

## PERBEDAAN KADAR *GLIAL FIBRILLARY ACIDIC PROTEIN* (GFAP) SERUM STROKE ISKEMIK DAN HEMORAGIK FASE AKUT BERDASARKAN AWITAN DAN TINGKAT KEPARAHAN

### DIFFERENCE OF SERUM *GLIAL FIBRILLARY ACIDIC PROTEIN* (GFAP) BETWEEN ISCHEMIC AND HAEMORRHAGIC STROKE PATIENTS BASED ON ONSET AND STROKE SEVERITY

Alfirdian Irwan,\* Syarif Indra,\* Yuliarni Syafrita\*

#### ABSTRACT

**Introduction:** Some studies have found that glial fibrillary acidic protein (GFAP) has a high diagnostic value in distinguishing ischemic (IS) and hemorrhagic stroke (ICH), however no studies directly compare the differences in the levels of serum GFAP on the onset and severity of both types of stroke.

**Aims:** To study the serum GFAP levels differences between IS and ICH in the acute phase and its relation to the onset and stroke severity.

**Methods:** A cross-sectional study in Dr. M. Djamil Hospital, Padang, between December 2014-April 2015. A total of 28 patients with IS and 30 patients ICH was included in this study. Serum GFAP levels examined using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Mean differences of serum GFAP levels between the two groups were analyzed using one-way ANOVA. The onset of stroke was divided into  $\leq 6$  hours and 6-12 hours. NIHSS scores were divided into NIHSS score  $\leq 14$  and  $>14$ . Significance differences in the levels of GFAP between subgroups were analyzed post hoc analysis.

**Results:** Mean levels of serum GFAP in ICH group was significantly higher than IS group ( $p=0.006$ ), and was highest in ICH group onset  $\leq 6$  hours. Significant differences between IS and ICH within 6 hours of onset ( $p=0.04$ ). Based on NIHSS score, the highest serum GFAP levels in ICH with NIHSS score  $>14$ . Significant difference was found between IS with NIHSS  $>14$  compared with ICH with NIHSS  $>14$  ( $p=0.01$ ) and IS with NIHSS score  $>14$  compared with ICH with NIHSS score  $\leq 14$  ( $p=0.03$ ).

**Discussion:** There were serum GFAP levels differences between ischemic stroke and intracerebral hemorrhage in the acute phase. The mean levels of serum GFAP were highest at 6 hours of the stroke onset. The mean levels of serum GFAP in intracerebral hemorrhage with a lower severity level remains higher than ischemic stroke with greater severity.

**Keywords:** Acute stroke, glial fibrillary acidic protein

#### ABSTRAK

**Pendahuluan:** Beberapa penelitian mendapatkan bahwa terdapat perbedaan kadar *Glial fibrillary acidic protein* (GFAP) yang signifikan antara stroke iskemik dan hemoragik pada fase akut stroke, namun belum ada penelitian yang membandingkan secara langsung perbedaan kadar GFAP berdasarkan awitan dan tingkat keparahan kedua jenis stroke tersebut.

**Tujuan:** Melihat perbedaan kadar GFAP serum antara stroke iskemik dan hemoragik pada fase akut dan hubungannya dengan awitan serta tingkat keparahan stroke.

**Metode:** Penelitian ini dilakukan secara potong lintang terhadap pasien stroke akut di RSUP Dr. M. Djamil, Padang, pada bulan Desember 2014-April 2015. Kadar GFAP serum diperiksa dalam 12 jam awitan menggunakan teknik ELISA, dibagi menjadi  $\leq 6$  jam dan 6-12 jam. Derajat keparahan stroke berdasarkan *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS) dibagi menjadi derajat ringan (NIHSS  $\leq 14$ ) dan berat (NIHSS  $>14$ ). Perbedaan rerata kadar GFAP serum antara kedua kelompok dianalisis menggunakan uji *one way anova*. Kemaknaan perbedaan kadar GFAP berdasarkan subkelompok dianalisis dengan uji *post hoc*.

**Hasil:** Didapatkan 28 subjek stroke iskemik dan 30 stroke hemoragik. Rerata kadar GFAP serum pada kelompok stroke hemoragik lebih tinggi dibanding kelompok stroke iskemik secara bermakna ( $p=0,006$ ), terutama pada onset  $\leq 6$  jam ( $p=0,04$ ). Kadar GFAP serum tertinggi ditemukan pada kelompok stroke hemoragik derajat berat. Kadar GFAP serum pada stroke hemoragik derajat ringan tetap lebih tinggi dibanding stroke iskemik derajat berat secara bermakna ( $p=0,03$ ).

