

Biomarker Terkini Untuk Membedakan Diagnosis Stroke Iskemik Dan Hemoragik Pada Pasien Dewasa Dan Lansia : Sebuah Review

Cindy Rachmadewi Ariyanto¹, Cindy Novela², David Yohan³, Intan Dwi Wahyu⁴, Ilham Alhaq⁵

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Tarumanagara, Indonesia; rdacindy02@gmail.com

²Fakultas Kedokteran, Universitas Tarumanagara, Indonesia; novelacindy@yahoo.com

³Fakultas Kedokteran, Universitas Tarumanagara, Indonesia; david.yohan99@gmail.com

⁴Fakultas Kedokteran, Universitas Tarumanagara, Indonesia; intandwf@gmail.com

⁵Fakultas Kedokteran, Universitas Tarumanagara, Indonesia; ilhamalhaq10@gmail.com

*(Korespondensi e-mail: rdacindy02@gmail.com)

ABSTRAK

Latar Belakang: Stroke adalah kejadian defisit neurologis yang terjadi secara mendadak akibat berkurangnya atau terhambatnya suplai darah ke bagian otak tertentu. Stroke menjadi penyebab kematian kelima terbanyak di Amerika Serikat dan penyebab kematian ketiga terbanyak di dunia. Saat ini, pemeriksaan neuroimaging seperti CT Scan dan MRI menjadi gold standard dalam menentukan diagnosis stroke. Namun, pemeriksaan tersebut terbatas, membutuhkan biaya yang mahal, dan memakan waktu. Biomarker menjadi salah satu alat yang saat ini sedang banyak diteliti untuk membantu mendiagnosis stroke secara cepat dan tepat serta digunakan untuk membedakan stroke iskemik dan hemoragik. Tujuan: Mengetahui biomarker terkini yang dapat digunakan untuk membedakan diagnosis stroke iskemik dan hemoragik pada pasien dewasa dan lansia. Metode: Tinjauan literatur dari empat database PubMed, DOAJ, Cochrane, dan Google Scholar yang diterbitkan dalam rentang waktu 5 tahun terakhir yaitu dari tahun 2018-2022. Hasil: Didapatkan 14 literatur yang melaporkan biomarker yang efektif untuk mendiagnosis stroke iskemik dan hemoragik seperti Matrix Metalloproteinase (MMP), Thioredoxin, N-terminal brain natriuretic peptide (NT-proBNP), C-reactive protein (CRP), Sphingosine 1-phosphate (S1P), S100, Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP), dan Cystatin C (CysC). Kesimpulan: Dari literatur ini didapatkan bahwa Matrix Metalloproteinase (MMP), Thioredoxin, N-terminal brain natriuretic peptide (NT-proBNP), C-reactive protein (CRP), dan Sphingosine 1-phosphate (S1P) dapat digunakan sebagai alat diagnosis stroke iskemik. Sedangkan biomarker S100 dan Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) dapat mendiagnosis stroke hemoragik, sehingga dapat digunakan untuk menyingkirkan diagnosis stroke iskemik. Cystatin C (CysC) dapat digunakan sebagai biomarker penanda stroke pada pasien lansia.

Kata kunci: Biomarker, Diagnosis, Stroke Iskemik, Stroke Hemoragik

Abstract

Background: Stroke is a neurological deficit that occurs suddenly as a result of reduced or obstructed blood supply to certain parts of the brain. Stroke is the fifth leading cause of death in the United States and the third leading cause of death worldwide. Currently, neuroimaging examinations such as CT Scan and MRI are the gold standard in determining stroke diagnosis. However, these checks are limited, costly, and time consuming. Biomarkers are potensial tool that is currently being extensively researched to help diagnose stroke quickly and precisely, and they are used to differentiate between ischemic and hemorrhagic strokes. Objective: To know about the most recent biomarkers that can be used to distinguish between ischemic and hemorrhagic stroke in adult and elderly patients. Methods: Literature review of four database; PubMed, DOAJ, Cochrane, and Google Scholar published within the last 5 years, from 2018-2022. Results: There were 14 studies that reported effective biomarkers for diagnosing ischemic and hemorrhagic strokes, including Matrix Metalloproteinase (MMP), Thioredoxin, N-terminal brain natriuretic peptide (NT-proBNP), C-reactive protein (CRP), Sphingosine 1-phosphate

