

TESIS

HUBUNGAN *MEAN PLATELET VOLUME (MPV)*, *PLATELET CRIT (PCT)*, DAN *PLATELET COUNT (PC)* DENGAN LUARAN KLINIS STROKE ISKEMIK AKUT

CORRELATION OF MEAN PLATELET VOLUME (MPV), PLATELET CRIT (PCT), AND PLATELET COUNT (PC) ON CLINICAL OUTCOME OF ACUTE ISCHEMIC STROKE



OLEH :

EVA LUSY ANGGRENI

C155182009

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
PROGRAM STUDI NEUROLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

HUBUNGAN *MEAN PLATELET VOLUME (MPV)*, *PLATELET CRIT (PCT)*, DAN *PLATELET COUNT (PC)* DENGAN LUARAN KLINIS STROKE ISKEMIK AKUT

KARYA AKHIR

Sebagai syarat untuk mencapai Gelar Spesialis Neurologi

Disusun dan diajukan

EVA LUSY ANGGRENI

Kepada:

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1

PROGRAM STUDI NEUROLOGI

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR

HUBUNGAN MEAN PLATELET VOLUME (MPV), PLATELET CRIT (PCT), DAN PLATELET COUNT (PC) DENGAN LUARAN KLINIS STROKE ISKEMIK AKUT

Disusun dan diajukan oleh

EVA LUSY ANGGRENI

C155182009

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Program Studi Neurologi

Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

pada tanggal **5 JANUARI 2023**

dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,


Pembimbing Pendamping,


Dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K), DFM
NIP 196209211988111001


Dr. dr. Nadra Maricar, Sp.S(K)
NIP 196212311989032048

Ketua Program Studi Neurologi
FK Universitas Hasanuddin

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin


Dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K), DFM
NIP 196209211988111001


Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK
NIP 196805301996032001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Eva Lusy Anggreni

No. Mahasiswa : C155182009

Program Studi : Neurologi

Jenjang : Program Pendidikan Dokter Spesialis-1

Menyatakan dengan ini bahwa tesis dengan judul Hubungan *Mean Platelet Volume (Mpv)*, *Platelet Crit (Pct)*, Dan *Platelet Count (Pc)* Dengan Luaran Klinis Stroke Iskemik Akut adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari tesis karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan melanggar hak cipta pihak lain, saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 20 Januari 2023

Yang menyatakan

A handwritten signature in black ink is written over a red 5000 Rupiah stamp. The stamp features the Garuda Pancasila emblem and the text 'METERAL TEMPEL' and 'C93AKX182766012'.

Eva Lusy Anggreni

KATA PENGANTAR

Salam sejahtera penulis ucapkan kepada seluruh pembaca. Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas berkat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul **HUBUNGAN MEAN PLATELET VOLUME (MPV), PLATELET CRIT (PCT), DAN PLATELET COUNT (PC) DENGAN LUARAN KLINIS STROKE ISKEMIK AKUT**. Tesis ini tersusun dengan baik berkat kerja keras, ketekunan, kesabaran, bantuan, dan kerja sama dari berbagai pihak. Pada kesempatan ini, penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang terlibat secara langsung maupun tidak langsung.

Pada kesempatan pertama, penulis mengucapkan terima kasih terutama untuk suami saya Ahmad Aji Setia Praja dan anak saya Aya Sophia Ahmad, atas doa, kasih sayang, kesabaran, dan dukungan yang telah diberikan sehingga penulis dapat menyelesaikan pendidikan dengan baik, dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada kedua orang tua saya, Bapak Suyatno Riyun dan Ibu Endang Suhartati, mertua saya Bapak Busyroni dan Ibu Siti Asiyah, serta saudara saya Ade Irfandy, Tri Septia dan Eka Putri, atas segala dukungannya selama ini kepada penulis.

Penulis dengan tulus dan penuh rasa hormat menyampaikan penghargaan dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Dr. dr. Andi Kurnia Bintang, Sp.S(K), MARS sebagai Ketua Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin periode 2019–2023, serta dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K), DFM sebagai Ketua Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin periode 2019–2023 sekaligus pembimbing akademik penulis, atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan sejak awal pendidikan dokter spesialis hingga tesis ini selesai.

Tesis ini dapat diselesaikan berkat bantuan dan partisipasi berbagai pihak. Dalam kesempatan ini, penulis menghaturkan terima kasih yang tulus kepada dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K), DFM sebagai Ketua Komisi Penasihat / Pembimbing Utama, Dr. dr. Nadra Maricar, Sp.S(K) sebagai Anggota Penasihat /

Sekretaris Pembimbing, dr. Gita Vita Soraya, Ph.D sebagai Anggota Komisi Penasihat / Pembimbing Metode Penelitian dan Statistik, Dr. dr. Andi Kurnia Bintang, Sp.S(K), MARS sebagai Anggota Tim Penilai, serta dr. Muh Iqbal Basri, M.Kes, Sp.S(K) sebagai Anggota Tim Penilai, yang telah memberikan waktu dan bimbingan sejak proposal hingga seminar hasil penelitian.

Terima kasih yang sebesar-besarnya penulis haturkan kepada semua supervisor Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin: Prof. Dr. dr. Amiruddin Aliah, MM, Sp.S(K); Dr. dr. Susi Aulina, Sp.S(K), dr. Louis Kwandow, Sp.S(K); dr. Abdul Muis, Sp.S(K); Dr. dr. Hasmawaty Basir, Sp.S(K); Dr. dr. Yudy Goysal, Sp.S(K); Dr. dr. David Gunawan Umbas, Sp.S(K); Dr. dr. Jumraini Tammasse, SpS(K); dr. Cahyono Kaelan, Ph.D, Sp.PA(K), Sp.S; dr. Ummu Atiah, Sp.S(K); dr. Mimi Lotisna, Sp.S(K); Dr. dr. Audry Devisanty Wuysang, Sp.S(K); dr. M. Yunus Amran, Ph.D, Sp.S(K), FIPM, FINR, FINA; dr. Andi Weri Sompas, Sp.S(K); dr. M. Erwin Rachman, M.Kes, Sp.S(K); dr. Anastasia Juliana, Sp.S(K); dr. M. Iqbal Basri, Sp.S(K); dr. Sri Wahyuni Gani, Sp.S(K), M.Kes; dan dr. Citra Rosyidah, Sp.S(K), M.Kes yang telah memberi petunjuk kepada penulis. Terima kasih kepada staf Neurologi: Bapak Isdar Ronta, Sdr. Syukur, Bapak Arfan, dan Ibu I Masse, SE, yang telah membantu masalah administrasi, fasilitas perpustakaan, serta penyelesaian tesis ini.

Terima kasih kepada para teman sejawat grup neurospartan (dr. Faisal Fakhri, dr. Raully Rahmadhani, dr. Teuku Rahmat Irdiansyah, dr. Anita Amir, dr. Kasmawati, dr. Fiddya Putri, dr. Ita Purwanti, dr. Dwi Setia Ningrum, dr. Helen, dr. Kharina Novialie, dr. Alvian Wandy, dr. A. Muhammad Irsyadat, dr. Christian Solihin, dr. A. Ahwal M. H. Rauf) yang telah berbagi suka dan duka, serta banyak memberikan bantuan, motivasi, dan dukungan selama masa pendidikan; para teman sejawat PPDS Neurologi lain yang turut membantu dalam penyelesaian tesis ini (dr. Helen, dr. Ita Purwanti, dr. Kharina Novialie, dr. Christian Solihin, dr. Gita Vita Soraya, Ph.D); kak Risqoh yang membantu mencarikan data sekunder penelitian. Kebersamaan dan persaudaraan merupakan hal yang tak terlupakan. Semoga persaudaraan ini tetap terjaga sampai seterusnya.

Penulis menyampaikan permohonan maaf yang sebesar-besarnya kepada semua pihak atas segala kesalahan yang terjadi selama penyusunan tesis ini. Penulis berharap karya akhir ini dapat memberikan sumbangan terhadap

perkembangan neurologi di masa depan. Semoga Tuhan Yang Maha Esa selalu menyertai setiap langkah pengabdian kita.

Makassar, 20 Januari 2023

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Eva Lusy Anggreni' with a stylized flourish.

Eva Lusy Anggreni

ABSTRAK

EVA LUSY ANGGRENI. *Hubungan Mean Platelet Volume (MPV), Platelet Crit (PCT), dan Platelet Count (PC) dengan Luaran Klinis Stroke Iskemik Akut* (dibimbing Muhammad Akbar, Nadra Maricar, Andi Kurnia Bintang, Muh Iqbal Basri dan Gita Vita Soraya)

Pendahuluan: Stroke merupakan penyebab utama kematian dan kecacatan di seluruh dunia dan menimbulkan beban sosial ekonomi. Trombosit memiliki peran penting dalam perkembangan dan prognosis penyakit. Terdapat parameter untuk memantau trombosit dan perubahannya, yaitu *Mean Platelet Volume (MPV)*, *Mean Platelet Count (MPC)*, dan *Platelet Crit (PCT)*, dianggap dapat menjadi prediktor baru prognosis penyakit stroke iskemik. Oleh sebab itu, peneliti ingin menilai hubungan MPV, PCT, dan PC terhadap luaran klinis stroke iskemik akut.

Tujuan: Mengetahui hubungan *mean platelet volume (MPV)*, *platelet crit (PCT)* dan *platelet count (PC)* dengan luaran klinis pasien stroke iskemik akut.

Metode: Studi *retrospective longitudinal* ini dilakukan di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo, Makassar dengan mengambil data sekunder pada Januari 2020–Desember 2021. Luaran klinis stroke dinilai dengan skor Barthel Index. Statistik dilakukan dengan GraphPad Prism 9 XML Project. Protokol studi disetujui Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Hasil: Sebanyak 111 subjek memenuhi kriteria. Dari karakteristik subjek ditemukan jenis kelamin laki-laki (58,5%), usia 45-59 tahun (49,6%) dan hipertensi (66,6%) adalah sampel terbanyak pada penelitian ini. Nilai rata-rata MPV pada penelitian ini didapatkan $9,295 \pm 1,218$, nilai rata-rata PCT $0,453 \pm 1,863$, dan nilai rata-rata PC 274811 ± 82067 . Dari uji korelasi *Pearson* didapatkan korelasi terbalik antara MPV dengan luaran klinis stroke iskemik akut bersifat lemah dan tidak signifikan ($p = 0,4782$, $r = -0,0680$). Pada uji korelasi PCT terdapat korelasi searah yang lemah dan tidak signifikan antara PCT dengan luaran klinis stroke iskemik akut ($p = 0,8496$, $r = 0,0214$). Pada uji korelasi PC terdapat korelasi searah yang lemah dan tidak signifikan antara PC dengan luaran klinis stroke iskemik akut ($p = 0,8248$, $r = 0,0212$).

Diskusi: Nilai rata-rata *mean platelet volume (MPV)* pada penelitian ini adalah $9,295 \pm 1,218$, nilai rata-rata *platelet crit (PCT)* $0,453 \pm 1,863$, dan nilai rata-rata *platelet count (PC)* 274811 ± 82067 . Tidak didapatkan hubungan antara MPV, PCT, dan PC dengan luaran klinis stroke iskemik akut.

Kesimpulan: Tidak terdapat hubungan antara nilai MPV, PCT, dan PC dengan luaran klinis pasien stroke iskemik akut.

Kata kunci: stroke iskemik, MPV, PCT, PC, luaran klinis, *Barthel Index*

ABSTRACT

EVA LUSY ANGGRENI. *Correlation of Mean Platelet Volume (MPV), Platelet Crit (PCT), and Platelet Count (PC) on Clinical Outcome of Acute Ischemic Stroke* (supervised by Muhammad Akbar, Nadra Maricar, Andi Kurnia Bintang, Muh Iqbal Basri and Gita Vita Soraya)

Introduction: Stroke is a major cause of death and disability worldwide and creates a socio-economic burden. Platelets have an important role in disease development and prognosis. There are parameters to monitor platelets and their changes, that is Mean Platelet Volume (MPV), Mean Platelet Count (MPC), and Platelet Crit (PCT), which are considered to be new predictors of ischemic stroke prognosis. Therefore, researchers want to assess the correlation between MPV, PCT, and PC on the clinical outcome of acute ischemic stroke.

Objective: Knowing the correlation between mean platelet volume (MPV), platelet crit (PCT) and platelet count (PC) with the clinical outcome of acute ischemic stroke patients.

Method: This *longitudinal retrospective* study was conducted at Wahidin Sudirohusodo Hospital, Makassar by taking secondary data in January 2020-December 2021. The clinical outcomes of stroke was assessed with a Barthel Index score. Statistics are done with GraphPad Prism 9 XML Project. The study protocol was approved by the Health Research Ethics Committee of the Faculty of Medicine, Hasanuddin University.

Results: A total of 111 subjects met the criteria. From the characteristics of the subjects, it was found that male sex (58.5%), age 45-59 years (49.6%) and hypertension (66,6%) were the most samples in this study. The average MPV value in this study was 9.295 ± 1.218 , the average PCT value was 0.453 ± 1.863 , and the average PC value was 274811 ± 82067 . From the Pearson correlation test, the inverse correlation between MPV and the clinical outcome of acute ischemic stroke was weak and not significant ($p = 0.4782$, $r = -0.0680$). In the PCT correlation test, there was a weak and insignificant unidirectional correlation between PCT and the clinical outcome of acute ischemic stroke ($p = 0.8496$, $r = 0.0214$). In the PC correlation test, there was a weak and insignificant unidirectional correlation between PC and the clinical outcome of acute ischemic stroke ($p = 0.8248$, $r = 0.0212$).

