

***Glial Fibrillary Acidic Protein* sebagai Penanda Prognostik pada Stroke Iskemik Akut**

Lisda Amalia

Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran–RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung

Received: January 14, 2022; Accepted: September 12, 2023; Publish: October 23, 2023

Correspondence: dr.lisda@gmail.com

Abstrak

Stroke merupakan kegawatdaruratan neurologi yang timbul mendadak dan merupakan penyebab kematian nomor tiga terbanyak di negara dunia setelah penyakit jantung dan kanker. Stroke iskemik merupakan penyebab paling banyak yaitu 87% dari keseluruhan kasus stroke. Penanda biologik dibutuhkan untuk dapat menggambarkan kerusakan sel saraf otak sehingga dapat membantu klinisi untuk menegakkan diagnosis stroke iskemik. Salah satu penanda tersebut yaitu *Glial Fibrillary Acidic Protein* (GFAP) serum yang diekspresikan oleh sel glia otak yaitu astrosit. Astrosit merupakan sel glia yang terbanyak dalam sistem saraf pusat (SSP) yang berperan penting untuk menjaga fungsi fisiologis dan menjaga homeostasis otak. Astrosit adalah sel yang paling awal dan paling responsif bereaksi bila terjadi iskemia otak. Pada saat terjadi iskemia otak akan terjadi hipertrofi sel astrosit yang disebut sebagai proses astrogliosis sehingga GFAP diproduksi dan diekskresikan ke dalam aliran darah. Peningkatan kadar GFAP serum dengan sensitifitas 91% dan spesifisitas 97% menandakan reaktivitas sel astrosit dengan *threshold cut off* 0,29 ng/mL dan ditandai dengan memberatnya derajat defisit neurologis serta memperburuk luaran klinis pada pasien stroke iskemik akut.

Kata kunci: Derajat defisit stroke, *Glial Fibrillary Acidic Protein* (GFAP), luaran klinis, prognosis, stroke iskemik akut

J. neuroanestesi Indones 2023; 12(3): 197–203

Glial Fibrillary Acidic Protein As Prognostic Marker In Acute Ischemic Stroke

Abstract

Stroke is a neurological emergency that occurs suddenly and is the third leading cause of death in the world after heart disease and cancer. Ischemic stroke is the most common cause, namely 87% of all stroke cases. Biological markers are needed to describe the damage to brain nerve cells so that they can help clinicians to make a diagnosis of ischemic stroke. One of these markers is serum Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) which is expressed by brain glial cells, namely astrocytes. Astrocytes are the most abundant glial cells in the Central Nervous System (CNS) which play an important role in maintaining physiological functions and maintaining brain homeostasis. Astrocytes are the earliest and most responsive cells to react when brain ischemia occurs. At the time of brain ischemia there will be hypertrophy of astrocyte cells which is referred to as astrogliosis process so that GFAP is produced and excreted into the bloodstream. Increasing GFAP levels with a sensitivity of 91% and a specificity of 97% indicates astrocyte cell reactivity with a threshold cut off of 0.29 ng/mL and is characterized by a worsening of the degree of neurological deficit and worsening of clinical outcomes in acute ischemic stroke patients.

Key words: Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP), stroke severity, outcome, prognosis, acute ischemic stroke

J. neuroanestesi Indones 2023; 12(3): 197–203

I. Pendahuluan

Stroke merupakan penyakit yang mengancam jiwa dan menurut *Center for Disease Control* (CDC) merupakan penyebab kematian nomor tiga di dunia setelah penyakit jantung koroner dan kanker, dan bila penderita stroke bertahan hidup maka akan mengalami kecacatan jangka panjang. Penderita stroke dan *Transient Ischemic Attack* (TIA) terdapat lebih dari 50 juta orang di seluruh dunia. Hampir 5 juta orang meninggal dunia akibat stroke setiap tahunnya, dan 1 dari 5 penderita stroke yang bertahan hidup akan mengalami stroke ulang dalam 5 tahun kemudian.¹ Angka kejadian stroke di Indonesia meningkat dari 8,3/1000 orang penduduk pada tahun 2007 menjadi 12,1/1000 orang penduduk pada tahun 2013.²