(SIP), S100, Glial Fibrillary Acid Protein (GFAP), and Cystatin C. (CysC). Conclusion: Matrix metalloproteinase (MMP), Thioredoxin, N-terminal brain natriuretic peptide (NT-proBNP), C-reactive protein (CRP), and Sphingosine 1-phosphate (SIP) were discovered to be useful tools for diagnosing ischemic stroke. Meanwhile, because S100 and GFAP biomarkers can detect hemorrhagic stroke, they can be used to rule out an ischemic stroke diagnosis. In elderly patients, cystatin C (CysC) can be used as a biomarker for stroke.

Keywords : *Biomarker, Diagnosis, Ischemic Stroke, Hemorrhagic stroke*

PENDAHULUAN

Stroke adalah kejadian defisit neurologis yang terjadi secara mendadak akibat berkurangnya atau terhambatnya suplai darah ke bagian otak tertentu (Fang et al., 2018). Stroke merupakan penyakit yang mengancam jiwa pada pasien neurologis. Penyakit ini merupakan salah satu penyebab utama dari morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia (Ramadhan et al., 2021). Defisit neurologis muncul selama beberapa jam, terus berlanjut selama lebih dari 24 jam, disebabkan oleh gangguan suplai darah ke salah satu bagian otak (Roudbary et al., 2019).

Saat ini, stroke menjadi penyebab kematian kelima terbanyak di Amerika Serikat dan penyebab kematian ketiga terbanyak di dunia (Glushakova et al., 2016). Sebanyak 1 dari 20 orang di Amerika Serikat meninggal akibat stroke dan sebanyak 700,000 orang terkena stroke setiap tahunnya (Bustamante et al., 2017). Di Cina, prevalensi stroke mencapai 1596 per 100.000 penduduk dan mayoritas pasien stroke tersebut mengalami stroke iskemik (77.8%). (Fang et al., 2018)

Stroke iskemik adalah jenis stroke yang paling sering terjadi dengan prevalensi sebanyak 85% dari total kejadian stroke. Etiologi utama dari stroke iskemik adalah oklusi arteri akibat thrombus ataupun embolus, hipoperfusi akibat menurunnya tekanan darah, atau berkurangnya oksigen akibat hipoksia sistemik (Hamdani et al., 2022). Jenis stroke yang lain adalah stroke hemoragik, disebabkan oleh rupturnya arteri atau vena di otak sehingga terjadi perdarahan di jaringan otak. Perdarahan yang masif dapat menekan jaringan otak sehingga menghancurkan neuron yang ada di otak (Afifah, 2020). Peningkatan tekanan darah dan aneurisma serebri merupakan penyebab utama dari stroke hemoragik (Gumay & Mustofa, 2020). Stroke hemoragik juga dibagi menjadi 2 macam, yaitu intracerebral hemorrhage (ICH) dan subarachnoid hemorrhage (SAH). ICH terjadi ketika darah terakumulasi di bagian parenkim otak, sedangkan SAH terjadi ketika perdarahan berada di ruang antara otak dan arachnoid (Karim, 2020). ICH adalah jenis stroke hemoragik yang paling sering terjadi, sebanyak 10% dari semua kejadian stroke. Sedangkan SAH terjadi sekitar 1-7% dari total kejadian stroke (Glushakova et al., 2016).

