnn.eu/en/journals/czech-and-slovak-neurology-and-neurosurgery/2022-2-7/the-role-of-cell-adhesion-molecules-icam-1-and-vcam-1-in-acute-ischemic-stroke-130775>

14. Chang P-Y, et al. Microplate ELISAs for Soluble VCAM-1 and ICAM-. *Annals of Clinical & Laboratory Science*. 2005;35.
15. Supanc V, et al. Role of cell adhesion molecules in acute ischemic stroke. *Annals of Saudi Medicine*. 2011;31(4):365–370. Available from: <https://doi.org/10.4103/0256-4947.83217>
16. Blum. Inflammatory Response in the First 48 Hours of Acute Ischemic Stroke. *Journal of Neurology Research*. 2011. Available from: <https://doi.org/10.4021/jnr101e>.
17. Wang JYJ, et al. Association of Soluble Intercellular Adhesion Molecule 1 with Neurological Deterioration of Ischemic Stroke: The Chongqing Stroke Study. *Cerebrovascular Diseases*. 2006;21(1–2):67. Available from: <https://doi.org/10.1159/000090005>
18. Adnyana IMO. STROKE ISKEMIK dari Patofisiologi Sampai Kematian Sel (Nekrosis Dan Apoptosis) dan Astrosit Sebagai Target Neuroprotektor. 1 ed. PT. Intisari Sains Medis. 2020. ISBN 978-602-52786-6-2.