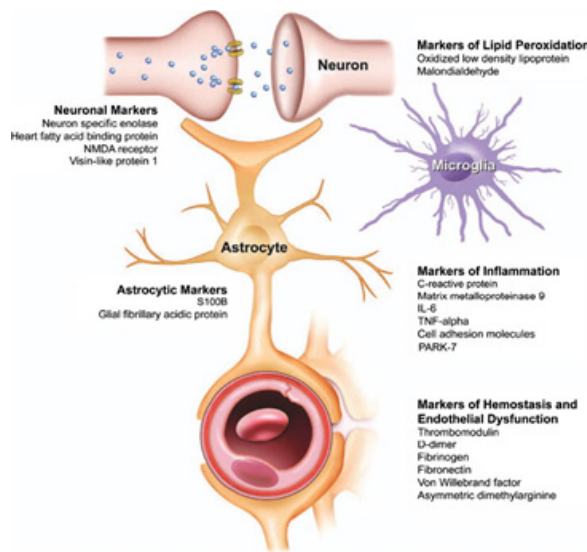
Aliran darah yang terganggu pada stroke iskemik akan menyebabkan asupan oksigen ke otak berkurang dan otak akan mengalami iskemia. Salah satu penanda biologik yang dapat digunakan untuk menegakkan diagnosis dan prognosis pada stroke iskemik adalah kadar *Glial Fibrillary Acidic Protein* (GFAP).³⁻⁵ *Glial Fibrillary Acidic Protein* merupakan protein yang hanya ditemukan pada astrosit matur sistem saraf pusat. Astrosit mengalami hipertrofi dan akan berproliferasi beberapa jam setelah iskemia otak yang disebut sebagai astrogliosis.^{7,8} Astrogliosis berperan dalam proses regenerasi iskemia otak, yaitu dengan mekanisme peningkatan kadar faktor neurotopik, seperti *glial cell derived neurotrophic factors* (GDNF) yang dapat mengurangi kematian sel otak saat terjadi iskemia⁹, tetapi apabila terjadi proses astrogliosis berkepanjangan pada penderita iskemia otak maka akan dapat meningkatkan kematian neuron dan memperberat degenerasi jaringan otak.^{6,10} Astrogliosis ini ditandai dengan peningkatan kadar GFAP yang cepat dan tinggi, karena GFAP disekresi oleh sel astrosit yang mengalami kerusakan. Astrosit adalah sel-sel penyusun sawar darah otak, sehingga apabila terjadi kerusakan sawar darah otak akan menyebabkan GFAP lebih mudah beredar masuk dalam aliran darah, sehingga *Glial Fibrillary Acidic Protein* dapat ditemukan dalam LCS, serum dan plasma.^{2,3,11} Pemeriksaan

kadar GFAP serum dapat digunakan untuk menegakkan diagnosis stroke iskemik setelah 12 jam awitan karena pada stroke iskemik integritas struktur sel-sel otak dan sawar darah otak dapat bertahan lebih lama, sehingga kematian sel akibat nekrotik dan lisis baru terjadi 12 jam setelah oklusi pembuluh darah. Pada stroke iskemik terjadi gangguan permeabilitas sawar darah otak yang menyebabkan terjadinya edema otak yang berlangsung sampai 5 hari setelah awitan sehingga kadar GFAP masih dapat terdeteksi sampai hari ke lima.^{2,4} Kadar GFAP plasma mendapatkan hasil nilai cut off 0,29 ng/mL pada pasien stroke iskemik, dengan nilai sensitivitas 84,2% dan spesifisitas 96,3%.⁵ Kadar GFAP serum yang tinggi memiliki korelasi positif dengan luas infark dan derajat defisit neurologis yang diukur berdasarkan skor NIHSS, yang mana semakin besar luas infark dan semakin tinggi skor NIHSS maka kadar GFAP akan semakin tinggi yang akan mengakibatkan luaran klinis menjadi buruk.^{2,4}