**Diskusi:** Terdapat perbedaan kadar GFAP serum antara stroke iskemik dan stroke hemoragik pada fase akut. Rerata kadar GFAP serum paling tinggi pada stroke hemoragik awitan 6 jam. Rerata kadar GFAP serum pada stroke hemoragik dengan tingkat keparahan lebih rendah tetap lebih tinggi dibanding stroke iskemik dengan tingkat keparahan lebih besar.

**Kata Kunci:** *Glial fibrillary acidic protein*, hemoragik, iskemik, stroke akut

\*Bagian/SMF Neurologi FK Universitas Andalas/RSUP Dr. M. Djamil, Padang.

Korespondensi: dr.alfirdian@yahoo.com

## PENDAHULUAN

Berbagai penelitian terus berkembang dalam upaya memperbaiki penegakkan diagnosis dan manajemen stroke, antara lain menggunakan *glial fibrillary acidic protein* (GFAP). GFAP merupakan suatu penanda (*biomarker*) yang spesifik, suatu protein intermediet astrosit<sup>1,2</sup> yang diekspresikan pada cedera jaringan otak dan merupakan penanda terjadinya reaksi astrosit (*astrogliosis*).<sup>3,4</sup>

Foerch dkk (2006) melakukan penelitian tentang nilai dignostik GFAP serum pada stroke dalam 6 jam awitan gejala stroke, sesuai dengan jendela terapi untuk pemberian trombolisis. Didapatkan bahwa kadar GFAP signifikan tinggi pada stroke hemoragik dibanding stroke iskemik dengan sensitifitas 79% dan spesifisitas 98% untuk membedakan antara kedua jenis stroke tersebut. Beberapa penelitian lain juga mendapatkan hasil yang hampir serupa, Priyanto Y dkk bahkan mendapatkan sensitifitas mencapai 100% dengan spesifisitas 87,5% pada penilaian kadar GFAP dalam 2 jam sejak awitan dan mengalami penurunan seiring pertambahan waktu menjadi berturut-turut 83,3% dan 63,9% jika diperiksa dalam 8 jam pertama.<sup>8</sup> Dvorak dkk (2009) mendapatkan waktu terbaik pemeriksaan GFAP untuk membedakan stroke iskemik dan hemoragik adalah antara 2-6 jam dengan akurasi mencapai >0,8.<sup>7</sup> Oleh karena itu, GFAP dapat dijadikan sebagai penanda pembeda stroke iskemik dan hemoragik pada fase akut stroke yang memiliki sensitivitas dan sensitifitas yang tinggi.

Landasan teori terjadinya peningkatan kadar GFAP pada stroke hemoragik belum sepenuhnya dimengerti. Diduga perluasan hematoma yang terjadi relatif cepat pada stroke hemoragik menyebabkan destruksi astrosit dan sawar darah otak, sehingga GFAP dilepaskan ke sirkulasi. Pada stroke iskemik dan kondisi lain, integritas sel-sel di otak dan sawar darah dipertahankan dalam waktu yang relatif lebih lama. Nekrosis dan lisis sel tidak terjadi dalam waktu 6-12 jam sejak onset sehingga dalam waktu tersebut belum banyak GFAP yang dilepaskan ke sirkulasi.<sup>9</sup>

Walaupun demikian, perlu diketahui perbedaan kadar GFAP serum yang diperiksa dalam 6 jam awitan dengan antara 6 sampai 12 jam, mengingat proses nekrosis dan lisis sel-sel di otak terjadi setelah 12 jam. Selain itu, perlu dianalisis pula perbedaan kadar

GFAP stroke hemoragik dengan tingkat keparahan yang relatif lebih ringan dibandingkan dengan stroke iskemik dengan tingkat keparahan yang lebih besar. Oleh karena itu, dilakukan penelitian ini dalam menggunakan GFAP sebagai penanda pembeda stroke.

## TUJUAN

Untuk mengetahui perbedaan kadar GFAP serum stroke iskemik dan hemoragik pada fase akut serta hubungannya dengan awitan serangan stroke dan tingkat keparahannya.

## METODE

Penelitian ini dilakukan secara potong lintang terhadap pasien stroke akut (awitan <12 jam) di RSUP Dr. M. Djamil, Padang, pada bulan Desember 2014 hingga April 2015. Diagnosis stroke dikonfirmasi dengan CT scan otak. Kriteria eksklusi adalah jika terdapat gejala dan lesi intrakranial (stroke, tumor, atau trauma kepala) atau ensefalopati dalam 3 bulan terakhir.