Discussion: The average value of the mean platelet volume (MPV) in this study was 9.295 ± 1.218 , the mean platelet crit (PCT) was 0.453 ± 1.863 , and the average platelet count (PC) was 274811 ± 82067 . No relationship was found between MPV, PCT, and PC with clinical outcome of acute ischemic stroke.

Conclusion: There is no correlation between MPV, PCT, and PC values with clinical outcomes of acute ischemic stroke patients.

Keywords: ischemic stroke, MPV, PCT, PC, clinical output, *Barthel Index*

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN SAMPUL	ii
LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Hipotesis Penelitian	5
1.4 Tujuan Penelitian	6
1.5 Manfaat Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1 Stroke Iskemik	7
2.1.1 Definisi	7
2.1.2 Patofisiologi Stroke Iskemik	7
2.1.3 Perubahan histopatologis vaskuler, biokimia dan fungsional pada stroke iskemik	10
2.1.4 Kerusakan jaringan otak karena stroke iskemik	11

2.2 Aterosklerosis	14
2.3 Viskositas Darah dan Stroke	15
2.4 Trombosit dan Hemostasis	17
2.5 Trombosit dan Perannya Dalam Stroke Iskemik	21
2.6 <i>Mean Platelet Volume</i> (MPV)	22
2.6.1 Hubungan antara MPV dengan luaran klinis stroke iskemik	23
2.7 <i>Platelet Crit</i> (PCT)	25
2.7.1 Hubungan antara PCT dengan luaran klinis stroke iskemik	26
2.8 <i>Platelet Count</i> (PC)	28
2.8.1 Hubungan antara PC dengan luaran klinis stroke iskemik	29
2.9 Faktor-Faktor Yang Berpengaruh Terhadap Luaran Klinis Stroke Iskemik Akut	36
2.10 Barthel indeks dalam menilai luaran klinis stroke iskemik	41
2.11 Kerangka Teori	45
2.12 Kerangka Konsep.....	46
BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....	47
3.1 Jenis Penelitian.....	47
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian	47
3.3 Populasi Penelitian	47
3.4 Sampel Penelitian.....	47
3.5 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	47

3.6 Cara Kerja	48
3.7 Variabel Penelitian	49
3.8 Definisi Operasional.....	49
3.9 Alur Penelitian.....	51
3.10 Analisis Data dan Uji Statistik	52
3.11 Izin Penelitian dan Kelayakan Etik	52
BAB IV HASIL PENELITIAN	53
4.1 Karakteristik Sampel Penelitian.....	53
4.2 Analisis Perbedaan MPV, PCT, dan PC pada Ketiga Kategori Luaran Klinis	55
4.3 Analisis Hubungan Antara MPV, PCT, dan PC terhadap Luaran Klinis	57
BAB V PEMBAHASAN	60
5.1 Karakteristik Sampel Penelitian	60
5.2 Hubungan antara MPV, PCT, dan PC dengan derajat klinis Stroke Iskemik Akut Berdasarkan Skor Barthel Indeks	61
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	68
6.1 Kesimpulan	68
6.2 Saran	68
DAFTAR PUSTAKA	69
LAMPIRAN	80

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Perbandingan studi MPV, PCT, dan PC pada pasien stroke iskemik	32
Tabel 2. Barthel Indeks	43
Tabel 3. Karakteristik dasar subjek penelitian pada ketiga kategori luaran klinis	54

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Komponen utama hemostasis	19
Gambar 2. Mekanisme aktivasi trombosit.....	20
Gambar 3. Perbedaan nilai MPV pada pasien stroke iskemik akut	
Dengan tiga kategori luaran klinis	56
Gambar 4. Perbedaan nilai PCT pada pasien stroke iskemik akut	
Dengan tiga kategori luaran klinis	56
Gambar 5. Perbedaan nilai PC pada pasien stroke iskemik akut	
Dengan tiga kategori luaran klinis	57
Gambar 6. Analisis hubungan MPV dengan Luaran Klinis	
Stroke Iskemik Akut	58
Gambar 7. Analisis hubungan PCT dengan Luaran Klinis	
Stroke Iskemik Akut	58
Gambar 8. Analisis hubungan PC dengan Luaran Klinis	
Stroke Iskemik Akut	59

DAFTAR SINGKATAN

ADL	: <i>Activity of daily living</i>
ADP	: <i>Adenosine diposphate</i>
AHA	: <i>American hearth association</i>
ATP	: <i>Adenosine triphosphate</i>
BI	: Barthel indeks
CVD	: <i>Cerebrovascular diseases</i>
GPVI	: Glikoprotein VI
IMA	: Infark miokard akut
IF	: Interferon
IL	: Interleukin
MI	: <i>Myocardial infarction</i>
MPV	: <i>Mean platelet volume</i>
mRS	: <i>Modified rakin scale</i>
NMDA	: N-methyl-d-aspartate
PC	: <i>Platelet count</i>
PCT	: <i>Platelet crit</i>
PDW	: <i>Platelet distribution width</i>
PLT	: <i>Platelet</i>
RNL	: Rasio neutrophil-limfosit
TNF- α	: Tumour necrosis factor- α
vWF	: <i>von Willebrand's Factor</i>
WHO	: <i>World health organization</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

Stroke merupakan penyebab utama kematian dan kecacatan di seluruh dunia dan menimbulkan beban sosial ekonomi (Benjamin *et al.*, 2018). Menurut *World Health Organization* (WHO) stroke adalah manifestasi klinis dari gangguan fungsi serebral, baik fokal maupun menyeluruh (global) yang berlangsung dengan cepat, lebih dari 24 jam, atau berakhir dengan kematian, tanpa ditemukannya penyebab selain daripada gangguan vaskular. Definisi ini termasuk stroke iskemik, perdarahan intraserebral, dan perdarahan subarachnoid (McGrath, Canavan and O'Donnell, 2018). Data dari *Indonesian Stroke Registry* melaporkan prevalensi stroke nasional mencapai 8.2/1000 penduduk, dimana 67.1% dari 1087 pasien yang diteliti akhirnya didiagnosis sebagai stroke iskemik (Wicaksana, Adrianto and Rehatta, 2017). Di Indonesia, berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2018, prevalensi stroke mencapai 10,8 per 1000 penduduk, dengan prevalensi tertinggi adalah di provinsi Kalimantan Timur, sementara provinsi Sulawesi Selatan menempati urutan ketujuh belas (Kementrian Kesehatan, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan., 2018)

Aterosklerosis merupakan salah satu penyebab terjadinya stroke iskemik. Keseimbangan antara pembentukan fibrin, aktivasi trombosit, dan fibrinolisis, memainkan peran penting dalam kejadian aterotrombotik serebral dan proses iskemik, melalui proses adhesi, reaksi pelepasan dan agregasi trombosit (Lok *et al.*, 2017)

Trombosit memainkan peran penting dalam patofisiologi stroke iskemik dengan mengembangkan trombus intravascular setelah erosi atau pecahnya plak aterosklerotik (Greisenegger *et al.*, 2004). Aktivasi dan agregasi trombosit sangat penting dalam patogenesis stroke iskemik akut. Terdapat parameter untuk memantau trombosit dan perubahannya, yaitu *Mean Platelet Volume* (MPV), *Mean Platelet Count* (MPC), *Platelet Crit* (PCT), dan *Platelet Distribution Width* (PDW). Bersama-sama, ini disebut indeks trombosit. Studi

telah menunjukkan bahwa indeks ini adalah indikator yang baik pada keadaan trombotik (Giovanetti, do Nascimento and de Paula, 2011).

MPV adalah penilaian ukuran trombosit, ini merupakan salah satu penanda fungsi trombosit karena trombosit yang berukuran lebih besar secara enzimatik dan metabolik lebih aktif serta mempunyai potensi kemampuan trombotik lebih besar dibanding yang berukuran kecil (Yaghoubi *et al.*, 2013). Ukuran trombosit yang besar mengandung lebih banyak granula dan menghasilkan lebih banyak tromboxan A₂ yang merupakan aktivator platelet dan vasokonstriktor kuat yang memiliki konsekuensi patologis jika aktivasinya tidak terkontrol. Pada percobaan *in vitro*, peningkatan MPV telah dikaitkan dengan agregasi platelet yang lebih besar sebagai respon terhadap adenosine diphosphate (ADP) dan kolagen (Greisenegger *et al.*, 2004).

Penelitian oleh Ghahremanfard *et al.*, (2013) didapatkan kesimpulan bahwa MPV berhubungan dengan tingkat keparahan stroke iskemik akut dan memiliki nilai prediktif yang tinggi untuk membedakan stroke iskemik yang berat dan ringan (Ghahremanfard *et al.*, 2013). Penelitian lain yang dilakukan oleh Gandhi dan Sharma (2020) memberikan hasil yang sama, nilai MPV yang tinggi akan memberikan derajat klinis yang berat pada pasien stroke iskemik (Gandhi and Sharma, 2020) dan penelitian oleh Demir (2019) yang mengatakan bahwa MPV telah dianalisis sebagai penanda potensial prognosis pasien, dan sebagian besar penelitian mengaitkan nilai yang lebih tinggi dengan hasil klinis yang lebih buruk (Demir, 2019). Berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Ntaios *et al.*, (2010) bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara MPV dengan derajat keparahan stroke pada analisis univariat (Ntaios *et al.*, 2010). Hasil penelitian ini juga sejalan dengan yang dilakukan oleh Lok *et al.*, 2017 yang menemukan bahwa MPV tidak terkait dengan morbiditas dan mortalitas pasien secara keseluruhan (Lok *et al.*, 2017).

Platelet crit (PCT) juga disebut massa trombosit adalah volume pada trombosit dalam darah. Jumlah trombosit dalam darah dipertahankan dalam keadaan ekuilibrium dengan regenerasi dan eliminasi (Chandrashekar, 2013) (Budak, Polat and Huysal, 2016). PCT ini dapat diturunkan dari data yang diperoleh dari hitung darah lengkap rutin dan diterima sebagai indikator trombosit yang bersirkulasi dalam satuan volume darah. Studi yang dilakukan

untuk mendeteksi hubungan antara PCT dan hasil stroke masih kurang, dan hasilnya bertentangan; satu penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh O'Malley *et al.*, (1995) tidak menemukan perbedaan massa trombosit pada pasien stroke dibandingkan dengan kontrol sedangkan Tohgi *et al.*, (1991) menemukan penurunan jumlah trombosit, MPV dan PCT pada pasien dengan infark lakunar. Dari hasil penelitian yang dilakukan oleh Mohamed *et al.*, (2019) menegaskan bahwa peningkatan massa trombosit (PCT) yang lebih tinggi secara signifikan berkorelasi dengan hasil jangka pendek dari stroke iskemik tetapi tidak dianggap sebagai prediktor independen, dan penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menjelaskan korelasi ini (Mohamed *et al.*, 2019).

Platelet count (PC) adalah salah satu parameter utama yang menggambarkan fungsi dan aktivitas platelet, untuk produksi dan penuaan trombosit. PC memainkan peran penting dalam perkembangan dan prognosis stroke iskemik. PC diidentifikasi sebagai prediktor yang baik untuk prognosis stroke iskemik. Dilaporkan bahwa PC secara signifikan lebih rendah pada stroke iskemik akut dalam waktu 48 jam dan mencapai tingkat normal setelah sembilan hari dari onset gejala. Studi yang dilakukan oleh D'Erasmus *et al.*, (1990) dan Butterworth (1998) menunjukkan bahwa ada hubungan erat antara tingkat PC yang lebih rendah dengan prognosis yang buruk pada penderita stroke. Selanjutnya, pada studi yang dilakukan oleh Ranjith *et al.*, (2009) dan Sadeghi *et al.*, (2020) didapatkan bahwa tingkat PC yang lebih rendah juga diamati pada penyakit iskemik akut. Hasil yang berbeda didapatkan pada penelitian yang dilakukan oleh Elsayed *et al.*, (2017) bahwa PC yang lebih tinggi didapatkan pada pasien stroke iskemik. Namun, dalam beberapa penelitian seperti yang dilakukan oleh Greisenegger *et al.*, (2004), dan Cetin *et al.*, (2014), tidak ada korelasi yang signifikan antara PC dengan prognosis iskemik. Hasil kontroversial mungkin sebagian dijelaskan oleh ukuran sampel yang kecil, kriteria eksklusi yang tidak mencukupi dan metode pengelompokan yang berbeda. Sebuah studi yang dilakukan Bigalke *et al.*, (2009) menunjukkan bahwa ekspresi permukaan trombosit dari glikoprotein VI (GPVI) diekspresikan sebagian besar yang dapat meningkatkan proses adhesi trombosit dan informasi trombus, dan itu terkait dengan tingkat PC yang lebih rendah pada pasien ACS. Selanjutnya, sebuah penelitian yang dilakukan oleh

Jaremo *et al.*,(2000) berdasarkan miokard infark menemukan bahwa subjek dengan tingkat PC yang lebih rendah memiliki karakteristik inflamasi yang lebih parah dibandingkan dengan mereka yang memiliki tingkat PC yang lebih tinggi. Agregat leukosit-trombosit telah semakin diindikasikan dalam penelitian terkait terjadinya iskemik, yang bertindak sebagai penanda trombosit teraktivasi dan terkait dengan peradangan dan trombus. Peningkatan pembentukan agregat leukosit-trombosit setelah stroke iskemik dan reperfusi dapat memperburuk perekrutan leukosit, dan agregasi trombosit. (Quan *et al.*, 2017) (Elsayed and Mohamed, 2017).