II. Penanda Biologik Penyakit Stroke

Penanda biologik penyakit stroke dapat digunakan untuk diagnosis, monitor, dan prognosis. Penanda biologik harus bersifat spesifik untuk otak, dapat dideteksi dalam darah pasien stroke akut, timbul dini dalam beberapa jam setelah serangan stroke, kadar puncak di dalam darah dalam fase akut mencerminkan luasnya kerusakan otak, dapat membedakan antara stroke perdarahan dan iskemik sebagai penanda biologik karena adanya perbedaan patofisiologi kedua jenis stroke ini, luas dan batas daerah lesi dan penumbra yang dikonfirmasi dengan CT perfusi, serta dapat mengetahui luaran stroke. Penanda biologik pada penyakit stroke yang dapat terdeteksi dengan cepat dalam darah saat fase akut sangat penting untuk penegakan diagnosis yang cepat dan akurat sehingga waktu untuk penanganan stroke dapat lebih cepat.^{2,12,13} Penanda biologik pada penyakit stroke mempunyai peranan potensial untuk membantu menegakkan diagnosis stroke, terutama pada beberapa kasus stroke dengan hasil neuroimaging menggambarkan keadaan normal atau ekuivokal.¹²

Penanda biologik pada stroke iskemik (dapat



Gambar 1. Penanda Biologik Penyakit Stroke¹

dilihat pada Gambar 1) yang dapat menentukan kerusakan otak pada awal terjadinya iskemik otak yaitu IL-10, IL-6, TNF α , *intercellular adhesion molecule-1*, *vascular cell adhesion molecule-1*, dan *soluble* CD40 ligand sebagai penanda inflamasi; glutamat (Glu) dan aspartat sebagai penanda terjadinya proses eksotoksitas pada stroke; *neuron-specific enolase* (NSE) sebagai penanda kerusakan neuron; protein S100B dan *glial fibrillary acidic protein* (GFAP) sebagai penanda kerusakan sel glia;

serta matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) dan cellular fibronectin sebagai penanda kerusakan sawar darah otak.¹⁴ Penanda biologik iskemik otak yang banyak digunakan dapat dilihat pada Tabel 1. *Glial Fibrillary Acidic Protein* (GFAP) merupakan penanda yang dapat digunakan untuk membantu menegakkan diagnosis stroke iskemik dan stroke perdarahan, serta dapat digunakan untuk prognosis stroke.^{6,16}

III. *Glial Fibrillary Acidic Protein*

Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) merupakan protein sitoskeletal, filamen utama pada astrosit matur di susunan saraf pusat (SSP), dengan panjang filamen 8-9 nm. Gen protein GFAP terletak pada lengan panjang kromosom 17q21. Pada astrosit normal, GFAP diekspresikan sebagai protein monomer non solubel yang terdiri dari 432 asam amino dengan berat molekul 49,8–53 kiloDalton (kDa). GFAP diproduksi hanya oleh astrosit, sehingga protein ini spesifik dijumpai di otak.¹⁷ Beberapa penelitian yang menjelaskan adanya peningkatan GFAP pada pasien stroke terdapat dalam tabel 2. *Glial Fibrillary Acidic Protein* (GFAP) merupakan salah satu dari *protein intermediate filament*. Ada 5 tipe *intermediate filament* (IF) yaitu:

- Tipe 1 dan 2 : Acidic dan Basic Keratins.