Diambil data klinis dan demografi dari subjek penelitian berupa umur, jenis kelamin, awitan serangan, dan tekanan darah, baik pada kelompok stroke iskemik dan hemoragik. Awitan serangan dibagi menjadi  $\leq 6$  jam dan 7-12 jam. Tingkat keparahan dinilai berdasarkan *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS) dan dibagi menjadi kelompok stroke ringan dan sedang (NIHSS  $\leq 14$ ) serta stroke berat dan sangat berat (NIHSS  $>14$ ). Pengukuran kadar GFAP serum menggunakan teknik ELISA dengan kit dari *Elabscience Biotechnology* di Laboratorium Biomedik FK Universitas Andalas. Analisis perbedaan rerata kadar GFAP menggunakan uji t tidak berpasangan (alternatif Mann Whitney), sedangkan perbedaan rerata kadar GFAP stroke iskemik dan hemoragik berdasarkan awitan dan skor NIHSS menggunakan *one way anova* (alternatif uji Kruskal-Wallis).

## HASIL

Dari bulan Desember 2014 sampai April 2015, terdapat 266 orang pasien stroke, hanya 63 orang yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, lalu 5 orang dikeluarkan karena sampel darah tidak dapat diperiksa. Pada tahap akhir, didapatkan 58 subjek yang terdiri dari 28 subjek stroke iskemik

dan 30 subjek stroke hemoragik. Rerata usia pada kelompok stroke hemoragik dan iskemik hampir sama, yaitu 60,22±8,61 tahun dan 63,64±12,97 tahun. Demikian pula proporsi laki-laki lebih sedikit dibanding perempuan pada kedua kelompok (42,8% dan 33,3%), serta median awitan yang hampir sama, yaitu 5 dan 5,5 jam (Tabel 1).

Tekanan darah sistolik lebih tinggi pada kelompok stroke hemoragik dibanding stroke iskemik, yaitu rerata 191±32,94mmHg vs 170,36±28,8mmHg. Skor NIHSS juga lebih tinggi pada kelompok stroke hemoragik dibanding stroke iskemik, dengan median skor stroke hemoragik adalah 23 (3-32) dan iskemik 9,5 (3-31). Median kadar GFAP serum pada stroke hemoragik 8,89 (2,14–74,02)ng/mL, lebih tinggi secara bermakna (p=0,006) daripada stroke iskemik 4,75 (0,99-21,79)ng/mL (Tabel 1).

**Tabel 1. Karakteristik Dasar Subjek Penelitian**

Karakteristik	Stroke Hemoragik (n = 30)	Stroke Iskemik (n=28)	p
Umur, mean ± SD (tahun)	60,22±8,61	63,64±12,97	0,21*
Jenis Kelamin, pria (%)	10 (33,3%)	12 (42,8%)	0,83**
Onset serangan (jam), median (min-maks)	5 (3-12)	5,5 (2-12)	0,78***
TD Sistolik (mmHg), (rerata±SD)	191±32,9	170,36±23,80	0,009*
TD Diastolik (mmHg), median (min-maks)	100 (80-145)	100 (70-130)	0,007***
Skor NIHSS, median (min-maks)	23 (4-32)	9,5 (3-31)	0,001***
Kadar GFAP (ng/mL), median (min-maks)	8,89 (2,14-74,02)	4,75 (0,99-21,79)	0,006*

\*Uji t tidak berpasangan, \*\*Uji *Chi-square*, \*\*\*Uji Mann Whitney

**Tabel 2. Perbedaan Kadar GFAP Berdasarkan Awitan (n=58)**

Jenis Stroke dan Awitan	n	Rerata GFAP (ng/mL)	p*
Iskemik, ≤6jam	23	7,01	0,04
Iskemik, >6 jam	5	5,09	
Hemoragik, ≤6jam	20	18,59	
Hemoragik, >6 jam	10	15,23	

\*Uji *one way anova*

Berdasarkan onset serangan stroke (Tabel 2), terlihat bahwa kadar GFAP serum lebih tinggi pada 6 jam pertama serangan stroke baik pada stroke iskemik maupun hemoragik dan terdapat kecenderungan penurunan kadar setelah 6 jam onset gejala secara bermakna (p=0,04). Untuk mengetahui kelompok yang memiliki perbedaan yang bermakna tersebut dilakukan uji *post-hoc* (Tabel 3), yaitu

didapatkan perbedaan bermakna (p=0,009) pada kelompok stroke iskemik dan hemoragik pada awitan sampai 6 jam sejak munculnya gejala stroke. Hal ini mengindikasikan waktu terbaik membedakan stroke iskemik dengan stroke stroke hemoragik adalah pada 6 jam pertama serangan stroke.