Berbagai penelitian yang dilakukan secara terpisah telah menunjukkan adanya hubungan MPV, PCT dan PC dengan luaran klinis stroke iskemik, meskipun terdapat beberapa penelitian yang memberikan hasil yang bertentangan. Belum adanya penelitian untuk menilai MPV, PCT dan PC terhadap luaran klinis stroke iskemik yang dilakukan secara bersamaan dan adanya kontroversi dari hasil penelitian sebelumnya membuat penulis tertarik melakukan penelitian mengenai hubungan antara nilai MPV, PCT, dan PC dengan luaran klinis pasien stroke iskemik akut. Dari penelitian ini diharapkan adanya perbandingan langsung dari MPV, PCT dan PC pada populasi yang sama dalam menilai luaran klinis pasien dengan stroke iskemik akut. Pemeriksaan MPV, PCT dan PC tersedia secara luas, mudah dilakukan dan dengan biaya murah. Oleh karena itu, jika kegunaannya untuk menilai luaran klinis stroke iskemik jangka pendek dapat ditunjukkan dengan jelas, akan berguna untuk membantu para klinisi dalam praktik sehari-hari.

Dalam hal pemulihan stroke, diperkirakan bahwa 25% - 74% dari 50 juta penderita stroke di seluruh dunia memerlukan bantuan atau sepenuhnya tergantung pada pengasuh untuk *activity of daily living* (ADL) atau kegiatan hidup sehari-hari, setelah stroke. Selain manajemen medis setelah stroke akut untuk mencegah kerusakan otak lebih lanjut, rehabilitasi stroke dimulai sejak dini dengan tujuan akhir mencapai pemulihan yang lebih baik pada bulan-bulan pertama setelah stroke dan mengurangi kecacatan selama tahun-tahun berikutnya (Veerbeek *et al.*, 2011).

ADL pasien stroke telah dianggap sebagai salah satu item evaluasi yang paling dasar, dan tujuan utama untuk rehabilitasi. Ini terutama digunakan

dalam mengevaluasi tingkat cacat fungsional saraf pada pasien stroke, tingkat ketergantungan pada orang lain, dan beban fungsional yang ditimbulkan pada keluarga dan masyarakat. Barthel indeks (BI) telah banyak digunakan dalam evaluasi ADL pasien stroke selama fase terapi obat dan rehabilitasi. Penelitian yang dilakukan oleh Li *et al.*, (2020) mengevaluasi ADL pasien dengan infark serebral akut melalui skor BI, untuk melihat nilai prediktifnya dalam prognosis pasien tersebut. Dalam penelitian tersebut diperoleh kesimpulan bahwa BI adalah sistem penilaian yang sangat baik untuk memprediksi prognostik pasien dengan infark serebral akut (Li *et al.*, 2020).

Menurut Sharrack *et al.*, (1999) sebuah alat penilaian harus secara ilmiah dinilai baik dalam 3 sifat psikometri dasar, yaitu reliabilitas, validitas dan *responsiveness*. Dalam penelitian yang dilakukan oleh Assenza *et al.*, (2014) didapatkan hasil bahwa BI merupakan alat ukur yang valid, *reliable* dan berguna untuk menilai kecacatan pada stroke dengan nilai reliabilitas mencapai 95% (Assenza *et al.*, 2014). Dari hasil ini, penulis menggunakan Barthel indeks sebagai alat ukur untuk menilai luaran klinis pasien dengan stroke iskemik.

1.2 RUMUSAN MASALAH

- 1.2.1 Apakah *mean platelet volume* (MPV), *platelet crit* (PCT) dan *platelet count* (PC) memiliki hubungan dengan luaran klinis pasien stroke iskemik akut?

1.3 HIPOTESIS PENELITIAN

- 1.3.1 Terdapat hubungan antara *mean platelet volume* (MPV) dengan luaran klinis pasien stroke iskemik akut. Semakin tinggi nilai MPV, semakin rendah nilai *Barthel index*
- 1.3.2 Terdapat hubungan antara *platelet crit* (PCT) dengan luaran klinis pasien stroke iskemik akut. Semakin tinggi nilai PCT, semakin rendah nilai *Barthel index*
- 1.3.3 Terdapat hubungan antara *platelet count* (PC) dengan luaran klinis pasien stroke iskemik akut. Semakin rendah nilai PC, semakin rendah nilai *Barthel index*

1.4 TUJUAN PENELITIAN

1.4.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan *mean platelet volume* (MPV), *platelet crit* (PCT) dan *platelet count* (PC) dengan luaran klinis pasien stroke iskemik akut.

1.4.2 Tujuan Khusus

1.4.2.1 Menetapkan nilai *mean platelet volume* (MPV) penderita stroke iskemik akut.

1.4.2.2 Menetapkan nilai *platelet crit* (PCT) penderita stroke iskemik akut.

1.4.2.3 Menetapkan nilai *platelet count* (PC) penderita stroke iskemik akut.

1.4.2.4 Menilai luaran klinis penderita stroke iskemik akut dengan menggunakan barthel indeks.

1.4.2.5 Menentukan hubungan MPV dengan luaran klinis stroke iskemik akut.

1.4.2.6 Menentukan hubungan PCT dengan luaran klinis stroke iskemik akut.

1.4.2.7 Menentukan hubungan PC dengan luaran klinis stroke iskemik akut.

1.5 MANFAAT PENELITIAN

1.5.1 Memberikan informasi ilmiah mengenai hubungan *mean platelet volume*, *platelet crit* dan *platelet count* dengan luaran klinis stroke iskemik akut.

1.5.2 Diharapkan dapat membuka wawasan baru tentang pemberian terapi anti agregasi trombosit untuk mengurangi derajat keparahan dan perbaikan pada klinis stroke iskemik akut.

1.5.3 Sebagai sumber referensi bagi peneliti lain untuk melakukan penelitian selanjutnya terkait *mean platelet volume*, *platelet crit* dan *platelet count* pada stroke iskemik akut.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. STROKE ISKEMIK

2.1.1. Definisi

Definisi stroke menurut *World Health Organization* (WHO) adalah manifestasi klinis dari gangguan fungsi serebral, baik fokal maupun menyeluruh (global) yang berlangsung dengan cepat, lebih dari 24 jam, atau berakhir dengan kematian, tanpa ditemukannya penyebab selain daripada gangguan vaskular. Definisi ini termasuk stroke iskemik, perdarahan intraserebral, dan perdarahan subarachnoid (McGrath, Canavan and O'Donnell, 2018).

Stroke didefinisikan oleh *American Heart Association* (AHA) sebagai kumpulan gejala defisit neurologis, akibat gangguan fungsi otak akut baik fokal maupun global yang berlangsung mendadak, disebabkan oleh berkurangnya atau hilangnya aliran darah pada parenkim otak, retina atau medulla spinalis, yang dapat disebabkan oleh penyumbatan atau pecahnya pembuluh darah arteri maupun vena, yang dibuktikan oleh pemeriksaan imaging dan atau patologi (Coupland *et al.*, 2017).

2.1.2. Patofisiologi Stroke Iskemik

Kondisi iskemik akan menyebabkan kerusakan otak dengan mengaktifkan kaskade iskemik, yang berlanjut pada deplesi oksifen atau glukosa secara lokal, menyebabkan kegagalan produksi ATP (*adenosine triphosphate*). Hal ini mempengaruhi proses-proses yang dibutuhkan oleh sel untuk bertahan hidup, sehingga memicu serangkaian peristiwa yang berujung pada cedera dan kematian sel. Tingkat kerusakan biasanya tergantung pada durasi, keparahan, dan lokasi iskemia. Penurunan energi selular akibat kegagalan mitokondria akan

menyebabkan deplesi energi lebih lanjut dan memicu kematian sel melalui proses apoptosis. Iskemik juga akan menyebabkan kekurangan kalium dan ATP, yang penting untuk pertukaran energi. Meskipun defisit energi tidak serta merta menyebabkan kematian sel, namun oklusi yang berlangsung 5-10 menit dapat menyebabkan cedera otak yang permanen. Kebanyakan kasus stroke iskemik tidak menyebabkan oklusi total pada pembuluh darah, namun oklusi parsial dalam waktu lama juga dapat menyebabkan gangguan regulasi gradien ion dan produk metabolisme anaerobik seperti hidrogen dan asam laktat (Deb, Sharma and Hassan, 2010).

Pada dasarnya, proses terjadinya stroke iskemik diawali oleh adanya sumbatan pembuluh darah oleh trombus atau emboli yang mengakibatkan sel otak mengalami gangguan metabolisme, karena tidak mendapat suplai darah, oksigen, dan energi. Trombus terbentuk oleh adanya proses aterosklerosis pada arkus aorta, arteri karotis, maupun pembuluh darah serebral. Proses ini diawali oleh cedera endotel dan inflamasi yang mengakibatkan terbentuknya plak pada dinding pembuluh darah. Plak akan berkembang semakin lama semakin tebal dan sklerotik. Trombosit kemudian akan melekat pada plak serta melepaskan faktor-faktor yang menginisiasi kaskade koagulasi dan pembentukan trombus (Al Rasyid et al., 2017). Sekresi mediator kimia dari trombosit dan endotel vaskular menyebabkan adhesi dan agregasi trombosit. Trombosit yang aktif akan melepaskan ADP dan asam arakidonat. Asam arakidonat akan diubah oleh enzim siklo-oksigenase menjadi prostaglandin G₂ yang kemudian akan diubah menjadi prostaglandin H₂ oleh enzim peroksidase (PGH₂). PGH₂ akan diubah oleh enzim tromboxan sintetase menjadi tromboxan A₂ yang akan merangsang agregasi trombosit. (Caplan, 2016)

Trombus dapat lepas dan menjadi embolus atau tetap pada lokasi asal dan menyebabkan oklusi dalam pembuluh darah tersebut. Emboli merupakan bagian dari trombus yang terlepas dan menyumbat

pembuluh darah dibagian yang lebih distal. Emboli ini dapat berasal dari trombus di pembuluh darah, tetapi sebagian besar berasal dari trombus di jantung yang terbentuk pada keadaan tertentu, seperti atrial fibrilasi dan riwayat infark miokard. Bila proses ini berlanjut akan terjadi iskemia jaringan otak yang menyebabkan kerusakan bersifat sementara atau menjadi permanen yang disebut infark. (Rasyid et al., 2017)

Pada daerah disekitar penumbra, terdapat berbagai tingkatan kecepatan aliran darah otak. Pada daerah yang dekat dengan infark, ADO sekitar 10 ml/100 gram otak/menit. Daerah ini juga disebut sebagai daerah dengan ambang kematian sel (*threshold of neuronal death*). Pada daerah yang lebih jauh dari infark merupakan daerah dimana aktivitas listrik neuronal terhenti dan struktur intrasel tidak terintegrasi dengan baik memiliki ADO sekitar 20 ml/100 gram otak/menit. Daerah yang lebih luar lagi adalah daerah oligemia dengan ADO sekitar 30-40 ml/ 100 gram otak/menit. Apabila kondisi penumbra ini tidak tertolong secepatnya maka tidak menutup kemungkinan daerah yang mendapat aliran darah dengan kecepatan kurang tadi akan berubah menjadi daerah yang infark. (Rasyid et al., 2017)

Pada daerah yang mengalami iskemik, terjadi penurunan kadar *adenosine triphosphate* (ATP) sehingga terjadi kegagalan pompa kalium dan natrium serta peningkatan kadar laktat intraselular. Kegagalan pompa kalium dan natrium menyebabkan depolarisasi dan peningkatan pelepasan neurotransmitter glutamat. Depolarisasi meningkatkan kadar kalsium intraseluler, sedangkan glutamat yang dilepaskan akan berikatan dengan reseptor glutamate yaitu *N-metil-D-Aspartat* (NMDA) dan *α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isonazolipropionid-acid* (AMPA), yang selanjutnya akan menyebabkan masuknya kalsium intraselular. Kalsium intraselular memicu terbentuknya radikal bebas, nitrit oksida (NO), inflamasi dan kerusakan DNA melalui jalur enzimatik seperti Ca^{2+} -ATPase, *calcium-dependent phospholipase*, protease, endonuklease, dan kaspase yang keseluruhannya berkontribusi terhadap kematian sel. (Rasyid et al., 2017)

Perubahan metabolisme lokal yang disebutkan di atas menyebabkan siklus perubahan yang berkelanjutan yang mengarah pada peningkatan kerusakan saraf dan kematian sel. Perubahan konsentrasi ionik Na^+ , K^+ , dan Ca^{2+} ; pelepasan radikal bebas oksigen; asidosis; dan pelepasan neurotransmitter merangsang kerusakan sel lebih lanjut, yang mengarah ke perubahan biokimia lokal, yang pada gilirannya menyebabkan kerusakan saraf lebih banyak (Caplan, 2016).

Ada dua faktor yang menyebabkan terjadinya stroke iskemik, antara lain adalah aterosklerosis, dengan mekanisme trombosis yang menyumbat arteri besar dan arteri kecil dan juga melalui mekanisme emboli (Ropper, MD et al., 2014).

2.1.3. Perubahan histopatologis vaskuler, biokimia dan fungsional pada stroke iskemik

Dasar patofisiologi stroke akut meliputi dua proses yang saling terkait yaitu : (Warlow *et al.*, 2008; Misbach, 2011)

1. Perubahan vaskular, hematologik, atau kardiologik yang mengakibatkan berkurangnya aliran darah ke bagian otak yang terserang
2. Perubahan biokimiawi yang terjadi pada sel otak akibat iskemik sehingga terjadi nekrosis sel otak

Perubahan biokimiawi pada stroke dimulai bila terjadi gangguan aliran darah ke salah satu bagian otak. Iskemia menimbulkan gangguan metabolisme energi otak, terjadi akumulasi ion kalsium dalam ruang intraseluler, peningkatan kadar laktat, asidosis dan produksi radikal bebas, sehingga terjadi gangguan hemostasis seluler. Bila gangguan cukup berat, akan terjadi kematian sel. Gangguan aliran darah serebral menyebabkan penekanan aktivitas listrik dalam waktu 12-15 detik, hambatan eksibilitas sinaptik dari neuron kortikal setelah 2-4 menit, hambatan eksibilitas elektrik setelah 4-6 menit (Suroto, 2012).