Tabel 1. Perbandingan Penanda Biologik pada Stroke Iskemik

Penanda biologik	Peningkatan setelah awitan stroke	Kadar	Makna
GFAP	12 Jam	5 hari	Diagnosis dini, predileksi luas lesi, defisit neurologis, membedakan stroke iskemik dan hemoragik, prognosis, luaran stroke
NSE	2 jam	7-18 jam	Diagnosis dini, predileksi luas lesi, defisit neurologis, luaran stroke
S100B	24 jam	55-56 jam	Predileksi luas lesi, defisit neurologis, luaran stroke
MMP-9	1-24 jam	7 hari	Diagnosis dini
H-FABP		12 jam	Diagnosis dini
PARK7	3 jam	5 hari	Diagnosis dini
NDKA	3 jam	5 hari	Diagnosis dini

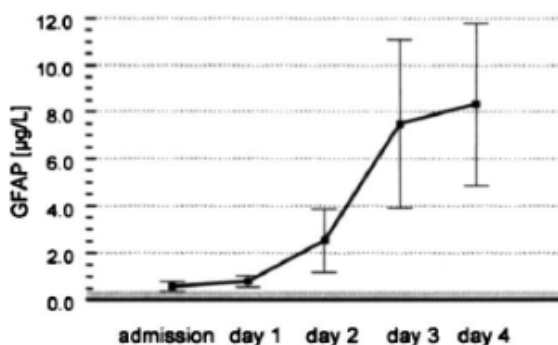
Dikutip dari: Torzewski¹⁵

Keterangan: GFAP: *Glial Fibrillary Acidic Protein*; H-FABP: *Heart-Fatty Acid Binding Protein*; NDKA: *Nucleoside Diphosphate Kinase A*; NSE: *Neuron Specific Enolase*; MMP-9: *Matrix Metallo Proteinase-9*; PARK7: *Parkinson disease (autosomal recessive, early onset)*⁷

- Tipe 3 terdiri dari: GFAP ditemukan pada Astrosit; desmin, merupakan komponen struktur sarkomer pada sel otot; peripherin, ditemukan pada neuron perifer; vimentin, terdapat pada hampir semua protein *intermediate filament*, seperti astrosit, fibroblas, leukosit, sel-sel endotel pembuluh darah; tipe 4 adalah Nestin, α -internexin, Synemin, syncoilin, dan neurofilaments.
- Tipe 5 adalah : Nuclear Lamins 18

IV. Kadar *Glial Fibrillary Acidic Protein* sebagai Penanda Prognostik Stroke

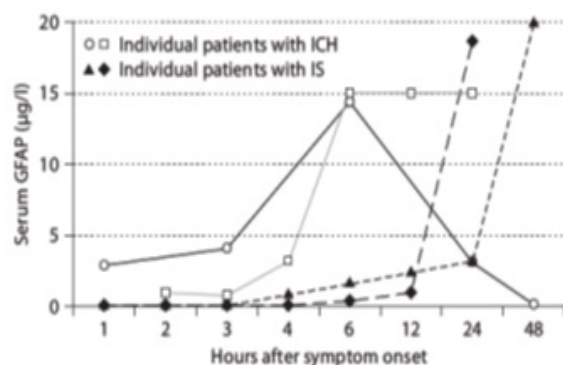
Sejumlah penelitian menyebutkan bahwa kadar GFAP dapat digunakan sebagai penanda biologik untuk membantu menegakkan diagnosis dan prognosis stroke iskemik. Kadar *Glial Fibrillary Acidic Protein* dapat ditemukan pada LCS, serum dan plasma. Nilai rerata kadar GFAP dalam serum pasien stroke iskemik meningkat dalam 8 jam setelah awitan stroke, dan mencapai kadar maksimal antara hari ke 2 dan ke 4 (Gambar 2).¹³ Nilai median kadar GFAP serum pada penderita