Berdasarkan skor NIHSS, rerata kadar tertinggi ditemukan pada kelompok stroke hemoragik dengan NIHSS >14 dan kadar terendah pada kelompok stroke iskemik dengan NIHSS >14 (Tabel 4). Terlihat bahwa pada stroke dengan NIHSS >14, rerata kadar GFAP stroke hemoragik jauh lebih tinggi dari pada stroke iskemik secara bermakna (p=0,04). Dari uji *post-hoc* juga terlihat bahwa kadar GFAP serum pada stroke hemoragik NIHSS ≤14 tetap lebih tinggi dibanding stroke iskemik dengan NIHSS >14 dan bermakna secara statistik (p=0,03) (Tabel 5).

## DISKUSI

GFAP merupakan salah satu protein filamen intermediet pembentuk sitoskeleton astrosit, terletak pada cabang-cabang utama sitoplasma. Dalam keadaan normal GFAP tidak terdeteksi dalam darah, kecuali bila terjadi astrogliosis sebagai respons terhadap cedera SSP. Itu sebabnya GFAP merupakan penanda yang banyak diteliti pada astrosit reaktif dan pembentukan *scar* glial,<sup>1,9</sup> termasuk sebagai pembeda antara stroke hemoragik dan iskemik pada fase akut.<sup>3,4</sup>

Karakteristik demografi dan klinis untuk kelompok stroke hemoragik dan stroke iskemik relatif sama (homogen) dalam hal umur, jenis kelamin, dan awitan serangan, kecuali tekanan darah dan skor NIHSS awal berbeda bermakna antara kedua kelompok.

**Tabel 3. Uji *Post-Hoc* Perbedaan Rerata Kadar GFAP Berdasarkan Awitan (n=58)**

Jenis Stroke dan Awitan	Perbedaan Rerata	IK 95%		p
		Min	Maks	
Iskemik ≤6 vs iskemik >6 jam	0,05	0,35	0,45	0,79
Iskemik ≤6 vs hemoragik ≤6 jam	-0,34	0,08	0,59	<b>0,009</b>
Iskemik ≤6 vs hemoragik >6 jam	-0,21	0,1	0,52	0,19
Iskemik >6 vs hemoragik ≤6jam	-0,39	0,02	0,8	0,06
Iskemik >6 vs hemoragik >6jam	-0,26	0,19	0,71	0,25
Hemoragik ≤6 vs hemoragik >6 jam	0,13	0,19	0,45	0,42

IK: interval kepercayaan

**Tabel 4. Perbedaan Kadar GFAP Berdasarkan Derajat Keparahan(n=58)**

Jenis Stroke dan DerajatKeparahan	N	Rerata GFAP (ng/mL)	p*
Iskemik, keparahan ringan	23	7,78	0,04
Iskemik, keparahan berat	5	4,94	
Hemoragik, keparahan ringan	20	16,61	
Hemoragik, keparahan berat	10	17,69	

\*Uji *one way anova*

Tingkat keparahan stroke yang diukur dengan skor NIHSS signifikan tinggi pada kelompok stroke hemoragik dibanding stroke iskemik (p=0,001). Hal ini kemungkinan disebabkan oleh kenyataan bahwa RSUP Dr. M. Djamil, Padang merupakan rumah sakit tersier. Kebanyakan pasien yang dikirim ke RSUP Dr. M. Djamil, Padang merupakan pasien yang tidak tertangani di rumah sakit sekunder. Selain itu berbagai faktor lain seperti luas lesi dan komorbiditas turut mempengaruhi tingkat keparahan saat masuk RS.<sup>9,10</sup>