Perubahan histopatologis sebagai komplikasi vaskuler pada pasien stroke dapat disebabkan oleh mikroangiopati maupun makroangiopati. Hipertensi, hiperkolesterolemi, dislipidemi, merokok, obesitas dan hiperhomosisteinemia merupakan penyebab lain mikroangiopati. Hiperglikemi bukan merupakan penyebab tunggal terjadinya makroangiopati, tetapi berhubungan dengan faktor resiko lain yang dapat menyebabkan aterotrombosis. Hipertensi, dislipidemi, obesitas, resistensi insulin, hiperinsulinemia dan gangguan fibrinolisis merupakan penyebab kerusakan dinding vaskuler dengan manifestasi disfungsi endotel sebagai faktor utama pada mikroangiopati dan makroangiopati (De caterina, 2000 cit; Ismail, 2012).

2.1.4. Kerusakan jaringan otak karena stroke iskemik

Hilangnya perfusi ke otak dalam beberapa detik sampai menit menyebabkan terjadinya kaskade iskemik dengan gambaran pusat sentral area infark irreversible yang dikelilingi oleh area penumbra (potensial reversible). Saat terjadi gangguan aliran darah otak, terjadi kekurangan asupan O₂ dan glukosa untuk proses fosforilasi oksidatif, proses oksidasi anaerob menghasilkan asam laktat. Otak juga mengalami asidosis, sehingga terjadi denaturasi protein, influx Ca²⁺, edem glial dan terjadi produksi radikal bebas (Gofir, 2011).

Stroke iskemik terkait dengan pengaturan aliran darah dan suplai energi ke otak, memicu sedikitnya lima mekanisme fundamental yang menyebabkan kematian sel : eksitotoksisitas dan ketidakseimbangan ion, stress oksidatif, inflamasi, apoptosis, dan depolarisasi periinfark. Proses patofisiologi ini berkembang berdasarkan waktu tertentu, dalam rangkaian kompleks beberapa jam sampai beberapa hari (Gonzales, 2006).

Mekanisme kematian jaringan otak pada stroke iskemik (Gonzales *et al.*, 2006) :

1. Eksitotoksisitas dan ketidakseimbangan ion

Stroke iskemik terjadi akibat kegagalan metabolisme energi secara seluler dan kegagalan proses yang tergantung energi seperti sodium-potasium ATP-ase. Kehilangan suplai energi mengakibatkan ketidakseimbangan ion, pelepasan neurotransmitter, dan hambatan re-uptake neurotransmitter eksitatori seperti glutamat. Glutamat terikat pada reseptor ionotropik N- methyl-D-aspartate (NMDA) dan α -amino-3-hydroxy-5- methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) sehingga terjadi influk kalsium secara berlebih (Singhal *et al.*,2006).

2. Stres oksidatif dan nitrat

Reactive oxygen species (ROS) seperti superoksid dan radikal hidroksilat telah diketahui memediasi kerusakan jaringan terkait reperfusi di beberapa sistem organ, termasuk otak, jantung, dan ginjal. Radikal oksigen bebas secara normal diproduksi oleh mitokondria selama transport elektron dan setelah iskemi, kalsium intrasel yang tinggi, natrium dan ADP menstimulasi mitokondria memmproduksi radikal oksigen secara berlebihan. Nitric oxide synthase (NOS) yang aktif selama iskemik meningkatkan produksi NO yang bersama dengan superoksid membentuk peroksinitrit, suatu oksidan yang poten. NO dan stres oksidatif juga terkait dengan kerusakan DNA dan aktivasi poli(ADP- ribose)polymerase-1(PARP-1), suatu enzim yang memfasilitasi repair DNA dan mengatur transkripsi. Penghambatan aktivitas PARP-1 atau kehilangan gen PARP-1 mengurangi apoptosis dan kematian sel.

3. Apoptosis

Apoptosis atau kematian sel terprogram terjadi melalui jalur dependent-caspase. Caspase adalah enzim protein-cleaving (zymogens) yang termasuk dalam famili aspartat sistein yang terdapat pada sel otak dewasa dan terutama pada otak bayi baru lahir, khususnya neuron. Kematian sel dependent-caspase memerlukan energi dalam pembentukan ATP. Apoptosis secara predominan terjadi

pada penumbra iskemik daripada pada inti iskemik, dimana level ATP menurun secara cepat. Apoptosis memicu radikal bebas, ligase reseptor kematian, kerusakan DNA, dan mungkin aktivasi protease lisosomal.

4. Inflamasi

Inflamasi terkait dengan onset stroke dan kerusakan jaringan terkait stroke. Inflamasi yang terjadi pada dinding arteri memainkan peran vital dalam aterosklerosis. Trombosis arteri, yang terkait dengan plak ulserasi dipicu oleh proses multipel termasuk aktivasi endotel, interaksi pro-inflamsi dan pro-trombotik antara pembuluh darah dan elemen sirkulasi darah. Peningkatan resiko stroke dikaitkan dengan tingginya level marker serologi inflamasi seperti C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate (ESR), interleukin-6 (IL-6), TNF α , soluble intercellular adhesion molecular (sICAM).

Stroke iskemik memicu kaskade inflamasi dalam parenkim yang semakin menambah kerusakan jaringan. Seperti halnya mikroglia reaktif, makrofag, dan lekosit yang direkrut ke dalam otak yang iskemik, mediator inflamasi juga dibangkitkan oleh sel sel seperti neuron dan astrosit. Inducible nitric oxide synthase (iNOS), cyclooxygenase-2 (COX-2), interleukin-1 (IL-1), dan monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) merupakan kunci mediator inflamasi. Setelah oklusi terjadi upregulation faktor faktor transkripsi encoding gen secara cepat dalam waktu singkat dalam hitungan menit. Gelombang kedua terjadi heat shock genes (HSP70, HSP72) yang meningkat dalam 1-2 jam dan kemudian menurun pada hari ke 1-2. Kurang lebih 12-24 jam setelah stroke, terjadi gelombang ketiga berupa pelepasan kemokin dan sitokin (IL-1, IL-6, IL-8, TNF α , MCP-1).

5. Depolarisasi peri infark

Saat terjadi iskemia, sel neuron dan sel glia akan melakukan depolarisasi dan akan melepaskan kalium serta glutamat. Sel akan melakukan depolarisasi anoksik pada daerah inti iskemi dan tidak akan mengalami repolarisasi. Sel di sekitarnya dapat melakukan depolarisasi sebagai respon terhadap peningkatan ion kalium dan glutamat ekstrasel. Depolarisasi yang berulang inilah yang dinamakan depolarisasi peri-infark.

Proses ini terjadi berulang dengan frekuensi beberapa kali setiap jam dan dapat terekam sampai 6-8 jam. Semakin bertambah frekuensi, area infark akan semakin luas. Jalur sinyal intraseluler yang aktif dapat sebagai pencetus beberapa gen yang mengkode proses neuroinflamasi (Dinagel *et al.*, 2005).

2.2. ATEROSKLEROSIS

Pada terjadinya aterosklerosis dan trombosis yang dapat memicu stroke iskemik, sejumlah besar trombosit diaktifkan; agregasi dan adhesi platelet berpartisipasi dalam proses patologis. Indeks trombosit klinis mengandung *mean platelet volume* (MPV), *platelet count* (PC), *platelet distribution width* (PDW), dan *platelet crit* (PCT); mereka telah diselidiki dalam berbagai penyakit. Trombosit yang lebih besar lebih aktif secara metabolik dan fungsional (Yao *et al.*, 2022).

Proses inisiasi terbentuknya plak aterosklerosis dimulai dengan akumulasi lipoprotein pada tunika intima pembuluh darah (Hauser and Josephson, 2017) dan terjadi kerusakan pada endotel arteri, sehingga menimbulkan disfungsi endotel. Kerusakan pada endotel akan memicu berbagai mekanisme yang menginduksi dan mempromosi lesi aterosklerotik. Disfungsi endotel ini disebabkan oleh faktor-faktor risiko seperti dislipidemia, hipertensi, DM, obesitas, merokok, aktivitas fisik dan faktor risiko lain misalnya hiperhomosistein (Delewi and Yang, 2013; Singh *et al.*, 2002).

Proses ini akan diakselerasi oleh keadaan hiperkolestroleemia. Lipoprotein akan berikatan dengan matrix ekstraselular dari tunika intima, yaitu proteoglikan. Sekuestrasi lipoprotein di dalam tunika intima akan memisahkan lipoprotein dengan antioksidan di plasma, sehingga terjadi proses oksidasi, dan terbentuk hidrosiperoksida, lisofosfolipid, oxisterol, dan produk pecahan aldehidik dari asam lemak dan fosfolipid. Partikel lipoprotein yang teroksidasi ini akan memicu respon inflamasi lokal yang memicu proses pembentukan plak selanjutnya. Lipoprotein yang teroksidasi kemudian akan merangsang endotel untuk meningkatkan molekul adesi dan reseptor leukosit di permukaan endotel, yang menyebabkan monosit dan limfosit akan masuk dan menembus endotel hingga mencapai tunika intima. Berbagai sitokin seperti interleukin-1 dan Tumour Necrosis Factor- α (TNF- α) yang dihasilkan sel imun akan semakin meningkatkan ekspresi molekul adesi tersebut (Hauser and Josephson, 2017). Di dalam tunika intima, sel monosit akan berubah menjadi makrofag. Makrofag kemudian akan melakukan endositosis partikel lipoprotein dan berubah menjadi sel foam. Sel foam ini merupakan pembentuk fatty streak, prekursor dari plak aterosklerosis (Hauser and Josephson, 2017).

Apabila pembentukan sel foam melebihi pengeluarannya dari dinding pembuluh darah, akan terjadi akumulasi lipid dan terbentuk ateroma. Sel foam juga akan merangsang pembentukan sitokin (IL-1, TNF- α) dan faktor pertumbuhan (platelet derived growth factor, fibroblast growth factor) yang memicu terbentuknya jaringan fibrosa dan migrasi serta proliferasi dari sel otot polos. Lesi ini kemudian akan membentuk plak aterosklerosis. Plak ini kemudian dapat mengalami kalsifikasi (Hauser and Josephson, 2017).

2.3. VISKOSITAS DARAH DAN STROKE

Viskositas darah adalah resistensi intrinsik aliran yang dikembangkan karena gaya gesekan antara lapisan yang berdekatan dari

darah yang mengalir. Viskositas darah, salah satu parameter reologi penting, ditentukan oleh komponen darah dan bervariasi dengan laju geser sebagai cairan non-Newtonian. Faktor penentu kekentalan darah adalah konsentrasi sel darah, deformabilitas dan agregasi eritrosit, dan konsentrasi komponen plasma. Viskositas darah meningkat ketika konsentrasi sel darah dan komponen plasma menjadi tinggi dan juga dengan deformabilitas yang rendah dan agregasi eritrosit yang tinggi. Di antara faktor-faktor ini, konsentrasi sel darah berkontribusi paling besar untuk menentukan viskositas darah (Furukawa *et al.*, 2016) (Gyawali *et al.*, 2022).

Sebuah korelasi yang kuat telah ditunjukkan antara viskositas darah dan konsentrasi sel darah. Kecepatan perpindahan merupakan faktor penting yang mengatur viskositas darah dengan karakteristik non-Newtonian dalam sistem peredaran darah. Sementara viskositas darah meningkat secara eksponensial dengan penurunan laju geser, viskositas darah menurun dan menyatu ke nilai tertentu dengan peningkatan laju geser, yang menunjukkan perilaku penipisan geser. Fungsi reologi penting dari kekentalan darah adalah untuk mengontrol resistensi aliran darah dalam kombinasi dengan karakteristik pembuluh darah (panjang dan radius) (Furukawa *et al.*, 2016).

Peningkatan viskositas darah mengurangi perfusi jaringan pada organ yang terkena. Misalnya, terkait dengan penurunan sirkulasi kolateral koroner pada pasien dengan oklusi total kronis, dan dengan peningkatan ukuran infark miokard dan disfungsi ventrikel kiri. Selain itu, peningkatan viskositas darah merupakan faktor risiko stroke primer dan sekunder, dan mungkin bisa menjadi faktor sekunder penting yang menentukan reperfusi serebral pada stroke iskemik akut. Pembuluh darah serebral memiliki kemampuan penting untuk mengatur aliran darahnya secara otomatis dengan mengubah diameternya, mempertahankan perfusi dengan perubahan minimal pada dinamika aliran. Namun, setelah stroke iskemik, pembuluh darah yang terkena menghabiskan kapasitas autoregulasinya. Terapi reperfusi, trombolisis dan trombektomi endovaskular, mengejar rekanalisasi pembuluh darah, tetapi waktu antara onset stroke dan

rekanalisasi dapat tertunda selama berjam-jam. Hal ini menyebabkan perkembangan infark jaringan (inti) dan menurunkan volume jaringan yang dapat diselamatkan (penumbra). Tingkat di mana infark tumbuh sangat bervariasi, dan tergantung pada beberapa variable sekunder seperti sirkulasi kolateral dan mikrosirkulasi serebral yang kompeten (Gyawali *et al.*, 2022).