Gambar 2. Kadar GFAP Serum pada Penderita Stroke Iskemik.¹³

stroke iskemik dengan awitan kurang dari 24 jam berada di bawah nilai deteksi (0,0018 ng/mL), dan setelah 48 jam kadar GFAP akan meningkat dan mencapai kadar puncak (dapat dilihat pada Gambar 3). Pada penderita stroke perdarahan nilai median kadar GFAP serum akan meningkat setelah 2 jam awitan, mencapai puncak dalam 6 jam, dan kemudian akan mulai menurun dalam 24 jam.¹¹ Kadar GFAP dapat terdeteksi di serum dalam beberapa jam setelah awitan stroke perdarahan, tetapi pada stroke iskemik

kadar GFAP terdeteksi di dalam serum dalam waktu yang lebih lama. Pada stroke perdarahan terjadi kerusakan mendadak pada sawar darah otak disertai kerusakan otak yang lebih awal, sedangkan pada stroke iskemik integritas struktur sel-sel otak dan sawar otak dapat bertahan lebih lama sehingga kematian sel otak akibat nekrotik dan lisis baru muncul 6–12 jam setelah sumbatan pada pembuluh darah. Kadar GFAP pada stroke iskemik mencapai puncak setelah 48–72 jam setelah awitan. Pada stroke perdarahan, kadar GFAP serum mulai terdeteksi setelah 3 jam setelah awitan stroke dan mencapai kadar tertinggi pada 6–12 jam setelah awitan, sehingga kadar GFAP dapat digunakan sebagai penanda diagnostik yang sangat cepat pada pasien stroke perdarahan.¹¹ Pasien dengan stroke iskemik didapatkan nilai rerata kadar GFAP mulai



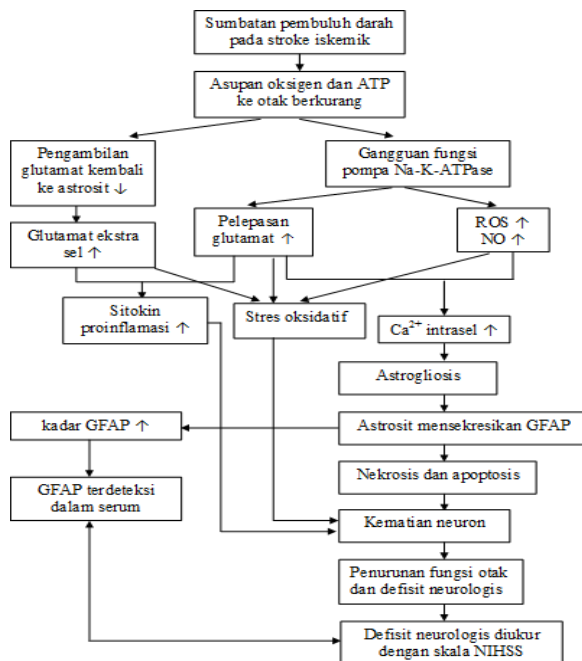
Gambar 3. Perbandingan Kadar GFAP Serum antara Penderita Stroke Perdarahan dan Stroke Iskemik¹¹

Keterangan: ICH: *Intra Cerebral Hemorrhage*; IS: *Ischemic Stroke*.

meningkat sejak 6 jam setelah awitan stroke dan mencapai nilai puncak pada 48 jam setelah awitan.² Kadar GFAP berkorelasi kuat dengan beratnya defisit neurologis yang diukur dengan skor NIHSS dan volume infark, sehingga kadar GFAP dapat pula digunakan sebagai penanda prognosis pada pasien stroke iskemik (Gambar 4). Kadar GFAP juga berkaitan dengan luaran pasien stroke iskemik setelah 3 bulan serangan stroke.⁴

V. Keadaan yang dapat Mempengaruhi Kadar GFAP

Peningkatan kadar GFAP pada serum atau LCS



Gambar 4. Patofisiologi Peningkatan GFAP pada Stroke Iskemik

Keterangan: ATP: Adenosine Triphosphate; NO: Nitric Oxide; GFAP: Glial Fibrillary Acidic Protein; ROS: Reactive Oxygen Species; NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale

dapat terjadi karena kerusakan sel astrosit akibat kondisi patologis seperti trauma kepala dan glioblastoma. Penelitian mengenai kadar GFAP

pada trauma kepala telah banyak dilakukan. Peningkatan kadar GFAP juga dapat ditemukan pada pasien selain stroke seperti dijelaskan dalam tabel 3. Kadar GFAP dalam serum akan mencapai kadar puncak dalam 1 hari setelah cedera kepala berat dan masih dapat terdeteksi 3 hari sesudah trauma.¹⁹ Peningkatan kadar GFAP serum pada hari kedua merupakan suatu prediktor mortalitas yang kuat pada kasus trauma kepala dengan spesifisitas 100% dan sensitivitas 50–60%. Peningkatan kadar GFAP berhubungan dengan kerusakan struktur neuron atau fungsi sawar darah otak akibat trauma kepala.¹⁹