Median kadar GFAP serum pada stroke hemoragik 8,89 (2,14–74,02)ng/mL, lebih tinggi secara bermakna (p=0,006) daripada stroke iskemik 4,75 (0,99-21,79)ng/mL. Hasil ini sama dengan yang didapatkan peneliti lain. Foerch dkk (2006) mendapatkan median kadar GFAP pada perdarahan intraserebral 11 ng/L (0-3096 ng/L) sedangkan stroke iskemik 0ng/L (0-14 ng/L), p<0,001).<sup>5</sup> Demikian juga dengan penelitian Foerch dkk (2012), mendapatkan median kadar GFAP perdarahan intraserebral 1,91 µg/L (0,41-17,66 µg/L) dibanding stroke iskemik 0,08µg/L (0,02-0,14µg/L, p<0,001).<sup>9</sup> Hal ini mendukung hipotesis bahwa terjadinya disrupsi

astroglial yang cepat pada perdarahan intraserebral merupakan penyebab tingginya kadar GFAP yang terdeteksi dalam darah. Mayer dkk (2013) bahkan mendapatkan bahwa pada kebanyakan penyakit neurologi lain baik akut maupun kronik termasuk *stroke mimik* tidak berhubungan dengan peningkatan kadar GFAP yang bermakna seperti halnya perdarahan intraserebral.<sup>11</sup>

Rerata kadar tertinggi GFAP serum didapatkan pada kelompok stroke hemoragik dengan onset kurang dari 6 jam, diikuti oleh stroke hemoragik awitan lebih dari 6 jam. Dari uji *post hoc* didapatkan perbedaan yang bermakna rerata kadar GFAP serum antara stroke hemoragik dan stroke iskemik terlihat pada awitan kurang dari 6 jam. Hal ini menunjukkan bahwa waktu terbaik pemeriksaan kadar GFAP serum untuk membedakan antara stroke stroke hemoragik dan stroke iskemik adalah pada awitan stroke sebelum 6 jam, setelah itu terlihat bahwa kadar GFAP baik pada stroke stroke hemoragik maupun stroke iskemik cenderung menurun, dan walaupun rerata kadar diantara kedua kelompok tersebut masih tetap berbeda namun tidak lagi bermakna.

Temuan penelitian ini sejalan dengan hasil yang didapatkan beberapa peneliti terdahulu. Dvorak dkk (2009) mendapatkan waktu terbaik pemeriksaan GFAP untuk membedakan stroke iskemik dan hemoragik adalah antara 2-6 jam dengan akurasi mencapai >0,8,<sup>7</sup> sedangkan Priyanto dkk (2013) mendapatkan nilai sensitifitas tertinggi pada 4 jam pertama serangan, yaitu mencapai 100%.<sup>8</sup>

Alasan waktu kurang dari 6 jam yang optimal dalam membedakan stroke hemoragik dan stroke iskemik berdasarkan kadar GFAP serum, belum

Tabel 5. Uji *Post-hoc* Perbedaan Rerata Kadar GFAP Berdasarkan Derajat Keparahan (n=58)

Jenis Stroke dan Skor NIHSS	Perbedaan		IK 95%	p*
	Rerata	Min	Maks	
Iskemik ringan vs iskemik berat	0,16	0,16	0,47	0,32
Iskemik ringan vs hemoragik ringan	-0,29	0,09	0,68	0,14
Iskemik ringan vs hemoragik berat	-0,23	0,03	0,49	0,08
Iskemik berat vs hemoragik ringan	-0,45	0,03	0,86	0,03
Iskemik berat vs hemoragik berat	-0,39	0,09	0,69	0,01
Hemoragik ringan vs hemoragik berat	0,06	0,31	0,43	0,75

\*Uji *post-hoc* LSD, IK: interval kepercayaan

sepenuhnya dimengerti. Kemungkinan disebabkan oleh terbentuknya hematoma pada stroke hemoragik, menyebabkan disrupsi daerah sekitar hematoma yang cepat dan mencetuskan reaksi gliosis (astrogliosis) paling besar. Pada stroke iskemik, dalam kurun waktu tersebut walaupun terjadi kematian sel, namun struktur neuronal dan glia masih terpelihara sehingga reaksi astrogliosis yang dicetuskan tidak sebesar pada stroke hemoragik. Setelah itu reaksi gliosis tetap terjadi pada kedua jenis stroke namun lajunya tidak sebesar sebelum 6 jam serangan sehingga perbedaannya tidak bermakna sebelum 6 jam serangan stroke.<sup>7,9</sup>

Ditinjau berdasarkan tingkat keparahan stroke berdasarkan NIHSS terlihat bahwa rerata kadar GFAP serum tertinggi didapatkan pada kelompok stroke hemoragik yang relatif berat (skor NIHSS >14), diikuti oleh stroke hemoragik yang relatif lebih ringan (skor NIHSS ≤14), baru diikuti dengan stroke iskemik. Terlihat bahwa rerata kadar GFAP serum pada stroke hemoragik yang relatif lebih ringan sekalipun tetap lebih tinggi dibanding stroke iskemik yang berat secara bermakna (p=0,03). Pada masing-masing kelompok stroke hemoragik dan iskemik tidak dijumpai perbedaan yang bermakna kadar GFAP serum antara penderita dengan tingkat keparahan yang relatif ringan (NIHSS ≤14) dengan tingkat keparahan yang relatif lebih berat (NIHSS >14).