Saat ini, pemeriksaan yang biasa dilakukan untuk pasien dengan dugaan stroke adalah anamnesis yang berfokus pada waktu munculnya gejala atau perburukan secara neurologis (Doroshov et al., 2021). Selain pemeriksaan fisik dan neurologis, pemeriksaan penunjang yang lain seperti sistem scoring, pemeriksaan radiologis, hitung darah lengkap, elektrokardiogram, harus dilakukan jika tersedia (Jardim et al., 2021). Saat ini, pemeriksaan neuroimaging seperti CT Scan dan MRI menjadi gold standard dalam menentukan diagnosis jenis stroke (Califf, 2018). Namun, tidak semua fasilitas Kesehatan memiliki fasilitas ini, biaya yang dibutuhkan untuk pemeriksaan juga cukup mahal, dan dibutuhkan waktu yang cukup lama sehingga dapat terjadi missing treatment pada pasien stroke (El Bairi et al., 2021). Penilaian ini harus segera dilakukan untuk outcome pasien yang lebih baik. Tujuan utama assesment stroke awal adalah untuk menyingkirkan perdarahan intrakranial, menilai trombolisis, kontraindikasi terapi, dan menentukan jenis stroke yang terjadi (Sveen et al., 2020). Diagnosis jenis stroke yang cepat dan tepat sangat menentukan tatalaksana yang akan dilakukan selanjutnya mengingat tatalaksana

untuk stroke iskemik dan hemoragik berbeda dan therapeutic window pada pasien stroke yang sangat sempit (Bsat et al., 2021; Lu et al., 2022).

Maka dari itu dibutuhkan alternatif tes dengan sensitivitas dan spesifitas yang baik agar bisa membedakan antara stroke iskemik dan juga stroke hemoragik (Anandika et al., 2022). Biomarker merupakan salah satu alat yang saat ini sedang banyak diteliti untuk membantu mendiagnosis stroke akut (Bustamante et al., 2017).

Pada tahun 1998, United States National Institutes of Health mendefinisikan biomarker sebagai penanda biologis yang secara objektif diukur dan dievaluasi sebagai indikator proses biologis normal, proses patologis, atau respons farmakologis terhadap intervensi terapeutik. Biomarker dapat berupa parameter fisiologis, gambaran klinis, dan hasil pengujian sampel jaringan, termasuk darah (Cleary et al., 2020). Di antara fitur terpenting dari biomarker diagnostic adalah kemampuan untuk menentukan adanya stroke dan untuk membedakan antara stroke iskemik dan hemoragik, karena keduanya memiliki tatalaksana yang berlawanan (misalnya tatalaksana dengan tissue-type plasminogen activator (tPA) untuk stroke iskemik dan antikoagulan oral pada stroke hemoragik) (Katan & Elkind, 2018).

Oleh karena itu, kami membuat tinjauan pustaka ini untuk memaparkan biomarker yang dapat digunakan sebagai alat diagnosis stroke dan untuk membedakan diagnosis stroke iskemik dan stroke hemoragik pada pasien dewasa dan lansia.

METODE

Penulis melakukan pencarian, seleksi, dan peninjauan literatur-literatur dengan metode tinjauan pustaka terkait biomarker terkini untuk membedakan diagnosis stroke iskemik dan hemoragik pada pasien dewasa dan lansia dengan kata kunci biomarker, ischemic stroke, dan hemorrhagic stroke (Bohannon, 2019). Sumber literatur yang digunakan yaitu PubMed, DOAJ, Cochrane, dan Google Scholar. Penulis memilih literatur yang diterbitkan dalam rentang waktu 5 tahun terakhir yaitu dari tahun 2018-2022. Dari hasil pencarian tersebut didapatkan total jurnal dari Pubmed sebanyak 64 jurnal, DOAJ sebanyak 45 jurnal, Cochrane sebanyak 90 jurnal, dan Google Scholar sebanyak 16.700 jurnal. Setelah itu, dilakukan seleksi jurnal dengan kriteria akses terbuka dan didapatkan literatur yang memenuhi kriteria sebanyak 14 jurnal. Penulisan dimulai dengan melakukan peninjauan isi dari setiap literatur yang memenuhi kriteria penulis, melakukan tukar pikiran, dan pemeriksaan silang dengan sumber-sumber primer lainnya (Chan et al., 2019).