Peningkatan kadar GFAP dapat ditemukan pada penderita glioblastoma multiforme. Glioblastoma multiforme merupakan tumor ganas yang ditemukan pada sel glia. Astrosit merupakan penyusun sel glia yang paling banyak (80%) dan *Glial Fibrillary Acidic Protein* (GFAP) disekresikan oleh sel astrosit. Hal tersebut menyebabkan pada penderita glioblastoma multiforme akan ditemukan peningkatan kadar GFAP yang mendapatkan hasil *cut off* kadar GFAP serum pada pasien glioblastoma multiforme sebesar >0,05 ng/mL, sensitivitas 76%, dan spesifisitas 100%.²⁰

Tabel 3. Penelitian GFAP pada Kasus selain Stroke^{6,7,11,16,19}

Penulis	Judul penelitian	Kasus
Oppenheim RW, Houenou LJ, Parsadanian AS, Prevette D, Snider WD, Shen L.	Glial cell line-derived neurotrophic factor and developing mammalian motoneurons: regulation of programmed cell death among motoneuron subtypes	Penyakit motor neuron
Wakasa S, Shiiya N, Tachibana T, Ooka T, Matsui Y.	A semiquantitative analysis of reactive astrogliosis demonstrates its correlation with the number of intact motor neurons after transient spinal cord ischemia	Iskemik spinal cord
Oleszak EL, Zaczynska E, Bhattacharjee M, Butunoi C, Legido A, Katsetos CD	Inducible Nitric Oxide Synthase and Nitrotyrosine Are Found in Monocytes/Macrophages and/or Astrocytes in Acute, but Not in Chronic, Multiple Sclerosis	Multiple sclerosis
Guo W, Wang H, Watanabe M, Shimizu K, Zou S, LaGraize SC, dkk.	Glial-cytokine-neuronal interactions underlying the mechanisms of persistent pain.	Nyeri persisten
Jung CS, Foerch C, Schanzer A, Heck A, Plate KH, Seifert V, dkk	Serum GFAP is a diagnostic marker for glioblastoma multiforme	Tumor otak (Glioblastoma multiforme)

VI. Simpulan

Penanda biologik pada penyakit stroke yang dapat terdeteksi dengan cepat dalam darah sangat penting untuk penegakan diagnosis yang cepat dan akurat sehingga waktu untuk penanganan stroke dapat lebih cepat. Kadar GFAP berkorelasi kuat dengan beratnya defisit neurologis yang diukur dengan skor NIHSS dan volume infark, sehingga kadar GFAP dapat pula digunakan sebagai penanda prognosis pada pasien stroke iskemik.