Pada kejadian stroke iskemik, terjadi peningkatan agregasi eritrosit dan penurunan deformabilitas eritrosit. Peningkatan agregasi eritrosit dipengaruhi oleh kadar fibrinogen dalam darah yang relatif lebih tinggi pada fase akut stroke, sedangkan penurunan deformabilitas eritrosit dipengaruhi oleh peningkatan hematokrit, peningkatan kadar fibrinogen, dan penurunan tekanan perfusi. Hematokrit, agregasi eritrosit, deformabilitas eritrosit, serta viskositas plasma merupakan komponen yang berperan penting dalam menentukan viskositas darah. (Rasyid, 2014) Nilai viskositas darah ditemukan lebih tinggi pada stroke kardioemboli dan stroke kriptogenik dibandingkan dengan aterosklerosis arteri besar dan oklusi pembuluh darah kecil meskipun perbedaannya tidak mencapai tingkat signifikansi statistik dalam analisis post hoc. Selain itu, tidak ada perbedaan signifikan dalam viskositas darah antara aterosklerosis arteri besar dan oklusi pembuluh darah kecil. Hal ini berbeda dengan penelitian Song SH *et al.*, di mana viskositas darah pada oklusi pembuluh darah kecil dilaporkan secara signifikan lebih tinggi daripada pada aterosklerosis arteri besar dan subtype TOAST lainnya. Perbedaan ini dapat disebabkan oleh laju geser yang dipilih untuk pengukuran viskositas darah (Song *et al.*, 2017).

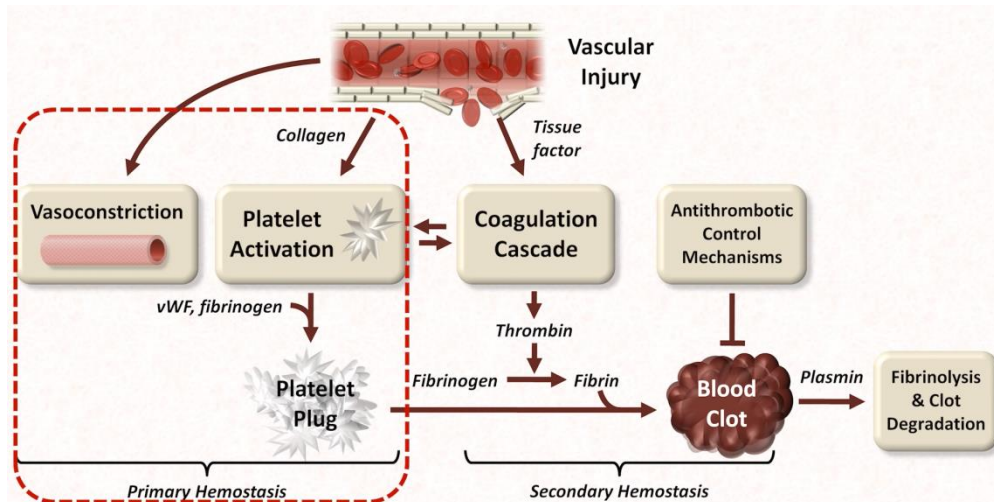
2.4. TROMBOSIT DAN HEMOSTASIS

Trombosit adalah sel berinti dan memiliki sedikit atau tidak ada kapasitas sintetik protein. Trombosit heterogen dalam hal ukuran, densitas, dan potensi hemostatiknya. Ukuran trombosit (*mean platelet volume*) adalah penanda (dan mungkin penentu) fungsi trombosit, trombosit besar berpotensi lebih reaktif. Misalnya, mengandung butiran yang lebih padat, mengalami agregasi *in vitro* yang lebih besar sebagai respon terhadap

agonis seperti ADP dan kolagen, dan melepaskan lebih banyak serotonin dan β -tromboglobulin (β -TG). Ini juga menghasilkan lebih banyak tromboksan A₂ (TXA₂) per unit volume dan berhubungan dengan penurunan waktu perdarahan (ukuran fungsi hemostatik in vivo). Dulu diperkirakan bahwa ukuran trombosit menurun seiring bertambahnya usia, tetapi bukti yang lebih baru menunjukkan bahwa MPV dan parameter trombosit lainnya, kandungan protein trombosit dan reaktivitas, ditentukan terutama pada atau sebelum trombopoiesis oleh sel prekursor trombosit, megakariosit.

Ada dua jalur amplifikasi penting dalam aktivasi trombosit. Yang pertama adalah melalui pelepasan ADP dari sekresi granula padat. ADP adalah agonis platelet poten yang, ketika ditambahkan ke platelet in vitro, menyebabkan produksi TXA₂, fosforilasi sejumlah protein, peningkatan sitosol Ca⁺⁺, perubahan bentuk, agregasi, dan sekresi. Jalur ini diperlukan untuk agregasi trombosit maksimal yang diinduksi oleh agonis lain (Drelich and Bray, 2015).

Pembentukan trombus pada stroke pembuluh darah besar diawali oleh ruptur dari plak aterosklerosis, yang akan memaparkan komponen subendotelial, seperti kolagen, faktor Von Willebrand (vWF), fibronektin dan protein adesi lain, yang kemudian akan merangsang aktivasi platelet. Pada permukaan platelet, terdapat protein yang berfungsi sebagai reseptor kolagen dan menyebabkan adesi platelet ke endotel, yaitu Glikoprotein (GP) IV, GP VI, dan Integrin α 2 β 1. Pada kondisi *high shear rates*, adhesi platelet juga bergantung kepada interaksi antara GPIb dan vWF. Ikatan GPIb dan vWF bersifat reversibel dan tidak membentuk adhesi platelet yang kuat, namun dapat mendeselerasi platelet pada kondisi *high shear rate*, dan memfasilitasi ikatan platelet lain yang lebih kuat (De Meyer et al., 2016; Longo et al., 2011).



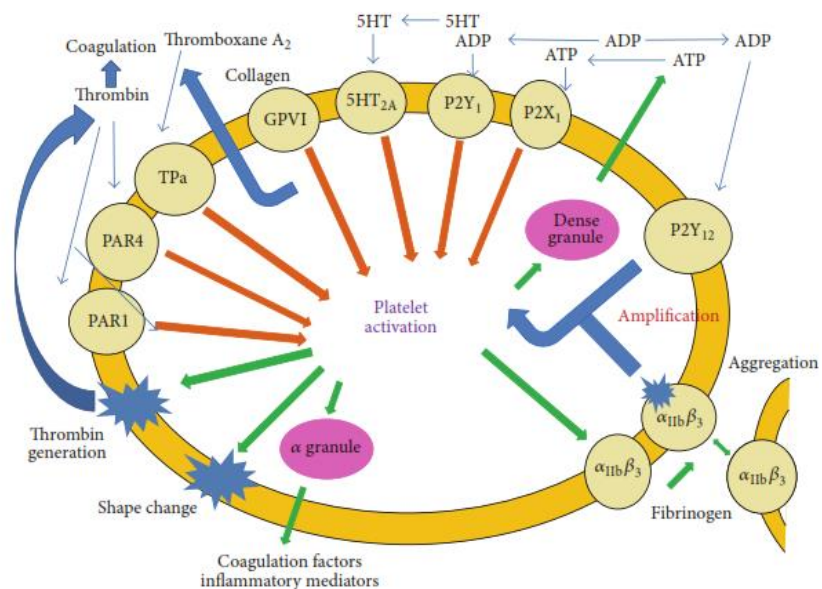
Gambar 1: Komponen utama hemostasis

Trombosit memiliki umur rata-rata 8-9 hari. Ini membutuhkan mekanisme produksi yang aktif. Megakariosit sumsum tulang menghasilkan sekitar 10 trombosit setiap hari. Setiap megakariosit individu dapat menghasilkan antara 1000 dan 3000 trombosit. Sebagian besar molekul yang ada dalam trombosit matang diproduksi oleh megakariosit, tetapi beberapa seperti fibrinogen dan imunoglobulin, diendositososis dari lingkungan plasma sekitarnya. Megakariosit menghasilkan trombosit dengan memperpanjang proyeksi. Sitoplasma dalam trombosit yang sedang berkembang sebagian besar menyerupai megakariosit. Namun, bagian tertentu, terutama granula, tampaknya dipindahkan ke proplatelet yang sedang berkembang melalui mekanisme transpor aktif.

Trombosit memiliki banyak fitur struktural unik yang memfasilitasi kontribusinya terhadap pembentukan trombus. Membran sel trombosit terdiri dari bilayer fosfolipid kolesterol, glikoprotein, dan glikolipid. Membran trombosit tersusun secara asimetris. Membran trombosit kaya akan berbagai glikoprotein yang mengikat agonis untuk mengaktifkan trombosit dan yang berfungsi terutama sebagai perekat. Glikoprotein transmembran dapat mendistribusikan secara istimewa ke mikrodomin kaya kolesterol, yang disebut "*lipid rafts*" (Drelich and Bray, 2015).

Keseimbangan hemostatik merupakan pusat pemeliharaan kesehatan. Hemostasis harus dimulai dengan cepat untuk mencegah kehilangan darah yang berlebihan. Namun, harus dikontrol dengan ketat untuk mencegah pembentukan trombus yang berlebihan dengan akibat oklusi patologis dari pembuluh darah arteri atau vena. Trombosit merupakan pusat keseimbangan hemostatik, ini melalui hemostasis primer, dukungan koagulasi, dan bahkan efek anti-fibrinolitik. Gangguan trombosit kuantitatif dan kualitatif secara klasik berfokus pada penyakit hemoragik dan trombotik, yang tingkat keparahannya dapat berkisar dari ringan hingga mengancam jiwa. Kemajuan terbaru telah menunjukkan bahwa trombosit memiliki fungsi di luar peran hemostatik seperti mendukung integritas pembuluh darah, angiogenesis, fungsi kekebalan tubuh, metastasis tumor, dll.

Selama hemostasis *in vivo* normal dan pembentukan trombus patologis, banyak respon fisiologis terjadi secara bersamaan, seperti vasokonstriksi, pembentukan sumbat trombosit, dan koagulasi. Pembentukan trombus itu sendiri melibatkan serangkaian respon molekuler yang unik dan jalur pensinyalan yang juga terjadi secara bersamaan (Drelich and Bray, 2015).



Gambar 2. Mekanisme aktivasi trombosit.

2.5. TROMBOSIT DAN PERANNYA DALAM STROKE ISKEMIK

Stroke iskemik adalah konsekuensi dari trombosis, pecahnya plak aterosklerotik atau emboli. Pembentukan trombus dan embolus diprakarsai oleh aktivasi trombosit, agregasi dan pembentukan fibrin melalui kaskade koagulasi. Aktivasi trombosit dan hiperreaktivitas berkontribusi pada kejadian serebrovaskular secara signifikan. Banyak penelitian berasumsi bahwa pada fase akut dan pemulihan setelah iskemia serebral, trombosit teraktivasi secara berlebihan atau hiperreaktif (Nashaat *et al.*, 2021). Efek trombosit tidak hanya meningkatkan pertumbuhan lesi aterosklerotik, tetapi juga memperburuk dampak aterotrombosis. Ini dimuat dengan array besar faktor prokoagulan dan reseptor yang akibatnya dapat menyebabkan trombosis dan stroke iskemik (Anyanwu *et al.*, 2016).

Sesuai penelitian yang dilakukan oleh Nashaat *et al.*, 2021, didapatkan bahwa studi agregasi awal menunjukkan peningkatan reaktivitas trombosit pada fase akut stroke iskemik dan ukuran trombosit yang lebih besar menandakan peningkatan reaktivitas, ini merupakan ciri penderita stroke. Terjadi peningkatan aktivasi trombosit pada stroke iskemik akut dan mencatat bahwa trombosit hiper-reaktif pada fase awal, subakut atau akhir dan pemulihan. Baik agregat trombositgranulosit dan mikropartikel yang diturunkan dari trombosit tampaknya meningkat secara kuantitatif menunjukkan peningkatan aktivitas trombosit. Di sisi lain, beberapa peneliti menyatakan bahwa aktivitas trombosit meningkat hanya pada fase akut stroke iskemik. Dari tinjauan literatur, juga tampak bahwa stroke lacunar terkait dengan peningkatan aktivitas trombosit dan peningkatan P-selectin yang bersirkulasi pada infark pembuluh darah besar (Nashaat *et al.*, 2021). Sabra *et al* 2016, sampai pada kesimpulan yang sama, bahwa agregasi trombosit pada pasien stroke iskemik lebih tinggi secara signifikan daripada pada orang sehat. Namun, sulit untuk memastikan apakah temuan tersebut disebabkan oleh hiperreaktivitas trombosit yang mendasarinya atau merupakan sekuel dari kejadian iskemik akut (Sabra *et al.*, 2016). Pawelczyk *et al*, melaporkan reaktivitas trombosit

yang lebih tinggi sebagai respon terhadap trombin pada semua pasien stroke iskemik dalam tahap pemulihan (setidaknya 3 bulan kemudian) dan menyimpulkan bahwa hiperreaktivitas dan kerentanan trombosit terhadap agonis dapat berkontribusi pada intensifikasi aterotrombotik dan mungkin merupakan salah satu mekanisme yang menghasilkan risiko stroke iskemik yang lebih tinggi dan pengulangan stroke iskemik (Pawelczyk *et al.*, 2015).

Sesuai penelitian yang dilakukan oleh Nashaat *et al.*, 2021, Ditemukan bahwa pasien stroke iskemik memiliki lebih banyak trombosit aktif *ex vivo* dan juga meningkatkan kerentanan terhadap agonis trombosit (reaktivitas). Peningkatan aktivitas dan reaktivitas trombosit mungkin merupakan salah satu mekanisme yang berperan dalam intensifikasi aterotrombotik, yang mengarah pada risiko stroke iskemik yang lebih tinggi (Nashaat *et al.*, 2021).