HASIL

Disaat munculnya penyakit dan trauma pada otak, sistem imun akan merespon dengan mengeluarkan berbagai protein ke dalam sirkulasi darah. Protein tersebutlah yang dapat dideteksi menggunakan biomarker ketika terjadi stroke yang mengakibatkan terjadinya kerusakan neuron (Wijerathne et al., 2020).

Berikut beberapa biomarker terkini yang dapat digunakan sebagai alat diagnosis pada stroke iskemik dan juga hemoragik serta biomarker yang dapat membedakan kedua diagnosis tersebut pada dewasa dan lansia.

Matrix Metalloproteinase (MMP)

Matrix metalloproteinase (MMP) adalah enzim yang diekspresikan di sistem saraf pusat dengan menginfiltirasi sel-sel inflamasi seperti makrofag dan neutrophil sebagai respon dari peristiwa iskemik akut pada otak (Luqman & Zanariah, 2019). Sebuah studi case-control menyebutkan bahwa MMP-8 serum yang diambil 24 jam setelah bergejala konsentrasinya meningkat secara signifikan pada pasien dengan iskemik stroke akut (58.3 ng/ml) dibandingkan dengan grup kontrol yang sehat (24.2 ng/ml). Kadar MMP-9 juga meningkat secara signifikan

pada pasien iskemik stroke saat fase hiperakut dengan kadar puncaknya pada 24 jam (Bsat et al., 2021).

Thioredoxin

Thioredoxin adalah sebuah redox-regulating protein mempunyai aktivitas sebagai antioksidan dan bisa menjadi indikator potensial ketika terjadi stres oksidatif pada pasien stroke. Protein ini disekresikan ketika sel mengalami stres oksidatif sehingga mengaktifkan aktivitas Disulfide Reductase. Dalam sebuah penelitian didapatkan bahwa Thioredoxin serum meningkat pada pasien stroke iskemik dibandingkan pada pasien yang sehat (15.03 ng/ml vs. 8.95 ng/ml) (Bsat et al., 2021).

S100

S100 merupakan sebuah protein glial dan termasuk dalam calcium-binding protein. Protein ini disekresikan ketika terjadi infark pada glial dan sel schwann di otak. Sebuah studi menemukan bahwa S100 serum meningkat secara signifikan pada pasien stroke dibandingkan dengan pasien yang sehat. Protein ini juga berkorelasi kuat dengan tingkat keparahan dari stroke (Heptaningrum et al., 2020). Namun, konsentrasi S100 serum tidak mencapai puncaknya hingga 1-5 hari pasca gejala, sehingga tidak cocok digunakan sebagai alat diagnosis stroke iskemik akut (AIS) (Bsat et al., 2021).

Kadar S100 ditemukan meningkat pada pasien dengan intracerebral hemorrhage (ICH) dibandingkan pasien dengan stroke iskemik (8 pg/ml versus 4.2 pg/ml, $P = 0.003$). Sehingga S100 serum dapat digunakan sebagai alat untuk membedakan stroke hemoragik dengan iskemik. Kemampuan membedakan tersebut akan lebih akurat jika S100 dikombinasikan dengan Interleukin-6 (IL-6). IL-6 akan meningkat pada pasien dengan iskemik stroke dibandingkan dengan ICH (12.9 pg/ml vs 8.76 pg/ml, $P = 0.02$). Walaupun positive predictive value (PPV) untuk biomarker ini rendah, namun S100 memiliki negative predictive value (NPV) yang tinggi untuk mendiagnosis ICH (Bhatia et al., 2020).

Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP)

GFAP adalah sebuah filamen protein yang spesifik berada di struktur sel astroglial pada otak. GFAP tidak bisa terdeteksi pada plasma hingga terjadi nekrosis atau sitolisis pada sel otak seperti pada stroke iskemik maupun stroke hemoragik. Sebuah penelitian menunjukkan bahwa GFAP plasma meningkat secara signifikan pada pasien dengan Intracerebral Hemorrhage (ICH). Kadar GFAP tidak terlalu meningkat pada pasien stroke iskemik, sehingga GFAP serum dapat menjadi biomarker yang potensial untuk mendiagnosis ICH ataupun stroke hemoragik dari jenis stroke yang lain (Muhammad et al., 2022). Konsentrasi GFAP meningkat pada pasien stroke iskemik akut dibandingkan dengan pasien yang sehat (0.02 ng/ml vs. 0.004 mg/ml). Namun, peningkatan tersebut jauh lebih sedikit dibandingkan peningkatan GFAP pada pasien dengan ICH dengan sensitivitas dan spesifitas mencapai 61% dan 96% (cut-off 0.34 ng/ml). (Bsat et al., 2021) Maka dari itu, GFAP dapat menjadi biomarker yang efektif untuk mendiagnosis intracerebral hemorrhage (ICH) dengan akurasi yang signifikan (Bustamante et al., 2017).

Dalam studi yang lain, glial fibrillary acidic protein (GFAP) merupakan marker yang konsisten dan dapat mendeteksi stroke hemoragik dari stroke iskemik pada onset 6 jam setelah timbul gejala dengan sensitivitas (81%) dan spesifitas (95%). Penelitian ini menggunakan cut-off value sebesar 0.43 ng/mL (Katan & Elkind, 2018).

Ubiquitin C-terminal hydrolase (UCH-L1)

Ubiquitin C-terminal Hydrolase (UCH-L1) adalah sebuah enzim pada neuron yang berkaitan dengan proses self repair pada jaringan otak yang terkena injury. Dalam sebuah penelitian ditemukan bahwa kadar enzim ini meningkat pada pasien stroke iskemik akut (0.13 ng/ml) dibandingkan dengan pasien yang sehat (0.05 ng/ml). Konsentrasi UCH-L1 juga meningkat secara signifikan pada pasien intracerebral hemorrhage (ICH). (Bsat et al., 2021)

N-terminal brain natriuretic peptide (NT-proBNP)

N-terminal brain natriuretic peptide (NT-proBNP) dapat menjadi indikator untuk membedakan stroke iskemik dan hemoragik. Sebuah studi menjelaskan bahwa NT-proBNP secara independen lebih berkorelasi dengan stroke iskemik dibandingkan dengan stroke hemoragik (Katan & Elkind, 2018).

C-reactive protein (CRP)

C-reactive protein (CRP) adalah glikoprotein yang dihasilkan oleh hati, yang secara normal tidak terdapat dalam darah. Adanya peradangan akut disertai kematian jaringan dalam tubuh dapat merangsang produksi dari CRP. Kadar protein ini biasanya naik dalam waktu 6 jam sejak awal peradangan, memungkinkan protein ini untuk dapat mengonfirmasi adanya peradangan yang terjadi dalam tubuh. Terdapat dua jenis CRP, yaitu CRP standar yang digunakan untuk menilai peradangan aktif dalam kondisi kronis seperti radang sendi, untuk menilai infeksi baru, dan untuk memantau respons terhadap pengobatan pada saat kondisi tersebut. Jenis lainnya dari CRP adalah CRP sensitivitas tinggi (hs-CRP). Substansi ini dianggap sebagai penanda adanya peradangan pada pembuluh darah dan merupakan faktor kunci dalam perkembangan dan pecahnya plak ateromatosa. Kadar serum hs-CRP pada pasien stroke iskemik lebih tinggi dibandingkan pasien stroke hemoragik. Perbedaan ini signifikan secara statistik ($P < 0,0001$) (Roudbary et al., 2019).