Daftar pustaka

1. Saenger AK, Christenson RH. Stroke biomarkers: progress and challenges for diagnosis, prognosis, differentiation, and treatment. *Clin Chem*. 2009;56(1):21–33. Doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2009.133801>
2. Amalia L. Neuroinflammation biomarker in acute ischemic stroke. L Amalia. *J Inflamm Res*. 2021;14, 7501–506. Doi: <https://doi.org/10.2147/JIR.S342097>
3. Foerch C, Niessner M, Back T, Bauerle M, De Marchis GM, Ferbert A, et al. Diagnostic accuracy of plasma glial fibrillary acidic protein for differentiating intracerebral hemorrhage and cerebral ischemia in patients with symptoms of acute stroke. *Clin Chem*. 2012;58(1):237–45. Doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2011.172676>
4. Wunderlich MT, Wallesch CW, Goertler M. Release of glial fibrillary acidic protein is related to the neurovascular status in acute ischemic stroke. *Eur J Neurol*. 2006;13(10):1118–23. Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01435.x>
5. Eng LF, Ghirnikar RS. GFAP and astrogliosis. *Brain Pathol*. 1994;4(3):229–37. Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.1994.tb00838.x>
6. Oppenheim RW, Houenou LJ, Parsadanian AS, Prevette D, Snider WD, Shen L. Glial cell line-derived neurotrophic factor and developing mammalian motoneurons: regulation of programmed cell death among motoneuron subtypes. *J Neurosci*. 2000;20(13):5001–11. Doi: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-13-05001.2000>
7. Oleszak EL, Zaczynska E, Bhattacharjee M, Butunoi C, Legido A, Katsetos CD. Inducible Nitric Oxide Synthase and Nitrotyrosine Are Found in Monocytes/Macrophages and/or Astrocytes in Acute, but Not in Chronic, Multiple Sclerosis. *Clin Diagn Lab Immun*. 1998;5(4):438–45.
8. Dvorak F, Haberer I, Sitzler M, Foerch C. Characterisation of the diagnostic window of serum glial fibrillary acidic protein for the differentiation of intracerebral haemorrhage and ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27(1):37–41. Doi: <https://doi.org/10.1159/000172632>
9. Petzold A. Glial fibrillary acidic protein is a body fluid biomarker for glial pathology in human disease. *Brain Res*. 2015;1600(0):17–31.
10. Petzold A, Keir G, Green AJ, Giovannoni G, Thompson EJ. An ELISA for glial fibrillary acidic protein. *J Immunol Methods*. 2004;287(1-2):169–77. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jbrainres.2014.12.027>
11. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJB, Culebras A, 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; 2013;44(7):2064–89. Doi: <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e318296aeca>
12. Rodriguez-Yanez M, Sobrino T, Arias S, Vazquez-Herrero F, Brea D, Blanco M, et al. Early biomarkers of clinical-diffusion mismatch in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2011;42(10):2813–8. doi: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.614503>

13. Abadier MZ, Eliwa GH, Mohamed MA-M, Ahmed ZM, Abdel-Salam. OA. Plasma glial fibrillary acidic protein, D-Dimer and S100 β protein: A panel for differential diagnosis of acute stroke. *J Am Sci.* 2012;8(5):267–72.
14. Pekny M, Pekna M. Astrocyte intermediate filaments in CNS pathologies and regeneration. *J Pathol.* 2004;204(4):428-37. Doi: <https://doi.org/10.1002/path.1645>.
15. BioVendor L. Human GFAP ELISA. Czech Republic: BioVendor Laboratory Medicine Inc;2006.
16. Wakasa S, Shiiya N, Tachibana T, Ooka T, Matsui Y. A semiquantitative analysis of reactive astrogliosis demonstrates its correlation with the number of intact motor neurons after transient spinal cord ischemia. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137(4):983-90. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2008.10.002>.
17. Norenberg MD, Rao KVR, Jayakumar AR. Mechanisms of ammonia-induced astrocyte swelling. *Metab Brain Dis.* 2005;20(4):303-18. Doi: <https://doi.org/10.1007/s11011-005-7911-7>.
18. Guo W, Wang H, Watanabe M, Shimizu K, Zou S, LaGraize SC, et al. Glial-cytokine-neuronal interactions underlying the mechanisms of persistent pain. *J Neurosci.* 2007; 30;27(22):6006-18. Doi: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0176-07.2007>.
19. Jung CS, Foerch C, Schanzer A, Heck A, Plate KH, Seifert V, et al. Serum GFAP is a diagnostic marker for glioblastoma multiforme. *Brain.* 2007; 130(Pt 12):3336-41. Doi: <https://doi.org/10.1093/brain/awm263>.
20. Pekny M, Pekna M. Astrocyte reactivity and reactive astrogliosis: costs and benefits. *Physiol Rev.* 2014;94(4):1077-98. Doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00041.2013>.