2.6. MEAN PLATELET VOLUME (MPV)

Mean platelet volume (MPV) adalah salah satu penanda laboratorium yang paling umum digunakan terkait fungsi platelet. Trombosit ukuran besar lebih reaktif daripada trombosit ukuran biasa, menghasilkan lebih banyak faktor protrombotik, dan menunjukkan agregasi yang lebih besar terhadap adenosin difosfat (ADP), kolagen atau adrenalin dan mensekresi lebih banyak tromboksan A₂ (TxA₂). Peningkatan ukuran trombosit telah dijelaskan pada pasien dengan faktor risiko vaskular seperti diabetes, hiperkolesterolemia, sindrom metabolik dan pada pasien dengan stenosis arteri ginjal (Yao *et al.*, 2022).

MPV dihitung berdasarkan distribusi volume selama tes morfologi darah rutin. MPV berkisar antara 7,5 dan 12,0 fl, sedangkan persentase trombosit yang besar harus 0,2-5,0% dari seluruh jumlah trombosit. Dalam kondisi fisiologis, MPV berbanding terbalik dengan jumlah trombosit, yang berhubungan dengan pemeliharaan hemostasis dan massa trombosit yang konstan. Ini berarti bahwa peningkatan produksi trombosit disertai dengan pengurangan volume rata-ratanya. Dalam berbagai patologi, proporsi fisiologis ini terganggu. Trombositopoiesis yang sangat meningkat atau

abnormal, peningkatan keausan, atau pengaruh faktor pengaktifan pada trombosit darah dapat menyebabkan perubahan proporsi antara MPV dan trombosit. MPV berkorelasi dengan aktivitas trombosit dan dengan demikian dianggap sebagai penanda aktivitas trombosit. Trombosit darah bukanlah populasi yang homogen. Mereka dengan MPV yang meningkat (>15fl) seringkali lebih muda dan ditandai dengan reaktivitas yang lebih tinggi daripada yang memiliki MPV normal. Generasi ini dikaitkan dengan aktivasi megakariosit yang ditandai oleh sitokin, yang meningkatkan ploidi sel-sel ini dan meningkatkan pelepasan trombosit yang lebih besar. Trombosit besar menunjukkan kandungan granula sel yang lebih besar, menunjukkan ekspresi molekul adhesi yang lebih tinggi, dan mengalami aktivasi yang lebih cepat, yang menghasilkan hiperaktivitas trombosit dan peningkatan risiko pembentukan bekuan. Peningkatan MPV berkorelasi dengan peningkatan agregasi trombosit, peningkatan sintesis, dan pelepasan tromboksan TXA2 dan β -tromboglobulin. Beberapa peneliti menunjukkan bahwa MPV harus selalu dinilai bersama dengan jumlah trombosit karena ada hubungan terbalik nonlinear antara PLT dan MPV. Namun, faktor-faktor lain seperti usia, jenis kelamin, ras dan etnis, gaya hidup (termasuk diet), dan faktor genetik mungkin sangat mempengaruhi MPV dan PLT (Korniluk *et al.*, 2019).

2.6.1. Hubungan antara MPV dengan luaran klinis stroke iskemik

Pada dasarnya proses terjadinya stroke iskemik diawali oleh adanya sumbatan pembuluh darah oleh trombus atau emboli. Proses ini diawali oleh cedera endotel dan inflamasi yang mengakibatkan terbentuknya plak pada dinding pembuluh darah. Plak akan berkembang semakin lama semakin tebal dan sklerotik. Trombosit kemudian akan melekat pada plak serta melepaskan faktor-faktor yang menginisiasi kaskade koagulasi dan pembentukan thrombus (Al Rasyid *et al.*, 2017). Sekresi mediator kimia dari trombosit dan endotel vascular menyebabkan adhesi dan agregasi trombsit. Trombosit yang aktif akan melepaskan ADP dan asam arakhidonat yang pada akhirnya akan membentuk tromboxan A2 yang akan merangsang

agregasi trombosit (Caplan, 2016). Peningkatan agregasi trombosit yang ditandai dengan peningkatan MPV akan menyebabkan aliran darah semakin melambat ke jaringan otak yg dituju dan terjadi penurunan perfusi, sehingga risiko terjadi infark semakin tinggi. Peningkatan MPV merupakan penanda penting aktivasi trombosit, dengan aktivitas agregasi yang tinggi karena mengandung lebih banyak sekresi granula, sintesis tromboksan, dan molekul adhesi (Yao *et al.*, 2022).

Karena umur trombosit yang normal adalah antara 8 dan 10 hari, kontribusi peningkatan MPV dalam keadaan protrombotik dan peningkatan risiko stroke mungkin sudah ada sebelum onset stroke. Didapatkan hasil yang menunjukkan adanya stimulasi terus menerus untuk aktivasi trombosit tanpa produksi trombosit yang berlebihan setelah stroke. Pemantauan pasien stroke menunjukkan peningkatan hasil MPV yang konstan pasca stroke, bahkan tiga sampai 6 bulan setelah kejadian. Kondisi pra-analisis penilaian MPV memiliki efek yang besar pada hasil ukuran trombosit. (Sadeghi *et al.*, 2020)

Dalam beberapa penelitian menyebutkan bahwa, uji klinis trombolisis untuk stroke iskemik jelas menunjukkan bahwa pengobatan yang lebih cepat meningkatkan kemungkinan hasil yang baik (Hacke, *et al.*, 2004). Peningkatan MPV telah terbukti berhubungan dengan prognosis yang buruk pada pasien dengan stroke iskemik akut (Chu, *et al.*, 2010). Penelitian lain juga menemukan bahwa MPV telah terbukti dapat memprediksi kekambuhan stroke. Hal ini disebabkan semakin besar nilai MPV, maka platelet akan lebih cepat berikatan dengan aktivator platelet seperti adrenalin dan ADP, menghasilkan lebih banyak koagulan dan faktor vasoaktif, serta dapat pula mengekspresikan molekul adhesi yang lebih banyak, sehingga waktu hemostasis lebih singkat dan lebih mudah menyebabkan emboli. Peningkatan reaktivitas platelet pada stroke iskemik dibuktikan dengan peningkatan level platelet P-selektin terlarut dan peningkatan level tromboksan A2 yang dianggap sebagai faktor aterogenik. Kedua, sitokin seperti interleukin-3 atau interleukin-6 yang memainkan peran penting dalam patofisiologi stroke iskemik mempengaruhi ploidi

megakariosit yang pada gilirannya mempengaruhi ukuran trombosit dan dapat menyebabkan produksi trombosit yang lebih reaktif dan lebih besar dan kondisi proinflamasi sebelum stroke iskemik dapat menyebabkan MPV yang lebih tinggi yang pada gilirannya menyebabkan kondisi protrombotik (Mohamed *et al.*, 2019).

Penelitian yang dilakukan oleh Nashaat *et al.*, (2021), ditemukan bahwa MPV secara signifikan lebih tinggi pada stroke dibandingkan dengan kontrol yang sehat ($p < 0,001$ untuk keduanya) (Nashaat *et al.*, 2021). MPV sebagai bagian dari hitung darah lengkap rutin mudah diakses dan bisa menjadi penanda pengganti pergantian trombosit. Hasil penelitian Sadeghi *et al.*, (2020) menegaskan bahwa trombosit berperan dalam patogenesis stroke, dan MPV tampak berbeda nyata dengan kelompok kontrol. Stroke iskemik akut menunjukkan MPV yang secara signifikan lebih tinggi dari kelompok kontrol (Sadeghi *et al.*, 2020).

2.7. PLATELET CRIT (PCT)

Platelet crit (PCT) merupakan parameter untuk mendeteksi proporsi volume seluruh darah yang ditempati oleh trombosit. Dalam keadaan normal nilai PCT adalah 0,15-0,50% (Khatri *et al.*, 2018). PCT memainkan peran skrining yang efektif dalam mendeteksi kelainan kuantitatif trombosit (Baig, 2015). PCT berkorelasi nonlinier dengan jumlah trombosit dan menunjukkan implikasi klinis yang sebanding (Gao *et al.*, 2014). Selanjutnya dalam penelitaian yang dilakukan oleh, Tang *et al.*, (2015), menyelidiki potensi PCT sebagai biomarker baru penyakit Crohn aktif pada pasien dengan protein C-reaktif sensitivitas tinggi rendah (hs-CRP). Jumlah trombosit dalam darah dipertahankan dalam keadaan ekuilibrium dengan regenerasi dan eliminasi (Budak, *et al.*, 2016; Chandrashekar, 2013). Dalam kondisi fisiologis, laju produksi trombosit terus diatur sehingga massa trombosit yang bersirkulasi dijaga konstan, dan jumlah MPV dan trombosit berbanding terbalik (Arévalo-Lorido *et al.*, 2013).

Massa trombosit dapat diturunkan dari data yang diperoleh dari hitung darah lengkap rutin dan diterima sebagai indikator trombosit yang bersirkulasi dalam satuan volume darah (Briggs and Bain, 2017).

2.7.1. Hubungan antara PCT dengan luaran klinis stroke iskemik

Indeks trombosit saat ini sedang diselidiki secara menyeluruh untuk diterapkan sebagai biomarker baru yang potensial dalam hal diagnostik dan prognosis pada berbagai penyakit, baik akut maupun kronis. PCT dapat diukur dengan murah dan dapat diakses dengan mudah selama hitung darah rutin (Tang *et al.*, 2015). Meskipun banyak upaya untuk membangun korelasi klinis yang signifikan dan dapat diterapkan, parameter ini masih belum digunakan secara luas terutama karena masalah metodologis dalam hal standarisasi dan penentuan nilai referensi (Giovanetti, do Nascimento and de Paula, 2011). Beberapa studi mengevaluasi kurangnya konsistensi dalam pengukuran PCT ketika dianalisis menggunakan teknik yang berbeda. Ini bertindak sebagai batasan serius untuk mendapatkan hasil yang sebanding antar laboratorium. Mempertimbangkan banyak faktor yang mempengaruhi perubahan parameter trombosit, studi prospektif multisenter lebih lanjut harus dilakukan untuk menetapkan keseragaman pengukuran yang memungkinkan pengenalan indeks trombosit sebagai biomarker (Budak, Polat and Huysal, 2016).

Aktivasi trombosit berperan penting dalam proses aterosklerosis. Volume trombosit rata-rata atau *Mean platelet volume* (MPV) secara signifikan terkait dengan hasil yang buruk dari stroke iskemik akut, sementara hasil studi tentang hubungan antara *Plateletcrit* (PCT) dan luaran stroke iskemik, belum secara konsisten dilaporkan (Mohamed, *et al.*, 2019). Namun, dalam beberapa kondisi patologis seperti diabetes mellitus, obesitas, sindrom metabolik, infark miokard akut (IMA), dan stroke, trombosit mungkin berukuran lebih besar dan lebih reaktif dan fenomena ini tampaknya memainkan peran penting dalam beberapa penyakit pembuluh darah (Vizioli, Muscari and Muscari, 2009).

Selain itu, aktivasi trombosit memainkan peran penting dalam proses aterosklerosis dan kemudian berpotensi menimbulkan hasil klinis yang merugikan, seperti stroke iskemik dan infark miokard (MI) (Boos & Lip, 2006). Telah didokumentasikan dengan baik bahwa ada hubungan langsung antara fisiologi trombosit dan stroke iskemik dengan sejumlah pengamatan, termasuk munculnya trombus trombosit pada ateroma, dan agen antiplatelet tertentu (misalnya, aspirin) secara signifikan mengurangi kejadian stroke iskemik setelah awal serangan iskemik transien, hal ini menunjukkan bahwa pengukuran fungsi trombosit dengan indeks trombosit (MPV dan PCT) berguna dalam berbagai situasi klinis (Mohamed *et al.*, 2019).

Peningkatan volume trombosit dapat menginterpretasikan efek patofisiologis dari sejumlah faktor risiko penyakit serebrovaskular atau *Cerebrovascular Diseases* (CVD), seperti merokok dan peningkatan kolesterol, oleh karena itu menyajikan penanda risiko CVD yang luas. Beberapa penelitian melaporkan bahwa tingkat MPV yang tinggi dikaitkan dengan kematian vaskular secara keseluruhan pada populasi umum (Chu, *et al.*, 2010; Klovaite, *et al.*, 2011). Sebaliknya, beberapa penelitian tidak mengungkapkan hubungan antara volume dan fungsi trombosit dengan hasil stroke iskemik yang dapat dijelaskan oleh pembengkakan trombosit yang bergantung waktu secara *in vitro* dan pengaruh MPV oleh berbagai komorbiditas dan terapi obat bersamaan seperti antiplatelet dan perindopril (Ntaios *et al.*, 2010). Ada bukti yang berkembang saat ini bahwa indeks trombosit termasuk MPV dan PCT secara signifikan berkorelasi dengan faktor risiko vaskular dan dapat memprediksi prognosis stroke iskemik akut (Boos and Lip, 2007).

Studi yang dilakukan untuk mendeteksi hubungan antara PCT dan hasil stroke masih kurang, dan hasilnya bertentangan; satu penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh O'Malley *et al.*, (1995) tidak menemukan perbedaan massa trombosit pada pasien stroke dibandingkan dengan kontrol sedangkan Tohgi *et al.*, (1991) menemukan penurunan jumlah

trombosit, MPV dan PCT pada pasien dengan infark lakunar. Dari hasil penelitian yang dilakukan oleh Mohamed, *et al.*, (2019) menegaskan bahwa peningkatan MPV dan massa trombosit (PCT) yang lebih tinggi secara signifikan berkorelasi dengan hasil jangka pendek dari stroke iskemik tetapi tidak dianggap sebagai prediktor independen, dan penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menjelaskan korelasi ini (Mohamed *et al.*, 2019).