Hasil penelitian ini senada dengan Foerch dkk (2006) yang mendapatkan sensitivitas pemeriksaan GFAP serum meningkat pada kelompok subjek dengan tingkat keparahan yang lebih berat (NIHSS ≥6). Selain itu Foerch juga mendapatkan bahwa

pada kelompok penderita stroke hemoragik terdapat korelasi antara kadar GFAP serum dengan skor NIHSS saat awal (r=0,336, p=0,042).<sup>5</sup>

Terdapat sejumlah keterbatasan penelitian ini. Pertama, lokasi dan luas infark pada stroke iskemik tidak dianalisis, demikian juga pada stroke hemoragik tidak diperhitungkan lokasi hematoma. Hal tersebut dapat mempengaruhi tinggi rendahnya kadar GFAP serum,<sup>5,9</sup> namun tidak dibuktikan pada penelitian ini. Kedua, pemeriksaan kadar GFAP serum hanya dilakukan satu kali, sehingga tidak diketahui kapan kadarnya mulai meningkat dan kembali normal. Perlu juga penelitian lebih lanjut dengan memperhitungkan volume infark dan volume hematoma.

## KESIMPULAN

Terdapat perbedaan kadar GFAP serum antara stroke iskemik dan hemoragik pada fase akut stroke, terutama pada awitan 6 jam. Rerata kadar GFAP serum pada stroke hemoragik dengan tingkat keparahan lebih rendah tetap lebih tinggi dibanding stroke iskemik dengan tingkat keparahan yang lebih besar.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Sofroniew MV, Vinters HV. Astrocytes: biology and pathology. *Acta Neuropathol.* 2009;119:7-35.
2. Marginean IC, Stanca DM, Vacaras V, Soritau O, Margiean M, Muresanu DF. Plasmatic markers in hemorrhagic stroke. *J Med Life.* 2010;4(2):148-150.
3. Saenger AK, Christenson RH. Stroke biomarkers: progress and challenges for diagnosis, prognosis, and treatment. *Clin Chem.* 2010;56(1):21-33.
4. Hamby ME, Sofroniew V. Reactive astrocytes as therapeutic targets for CNS disorders. *Neurotherapeutic.* 2010;7(4):494-506.
5. Foerch C, Curdt I, Yan B, Dvorak F, Hermans M,

- Berkefeld J, dkk. Serum glial fibrillary acidic protein as a biomarker for intracerebral haemorrhage in patients with acute stroke. *J Neurol Neurosurg Psych.* 2006;77:181-184.
6. Uden J, Strandeberg K, Malm J, Campbell E, Rosengren L, Stenflo J, dkk. Explorative investigation of biomarkers of brain damage and coagulation system activation in clinical stroke differentiation. *J Neurol.* 2009;256:72-77.
  7. Dvorak F, Haberer I, Sitzer M, Foerch C. Characterization of the diagnostic window of serum glial fibrillary acidic protein for the differentiation of intracerebral haemorrhage and ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2009;27(1):37-41.
  8. Priyanto Y, Susilo H. Uji diagnostik pemeriksaan kadar GFAP (glial fibrillary acidic protein) Serum untuk membedakan stroke perdarahan dan bukan perdarahan/iskemik pada penderita stroke akut. *J Emerg.* 2013;2(1).
  9. Foerch C, Niessner M, Back T, Bauerle M, De Manhis GM, Ferbert A, dkk. 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).
  10. Hjalmarsson C, Manhem K, Bokemark L, Andersson B. The role of prestroke glycemic control on severity and outcome of acute ischemic stroke. *Stroke Res Treat.* Hindawi Publishing Cooperation, Vol 2014.
  11. Mayer CA, Brunkhorst R, Niessner M, Pfeilschifter W, Steinmentz H, Foerch C. Blood level of glial fibrillary acidic protein (gfap) in patient with neurological disease. *Plos One* 2013;8(4).