Sphingosine 1-phosphate (S1P)

Sphingosine 1-phosphate (S1P) merupakan lipid pleiotropic. Studi terbaru mengkonfirmasi sel darah merah, sel endotel, trombosit, neutrofil, dan makrofag menjadi sumber utama S1P dalam darah. Lebih dari 50% S1P plasma terikat pada kolesterol lipoprotein densitas tinggi (HDL-C), sedangkan sekitar 40% terikat dengan albumin. S1P adalah ligan dari lima reseptor permukaan sel yang berpasangan dengan protein G S1PR1–S1PR5. Reseptor ini diekspresikan dalam berbagai sel-sel yang melibatkan sistem imun, kardiovaskular, pernapasan, hati, dan sistem saraf. S1P juga mengatur banyak proses fisiologis dan patologis, termasuk aliran darah, tekanan darah, denyut jantung, fungsi endotel vaskular, aterosklerosis, koagulasi/trombosis, dan respon inflamasi, yang semuanya memainkan peran penting dalam patogenesis stroke. Penurunan serum S1P dapat menjadi biomarker yang potensial untuk mendeteksi stroke iskemik akut dan dapat menunjukkan tingkat keparahan penyakit tersebut (Liu et al., 2020).

Cystatin C (CysC)

Cys C adalah protein non-glikosilasi yang diproduksi oleh sel berinti dan dapat disaring bebas dari glomerulus. Secara normal, Cys C sepenuhnya dikatabolisme oleh sel tubulus proksimal ginjal dan tidak dikembalikan ke sistem peredaran darah. Banyak studi case control dan cross-sectional yang telah menunjukkan bahwa peningkatan Cys C merupakan faktor risiko independen terjadinya penyakit kardiovaskular dan juga penyakit serebrovaskular pada lansia dengan GFR normal. Kadar Cys C secara signifikan lebih tinggi pada pasien stroke dibandingkan pada individu yang sehat (Huang et al., 2015).

Biomarker Lain

Penelitian lain menggunakan beberapa biomarker yang dilakukan pada populasi penduduk Cina, didapatkan bahwa CRP, IL-6, PAI-1, P-selectin, dan TNF- α dapat mendiagnosis stroke iskemik akut (AIS). Sedangkan biomarker S100B, IL-6, PAI-1, MMP-9, dan TNF- α dapat mendiagnosis hemoragik stroke. Lebih lanjut, biomarker S100B dan CRP dapat menjadi alat diagnosis untuk membedakan stroke iskemik dan hemoragik pada populasi Cina (Huang et al., 2015).

KESIMPULAN

Saat ini, telah banyak biomarker yang diteliti sebagai alat diagnosis untuk membedakan stroke iskemik dan stroke hemoragik. Dari literatur ini didapatkan bahwa Matrix Metalloproteinase (MMP), Thioredoxin, N-terminal brain natriuretic peptide (NT-proBNP), C-reactive protein (CRP), dan Sphingosine 1-phosphate (S1P) dapat digunakan sebagai alat diagnosis stroke iskemik. Sedangkan biomarker S100 dan Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) dapat mendiagnosis stroke hemoragik, sehingga dapat digunakan untuk menyingkirkan diagnosis stroke iskemik. Cystatin C (CysC) dapat digunakan sebagai biomarker penanda stroke pada pasien lansia.