2.8. PLATELET COUNT (PC)

Jumlah yang cukup dari trombosit yang bersirkulasi sangat penting untuk menjaga integritas pembuluh darah dan untuk memfasilitasi pembentukan trombus di tempat cedera pembuluh darah. Jumlah trombosit normal pada manusia berkisar antara $150 \times 10^9/L$ sampai $400 \times 10^9/L$. Mengingat bahwa trombosit memiliki umur sirkulasi sekitar 10 hari, dan bahwa sekitar sepertiga dari trombosit diasingkan di limpa setiap saat, sekitar 100×10^9 sel-sel kecil berinti harus dilepaskan dari megakariosit dewasa ke dalam sirkulasi setiap hari secara berurutan, hal ini untuk mempertahankan jumlah trombosit normal. Keseimbangan konstan, oleh karena itu, diperlukan antara trombopoiesis, dan konsumsi trombosit dan penuaan. Trombopoietin adalah pengatur humoral utama diferensiasi megakariosit dan jumlah trombosit dalam kondisi baik. Ini disintesis di hati dan ginjal dan memediasi efeknya melalui *reseptor c-Mpl* yang ada pada megakariosit dan membran trombosit (Kaushansky, 2009).

Tingkat trombopoietin dikendalikan melalui pengikatan, dan internalisasi ke dalam, sel-sel yang mengekspresikan reseptor. Ketika trombosit dan megakariosit berkurang jumlahnya, lebih sedikit trombopoietin yang dikeluarkan dari plasma, dan kadar trombopoietin meningkat, sedangkan ketika jumlah trombosit meningkat, lebih banyak trombopoietin yang dibersihkan dari plasma dan kadar trombopoietin kembali turun. Selain trombopoietin (THPO) dan gen *c-Mpl* (MPL), sejumlah besar gen yang mengkode glikoprotein membran, komponen sitoskeletal dan protein yang terlibat dalam transkripsi, regulasi siklus sel dan pensinyalan telah ditunjukkan untuk berpartisipasi dalam diferensiasi sel

punca pluripoten menjadi megakariosit penumpahan trombosit yang matang (Drachman, 2003; Daly, 2011).

Sebagai komponen utama dari aksis darah-vaskular yang bertanggung jawab untuk mencegah perdarahan, *Platelet Count* (PC) sangat penting dalam perkembangan stroke iskemik karena partisipasinya dalam tromboemboli yang dapat memulai gejala stroke. PLT yang diaktifkan memulai pembentukan sumbat hemostatik dan menyediakan perancah untuk aktivasi koagulasi. (Fang, *et al.*, 2005). PC abnormal ditandai dengan timbulnya gangguan serebrovaskular akut yang saat ini semakin mendapat perhatian dalam dunia kedokteran (Greisenegger, *et al.*, 2003; Du, *et al.*, 2016).

2.8.1. Hubungan antara PC dengan luaran klinis stroke iskemik

Volume trombosit rata-rata atau *Mean platelet volume* (MPV) dan Platelet Count (PC) adalah dua parameter utama yang mencerminkan fungsi dan aktivitas trombosit dalam sirkulasi darah. PC merupakan parameter yang mencerminkan produksi dan penuaan trombosit (Daly, 2011). Sebagai dua indikator yang menunjukkan fungsi trombosit, jumlah MPV dan PC telah dilaporkan memainkan peran penting dalam perkembangan dan prognosis stroke iskemik (Balta *et al.*, 2015). Namun, hubungan jumlah MPV dan PC dengan kejadian, keparahan dan prognosis stroke belum sepenuhnya diklarifikasi hingga saat ini (Du, *et al.*, 2016).

Ada laporan yang menunjukkan bahwa, modifikasi fungsi trombosit dan akibat hiperkoagulasi telah disarankan pada pasien dengan stroke iskemik. Penelitian yang dilakukan oleh Gokdemir *et al.*, (2017) menyatakan bahwa beberapa kelompok melaporkan pasien dengan stroke akut mengalami peningkatan MPV atau PC yang signifikan dibandingkan dengan kontrol, sedangkan penelitian lain menemukan penurunan nilai MPV atau PC pada pasien stroke akut. Selain itu, beberapa penelitian telah mengamati tidak ada hubungan antara parameter ini dan stroke akut (Gokdemir, Karakilcik and Gokdemir, 2014).

Dalam penelitian yang dilakukan oleh Sadeghi *et al.*, (2020), menunjukkan bahwa, MPV yang secara signifikan lebih tinggi ditemukan pada stroke iskemik akut dan PC menurun secara signifikan pada stroke iskemik dan hemoragik akut. PC yang lebih rendah pada stroke iskemik akut dapat berkontribusi pada konsumsi trombosit selama fase akut stroke (Sadeghi *et al.*, 2020).

PC yang berkurang secara signifikan terdeteksi pada pasien stroke iskemik dengan prognosis buruk atau subjek yang meninggal karena stroke iskemik. Temuan ini menunjukkan bahwa MPV/PC berkorelasi dengan prognosis pada pasien dengan stroke iskemik, dan mereka dengan peningkatan MPV/PC memiliki hasil yang lebih buruk (Du, *et al.*, 2016).

Jumlah MPV dan PC telah dianggap sebagai indeks fungsi trombosit. Dalam penelitian yang dilakukan oleh Du, *et al.*, (2016), terdapat 281 pasien dengan stroke iskemik dipilih secara acak untuk faktor risiko yang diketahui dan dibandingkan dengan subjek kontrol. Penelitian di atas menunjukkan bahwa jumlah nilai PC yang lebih tinggi meningkatkan risiko stroke iskemik (OR = 4,49). Jumlah PC yang menyimpang ditemukan meningkatkan pembentukan trombus, sehingga meningkatkan risiko stroke iskemik (Du, *et al.*, 2016).

Dilaporkan bahwa PC secara signifikan lebih rendah pada stroke iskemik akut dalam waktu 48 jam dan mencapai tingkat normal setelah sembilan hari dari onset gejala. Studi yang dilakukan oleh D'Erasmus *et al.*, (1990) dan Butterworth (1998) menunjukkan bahwa ada hubungan erat antara tingkat PC yang lebih rendah dan prognosis yang buruk pada penderita stroke. Selanjutnya, pada studi yang dilakukan oleh Ranjith *et al.*, (2009) didapatkan bahwa tingkat PC yang lebih rendah juga diamati pada penyakit iskemik akut. Namun, dalam beberapa penelitian seperti yang dilakukan oleh Greisenegger *et al.*, (2004), dan Cetin *et al.*, (2014), tidak ada korelasi yang signifikan antara PC dengan prognosis iskemik. Hasil kontroversial mungkin sebagian dijelaskan oleh ukuran sampel yang kecil,

kriteria eksklusi yang tidak mencukupi dan metode pengelompokan yang berbeda. Sebuah studi yang dilakukan Bigalke *et al.*, (2009) menunjukkan bahwa ekspresi permukaan trombosit dari glikoprotein VI (GPVI) diekspresikan sebagian besar yang dapat meningkatkan proses adhesi trombosit dan informasi trombus, dan itu terkait dengan tingkat PC yang lebih rendah pada pasien ACS. Selanjutnya, sebuah penelitian yang dilakukan oleh Jaremo *et al.*,(2000) berdasarkan miokard infark menemukan bahwa subjek dengan tingkat PC yang lebih rendah memiliki karakteristik inflamasi yang lebih parah dibandingkan dengan mereka yang memiliki tingkat PC yang lebih tinggi. Agregat leukosit-trombosit telah semakin diindikasikan dalam penelitian peristiwa iskemik, yang bertindak sebagai penanda trombosit teraktivasi dan terkait dengan peradangan dan trombus. Peningkatan pembentukan agregat leukosit-trombosit setelah stroke iskemik dan reperfusi dapat memperburuk perekrutan leukosit, dan agregasi trombosit. (Quan *et al.*, 2017)

PC yang lebih rendah pada stroke iskemik akut dapat berkontribusi pada konsumsi trombosit selama fase akut stroke. Peningkatan ukuran trombosit dalam hubungannya dengan peningkatan PC meningkatkan potensi trombotik Hasil penelitian Sadeghi *et al.*, (2020) menegaskan bahwa trombosit berperan dalam patogenesis stroke, PC tampak berbeda nyata dengan populasi kontrol. Stroke iskemik akut menunjukkan MPV yang secara signifikan lebih tinggi, namun stroke iskemik menunjukkan PC yang secara signifikan lebih rendah (Sadeghi *et al.*, 2020).

Tabel 1. Perbandingan studi MPV, PCT, dan PC pada pasien stroke iskemik akut

Studi	Luaran Klinis	Mean MPV \pm SD	Mean PCT \pm SD	Mean PC \pm SD	Jumlah sampel	Kesimpulan
Ghahremanfard 2013	mRS 0-2	8,55 \pm 0,65	N/A	283,7 \pm 59,2	15	<ul style="list-style-type: none"> Peningkatan MPV dan penurunan PC dikaitkan dengan hasil yang lebih buruk pada pasien dengan stroke iskemik akut.
	mRS \geq 3	9,36 \pm 0,95		238,8 \pm 89,2	85	
		Nilai p = 0,002		Nilai p = 0,020		
Gandhi dan Sharma 2020	NIHSS :					<ul style="list-style-type: none"> Nilai MPV yang tinggi akan memberikan derajat klinis yang berat pada pasien stroke iskemik
	Stroke ringan (1-4)	9,54 \pm 0,6	N/A	N/A	43	
	Stroke sedang (5-15)	10,02 \pm 0,9			32	
	Stroke sedang-berat (16-20)	10,61 \pm 0,7			17	
	Stroke berat (21-42)	10,94 \pm 1,1			8	<ul style="list-style-type: none"> Pada pasien yang meninggal didapatkan nilai MPV yang lebih tinggi dibandingkan pasien yang tidak meninggal.
		Nilai p = 0,001				
Demir 2019	Meninggal	11,46 \pm 1,28	N/A	196,15 \pm 84,24	34	

	Tidak meninggal	10,47 ± 0,74		253,64 ± 97,82	28	<ul style="list-style-type: none"> Sebaliknya, nilai PC lebih rendah pada pasien yang meninggal jika dibandingkan dengan pasien yang tidak meninggal
		Nilai p = 0,001		Nilai p = 0,16		
Lok 2017	mRS 1	8,7 (5,2-12,7)	N/A	N/A	46	<ul style="list-style-type: none"> Hasil penelitian menunjukkan bahwa MPV tidak signifikan terkait penanda yang dapat diandalkan untuk prediksi prognosis atau hasil fungsional dari stroke iskemik akut serangan pertama.
	mRS 2	8,9 (4,4-13,4)			86	
	mRS 3	8,4 (5,4-12,3)			49	
	mRS 4	8,2 (5,6-11,4)			20	
	mRS 5	7,9 (6,4-12,0)			13	
	mRS 6	8,9 (4,8-15,7)			36	
		Nilai p = 0,847				
	mRS 0-2	8,7 ± 1,3	0,25 ± 0,10	N/A	81	<ul style="list-style-type: none"> Peningkatan MPV dikaitkan dengan hasil fungsional yang buruk dari stroke iskemik dan menyoroti pentingnya MPV sebagai prediktor independen
Mohamed 2019	mRS ≥ 3	10,4 ± 2,3	0,28 ± 0,12		76	

		Nilai p = <0,001	Nilai p = 0,041			
						<ul style="list-style-type: none"> Ditemukan peningkatan PCT pada pasien dengan luaran yang lebih buruk MPV dan PCT secara signifikan berkorelasi dengan hasil fungsional yang buruk
	<i>Dependent</i>	11,5 ± 1,05	0,278 ± 0,12	N/A	15	<ul style="list-style-type: none"> Ada korelasi negatif yang signifikan (r=-.37, P<.003; n=58) MPV pada pasien stroke. Tidak ada hubungan seperti itu pada subjek kontrol (r=.07, P=.61; n=50).
O'Malley 1995	<i>Independent</i>	11,1 ± 0,73	0,285 ± 0,4		16	<ul style="list-style-type: none"> Tidak ada perbedaan signifikan dalam perkiraan nilai PCT meskipun MPV jelas lebih besar pada pasien stroke.
		Nilai p = <0,001	Nilai p = <0,001			
	Durasi rawat inap					<ul style="list-style-type: none"> Stroke iskemik akut secara signifikan terkait dengan peningkatan level MPV dan PCT, dengan luaran yang lebih buruk
Patil 2021	≤ 7 hari	8,16 ± 1,36	0,17 ± 0,06	N/A	46	
	> 7 hari	8,67 ± 1,27	0,21 ± 0,08		54	
		Nilai p = < 0,05	Nilai p = < 0,05			<ul style="list-style-type: none"> Peningkatan MPV dan PC telah diamati pada pasien dengan stroke dengan luaran yang lebih buruk
	mRS 0-2					

	mRS \geq 3	8,62 \pm 1,39	N/A	255 \pm 81,71	34	
Elsayed 2017		9,78 \pm 1,57		291 \pm 82,84	16	
		Nilai p = 0,011		Nilai p = 0,022		
	<i>Good prognosis</i> (mRS < 4)					
	<i>Poor prognosis</i> (mRS \geq 4)	13,05 \pm 1,10	N/A	174,89 \pm 75,49		
Du 2016		13,87 \pm 1,27		151,13 \pm 64,83		
		Nilai p = < 0,001		Nilai p = 0,051		

- MPV dan PC dapat dipertimbangkan penanda laboratorium yang bermakna untuk risiko stroke iskemik akut
- MPV pada pasien stroke iskemik dengan prognosis buruk secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan pasien dengan prognosis baik (P < 0,01)
- Tidak ada hubungan yang terdeteksi antara PC dengan prognosis stroke iskemik (P = 0,051)

2.9. FAKTOR-FAKTOR YANG BERPENGARUH TERHADAP LUARAN KLINIS STROKE ISKEMIK AKUT

Berbagai macam faktor diketahui mempengaruhi luaran klinis setelah stroke. Sebagian besar merupakan variabel klinis yang berhubungan dengan penyakit (tingkat keparahan stroke, etiologi), faktor risiko kardiovaskular (hipertensi, gagal jantung) dan variabel demografis lainnya (umur, jenis kelamin).