DAFTAR PUSTAKA

- Afifah, R. (2020). Studi Narrative Review: Kadar Malondialdehid (Mda) Pada Serum Pasien Stroke Iskemik. Fakultas Kedokteran UIN Syarif Hidayatullah Jakarta. <https://repository.uinjkt.ac.id/dspace/handle/123456789/64199>
- Anandika, D. D., Tugasworo, D., & Kustiowati, E. (2022). Hubungan Kadar Protein S100 β Dengan Skor Montreal Cognitive Assessment Versi Indonesia (Moca-Ina) Pada Pasien Stroke Iskemik Akut. Universitas Diponegoro. <https://eprints2.undip.ac.id/id/eprint/6336>
- Bhatia, R., Warriar, A., Sreenivas, V., Bali, P., Sisodia, P., Gupta, A., Singh, N., Padma Srivastava, M., & Prasad, K. (2020). Role of Blood Biomarkers in Differentiating Ischemic Stroke and Intracerebral Hemorrhage. *Neurology India*, 68(4), 824. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.293467>
- Bohannon, R. W. (2019). Grip strength: an indispensable biomarker for older adults. *Clinical Interventions in Aging*, 1681–1691.
- Bsat, S., Halaoui, A., Kobeissy, F., Moussalem, C., El Houshiemy, M. N., Kawtharani, S., & Omeis, I. (2021). Acute ischemic stroke biomarkers: a new era with diagnostic promise? *Acute Medicine & Surgery*, 8(1), e696. <https://doi.org/10.1002/ams2.696>
- Bustamante, A., López-Cancio, E., Pich, S., Penalba, A., Giralt, D., García-Berrocso, T., Ferrer-Costa, C., Gasull, T., Hernández-Pérez, M., Millan, M., Rubiera, M., Cardona, P., Cano, L., Quesada, H., Terceño, M., Silva, Y., Castellanos, M., Garces, M., Reverté, S., ... Montaner, J. (2017). Blood Biomarkers for the Early Diagnosis of Stroke. *Stroke*, 48(9), 2419–2425. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.017076>
- Califf, R. M. (2018). Biomarker definitions and their applications. *Experimental Biology and Medicine*, 243(3), 213–221. <https://doi.org/https://doi.org/10.1177/1535370217750088>
- Chan, T. A., Yarchoan, M., Jaffee, E., Swanton, C., Quezada, S. A., Stenzinger, A., & Peters, S. (2019). Development of tumor mutation burden as an immunotherapy biomarker: utility for the oncology clinic. *Annals of Oncology*, 30(1), 44–56. <https://doi.org/https://doi.org/10.1093/annonc/mdy495>
- Cleary, J. M., Aguirre, A. J., Shapiro, G. I., & D'Andrea, A. D. (2020). Biomarker-guided

- development of DNA repair inhibitors. *Molecular Cell*, 78(6), 1070–1085. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.molcel.2020.04.035>
- Doroshov, D. B., Bhalla, S., Beasley, M. B., Sholl, L. M., Kerr, K. M., Gnjatic, S., Wistuba, I. I., Rimm, D. L., Tsao, M. S., & Hirsch, F. R. (2021). PD-L1 as a biomarker of response to immune-checkpoint inhibitors. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 18(6), 345–362. <https://doi.org/https://doi.org/10.1038/s41571-021-00473-5>
- El Bairi, K., Haynes, H. R., Blackley, E., Fineberg, S., Shear, J., Turner, S., De Freitas, J. R., Sur, D., Amendola, L. C., & Gharib, M. (2021). The tale of TILs in breast cancer: a report from the International Immuno-Oncology biomarker Working group. *NPJ Breast Cancer*, 7(1), 150. <https://doi.org/https://doi.org/10.1038/s41523-021-00346-1>
- Fang, C., Lou, B., Zhou, J., Zhong, R., Wang, R., Zang, X., Shen, H., & Li, Y. (2018). Blood biomarkers in ischemic stroke: Role of biomarkers in differentiation of clinical phenotype. *European Journal of Inflammation*, 16, 205873921878005. <https://doi.org/10.1177/2058739218780058>
- Glushakova, O., Glushakov, A., Miller, E., Valadka, A., & Hayes, R. (2016). Biomarkers for acute diagnosis and management of stroke in neurointensive care units. *Brain Circulation*, 2(1), 28. <https://doi.org/10.4103/2394-8108.178546>
- Gumay, B. S., & Mustofa, S. (2020). Penggunaan Klinis Aktivitas Enzim Gamma-Glutamyl Transferase (GGT) Plasma dan Potensinya sebagai Biomarker untuk Berbagai Penyakit. *MAJORITY*, 9(1), 167–173. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.11.005>
- Hamdani, F., Hartono, J. E. B., & Tugasworo, D. (2022). Hubungan Kadar Biomarker Inflamasi Tnf-Alpha Dengan Skor Montreal Cognitive Assessment Versi Indonesia (Moca-Ina) Pada Pasien Stroke Iskemik Lakunar. Universitas Diponegoro. <https://eprints2.undip.ac.id/id/eprint/6931>
- Heptaningrum, H., Adnyana, I. M. O., & Purwata, T. E. (2020). Mikroalbuminuria Sebagai Prediktor Luaran Buruk Stroke Iskemik Akut Di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar. *Majalah Kedokteran Neurosains Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia*, 37(4). <https://doi.org/https://doi.org/10.52386/neurona.v37i4.173>
- Huang, S.-L., Liu, Y.-X., Yuan, G.-L., Zhang, J., & Yan, H.-W. (2015). Characteristics of Lumbar Disc Herniation With Exacerbation of Presentation Due to Spinal Manipulative Therapy. *Medicine*, 94(12), e661. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000661>
- Jardim, D. L., Goodman, A., de Melo Gagliato, D., & Kurzrock, R. (2021). The challenges of tumor mutational burden as an immunotherapy biomarker. *Cancer Cell*, 39(2), 154–173. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.10.001>
- Karim, J. A. (2020). Molecular dan Genomic Biomarker sebagai Deteksi Dini pada Diagnosis Kanker Prostat. *Jurnal Ilmiah Kedokteran Wijaya Kusuma*, 9(2), 156–169.
- Katan, M., & Elkind, M. S. (2018). The potential role of blood biomarkers in patients with ischemic stroke. *Clinical and Translational Neuroscience*, 2(1), 2514183X1876805. <https://doi.org/10.1177/2514183X18768050>
- Liu, J., Sugimoto, K., Cao, Y., Mori, M., Guo, L., & Tan, G. (2020). Serum Sphingosine 1-Phosphate (S1P): A Novel Diagnostic Biomarker in Early Acute Ischemic Stroke. *Frontiers in Neurology*, 11, 985. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00985>

Suplemen

Volume 15, Suplemen, 2023

<https://myjurnal.poltekkes-kdi.ac.id/index.php/hijp>

- Lu, Y., Wang, W., Tang, Z., Chen, L., Zhang, M., Zhang, Q., Wu, L., Jiang, J., Zhang, X., He, C., & Peng, H. (2022). A Prediction Model for Rapid Identification of Ischemic Stroke: Application of Serum Soluble Corin. *Journal of Multidisciplinary Healthcare, Volume 15*, 2933–2943. <https://doi.org/10.2147/JMDH.S395896>
- Luqman, V. R., & Zanariah, Z. (2019). Komplikasi Pada Jantung Dan Abnormalitas Ekg Pasca Stroke. *JIMKI: Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Indonesia*, 7(2), 140–146. <https://doi.org/https://doi.org/10.53366/jimki.v7i2.57>
- Muhammad, F. I., Berhimpon, S. L. E., & Rambert, G. I. (2022). Gambaran Kadar C-Reactive Protein pada Penyakit Tidak Menular di Indonesia. *Medical Scope Journal*, 4(1), 48–59. <https://doi.org/https://doi.org/10.35790/msj.v4i1.44684>
- Ramadhan, A. C., Latif, N. F. A., & Yaqin, M. A. (2021). Circulating micornas sebagai novel biomarker untuk diagnosis pasien acute ischemic stroke: sebuah kajian sistematis. *JIMKI: Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Indonesia*, 9(1), 98–109. <https://doi.org/https://doi.org/10.53366/jimki.v9i1.323>
- Roudbary, S. A., Saadat, F., Forghanparast, K., & Sohrabnejad, R. (2019). Serum C-reactive protein level as a biomarker for differentiation of ischemic from hemorrhagic stroke. *Acta Medica Iranica*, 149–152.
- Sveen, A., Kopetz, S., & Lothe, R. A. (2020). Biomarker-guided therapy for colorectal cancer: strength in complexity. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 17(1), 11–32. <https://doi.org/https://doi.org/10.1038/s41571-019-0241-1>
- Wijerathne, H., Witek, M. A., Baird, A. E., & Soper, S. A. (2020). Liquid biopsy markers for stroke diagnosis. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 20(8), 771–788. <https://doi.org/10.1080/14737159.2020.1777859>