1. Usia dan Jenis Kelamin

Bertambahnya usia memiliki dampak penting pada kejadian, kematian, dan hasil jangka panjang stroke iskemik akut. Dalam studi mereka, Rejnö et al. menyarankan bahwa usia dapat memprediksi penurunan fungsi neurologis setelah stroke. Usia lanjut dapat menyebabkan disfungsi unit neurovaskular dan perubahan neurodegeneratif pada pasien stroke (Rejnö et al., 2019). Dalam penelitian yang dilakukan oleh Lu et al., (2022), usia merupakan faktor risiko untuk fungsi neurologis yang buruk setelah trombolisis intravena, dan signifikansi klinisnya adalah bahwa untuk setiap peningkatan usia 1 tahun, risiko fungsi neurologis yang buruk di rumah sakit meningkat sebesar 9,9% untuk pasien stroke iskemik akut yang menjalani trombolisis intravena. Hasil penelitian ini, menunjukkan hubungan antara usia sebagai faktor risiko dari stroke iskemik akut. Secara absolut, probabilitas hasil yang baik didapatkan paling tinggi pada kelompok usia 18-35 tahun dan secara bertahap menurun sebesar 3,1%-4,2% per dekade hingga usia 75 tahun dengan penurunan tajam setelahnya (Liu and Wang., 2022; Knoflach et al., 2012).

Hasil penelitian yang dilakukan oleh, Bushnell et al., (2018) menunjukkan bahwa stroke adalah penyebab utama kematian ketiga pada wanita, itu adalah penyebab kematian kedua pada pria di seluruh dunia. Rata-rata, wanita cenderung hidup lebih lama daripada pria, yang menyebabkan proporsi yang lebih besar yang selamat setelah stroke adalah wanita (Bushnell et al., 2018). Memang, ada sekitar 200.000 lebih wanita dengan kecacatan sisa setelah stroke di AS. Disparitas stroke akibat dimorfisme jenis kelamin telah dijelaskan dalam literatur pra-klinis dan diterjemahkan ke dalam praktik klinis, tetapi

pemahaman menyeluruh dari perbedaan-perbedaan ini diperumit oleh hubungan yang kompleks antara usia dan jenis kelamin (Nimjee et al., 2022).

2. Ras atau Etnis

Kesenjangan ras/etnis diakui di semua aspek perawatan stroke akut dan digarisbawahi sebagai prioritas penelitian penting (Rinaldo et al., 2019). Telah lama diketahui bahwa stroke iskemik memiliki dampak yang tidak proporsional pada hasil klinis dan kematian terkait stroke di berbagai ras/kelompok etnis. Variasi hasil stroke dianggap multifaktorial dan sebagian terkait dengan perbedaan prevalensi faktor risiko, pengenalan, potensi, dan pengobatan pramorbid gangguan terkait vaskular yang dikombinasikan dengan usia, status sosial ekonomi, dan akses ke perawatan di antara kelompok ras/etnis yang berbeda. Orang lain telah menyarankan efek pengobatan yang berbeda di antara kelompok ras/etnis yang berbeda dengan penurunan keamanan dan kemanjuran terapi reperfusi yang dilaporkan di antara populasi Hitam dan Hispanik (Faigle et al., 2017; Rinaldo et al., 2019).

3. Hipertensi

Komorbiditas adalah ciri khas stroke yang meningkatkan insiden stroke dan memperburuk hasil. Hipertensi lazim pada populasi stroke dan merupakan faktor risiko terpenting yang dapat dimodifikasi untuk stroke. Gangguan hipertensi memicu stroke melalui peningkatan shear stress, disfungsi endotel, dan kekakuan arteri besar yang mentransmisikan aliran pulsatil ke mikrosirkulasi serebral. Hipertensi juga memicu penyakit pembuluh darah kecil serebral melalui beberapa mekanisme, termasuk hipoperfusi, berkurangnya kapasitas autoregulasi dan peningkatan permeabilitas sawar darah-otak setempat (Cipolla, Liebeskind and Chan, 2018).

Hipertensi mempengaruhi 1,39 miliar orang dewasa secara global (Benjamin et al., 2017). Hipertensi dikaitkan dengan perkembangan dan keparahan aterosklerosis intracranial atau Intracranial Atherosclerosis (ICAS), yang pada gilirannya merupakan salah satu penyebab utama stroke iskemik akut (AIS). ICAS dapat berkembang secara diam-diam selama bertahun-tahun

pada pasien sebelum penyakit klinis menjadi nyata. Oleh karena itu, dapat dibayangkan bahwa hipertensi pada awal hingga paruh baya secara langsung memengaruhi prevalensi dan keparahan ICAS pada usia lanjut dan risiko AIS. Sebagai faktor risiko kardiovaskular paling umum yang dapat dimodifikasi, pencegahan dan pengendalian hipertensi dapat menjadi strategi pengobatan yang berdampak untuk mengurangi risiko stroke iskemik akut (Song et al., 2022).

Hasil penelitian yang dilakukan oleh Song et al., (2022) menyimpulkan bahwa, pria dengan hipertensi dengan stroke iskemik akut memiliki beban plak total dan proksimal yang jauh lebih tinggi daripada wanita. Wanita dengan hipertensi yang menjalani pengobatan anti-hipertensi menunjukkan penurunan beban plak proksimal yang lebih besar daripada pria. Konfirmasi lebih lanjut dengan studi kohort longitudinal diperlukan dan dapat membantu mengevaluasi apakah pedoman pengobatan yang berbeda untuk mengelola hipertensi berdasarkan jenis kelamin dapat membantu mengurangi beban aterosklerosis intrakranial dan pada akhirnya risiko stroke iskemik akut (Song et al., 2022).

4. Diabetes melitus

Diabetes melitus (DM) merupakan faktor risiko utama stroke iskemik. Selain itu, pasien dengan DM menderita stroke yang lebih parah dan memiliki hasil fungsional yang lebih buruk setelah stroke akut daripada pasien tanpa DM. Dalam konteks ini, data dari studi hewan dan bukti yang muncul dari studi klinis menunjukkan bahwa agen antihiperlipemik berbasis incretin mungkin memberikan efek menguntungkan pada pasien DM yang menderita stroke iskemik. Tampaknya agen-agen ini memberikan tindakan neuroprotektif yang dapat mengurangi ukuran infark dan mendorong pemulihan (Milonas et al., 2019).

Stroke iskemik merupakan penyebab utama kematian dan kecacatan jangka panjang di seluruh dunia (Wang et al., 2016). Diabetes melitus tipe 2 (T2DM) merupakan faktor risiko utama yang dapat dimodifikasi untuk stroke iskemik. Memang, pasien dengan T2DM memiliki risiko stroke iskemik 2 hingga

6 kali lipat lebih tinggi dan juga berisiko lebih tinggi mengalami kekambuhan stroke. Selain itu, T2DM dikaitkan dengan stroke yang lebih parah, menghasilkan angka kematian yang lebih tinggi dan ketergantungan jangka panjang (Tziomalos, 2014).

5. Gagal Jantung dan Fibrilasi Atrial (Atrial Fibrillation/AF)

Fibrilasi atrium atau Atrial Fibrillation (AF) merupakan faktor risiko penting untuk stroke iskemik yang mengakibatkan peningkatan risiko stroke lima kali lipat dan peningkatan kematian dua kali lipat. Menurut Migdady et al., (2021), mekanisme stroke pada AF telah berkembang sejak konsep kardiopati atrium diperkenalkan sebagai perubahan patologis yang mendasarinya, dengan AF dan tromboemboli menjadi manifestasi dan hasil yang umum. Meskipun ada hubungan yang kuat dengan stroke, tidak ada bukti bahwa skrining AF pada pasien tanpa gejala meningkatkan hasil klinis; namun, terdapat bukti kuat bahwa pasien dengan stroke emboli dengan sumber yang tidak dapat ditentukan mungkin memerlukan pemantauan jangka panjang untuk mendeteksi AF hening atau paroksismal (Migdady, Russman and Buletko, 2021).

Studies of subclinical atrial fibrillation (SCAF) yang terdeteksi oleh Cardiac Implantable Electronic Devices (CIED) mendokumentasikan peningkatan risiko stroke di antara pasien dengan episode AF multijam, meskipun pada tingkat yang lebih rendah daripada AF yang terdeteksi secara klinis (Bertaglia et al., 2019). Temuan yang menarik dari studi tersebut adalah bahwa sebagian besar stroke iskemik yang dialami oleh pasien dengan SCAF tidak didahului oleh episode AF baru-baru ini. Hasil ini menimbulkan pertanyaan apakah AF merupakan faktor risiko penyebab stroke atau sekadar penanda risiko penyebab stroke lainnya atau, mungkin, faktor risiko dan penanda risiko pertama (Benjamin et al., 2021).

6. Dislipidemia

Stroke didefinisikan sebagai onset tiba-tiba defisit neurologis karena penyebab vaskular fokal, iskemik atau hemoragik. Stroke adalah penyebab kematian paling umum kedua di belakang iskemia jantung secara global

menurut World Health Organization (WHO) dan terdaftar di antara lima besar penyakit berdasarkan disability-adjusted-life-years (DALYs) di Nepal (Shah et al., 2022). Stroke iskemik akut adalah penyebab kematian paling umum kedua setelah penyakit jantung iskemik di seluruh dunia dan lima penyakit teratas di Nepal berdasarkan Tahun Kehidupan yang Disesuaikan dengan Disabilitas. Dislipidemia merupakan faktor risiko utama penyakit jantung koroner tetapi memiliki peran yang tidak jelas dalam patogenesis stroke iskemik (Thapa et al., 2018).

Sekitar 12,80% mengembangkan kejadian iskemik kedua dalam satu tahun dengan risiko tahunan delapan persen untuk kekambuhan selama tiga tahun. Studi telah menunjukkan lipid serum sebagai target terapi potensial untuk pengurangan risiko. Penggunaan statin pada pasien dengan stroke iskemik baru-baru ini telah ditemukan untuk mengurangi kejadian kekambuhannya. Sebuah penelitian di Kathmandu menunjukkan peningkatan tiga kali lipat dalam kejadian dislipidemia pada pasien stroke (Thapa et al., 2018).

7. Luas Volume Lesi Iskemik

Perbedaan jenis kelamin lebih lanjut berhubungan dengan wanita lebih sering mengalami gejala stroke non-klasik, seperti kelelahan atau perubahan status mental, dan memiliki risiko lebih tinggi keterlambatan kedatangan di rumah sakit¹. Juga, wanita memiliki risiko stroke kardioemboli yang lebih tinggi karena fibrilasi atrium, yang dapat berkontribusi pada tingkat keparahan AIS yang sering diamati pada pasien wanita. Keparahan stroke yang berlebihan pada wanita ini bertahan bahkan setelah disesuaikan dengan usia mereka yang lebih besar saat onset, komorbiditas, dan tingkat kemandirian sebelum stroke (Bonkhoff, Karch, et al., 2021). Yang penting, wanita tampaknya mengalami stroke yang lebih parah meskipun ukuran lesi sebanding pada pria dan wanita. Faktanya, pengamatan yang serupa dari efek volume lesi spesifik jenis kelamin tercatat dalam kasus afasia, di mana wanita memiliki ambang volume lesi yang lebih kecil untuk menyebabkan afasia dibandingkan pria (Bonkhoff, Schirmer, et al., 2021).

Melampaui volume lesi, studi pemetaan lesi-gejala telah memperkaya pemahaman kita tentang lokasi lesi yang unik secara anatomis yang mendasari gejala spesifik pasca stroke. Dalam kasus keparahan stroke, analisis yang dilakukan oleh Bonkhoff et al., (2021), telah menentukan lesi yang luas di daerah white matter, basal ganglia, pre- dan postcentral gyri, opercular, insular, dan regio frontal inferior yang paling relevan untuk tingkat keparahan stroke yang lebih tinggi, terutama jika mempengaruhi hemisfer kiri. Sementara studi gejala-lesi dari penelitian di atas, telah mengungkap lokasi lesi yang fasih dengan resolusi spasial yang tinggi, mereka secara sistematis buta terhadap potensi perbedaan jenis kelamin. Jika dipertimbangkan sama sekali, jenis kelamin diperlakukan sebagai variabel pengganggu dan mundur sebelum analisis utama. Dengan demikian, tidak satu pun dari pendekatan analitik yang baru-baru ini digunakan dalam neuroimaging klinis yang memungkinkan untuk menyelidiki khusus dan eksplisit dari efek pola lesi spesifik jenis kelamin dalam kaitannya dengan skor hasil yang berkelanjutan (Bonkhoff, Schirmer, et al., 2021).

2.10. BARTHEL INDEKS DALAM MENILAI LUARAN KLINIS STROKE ISKEMIK

Prognosis kuantitatif, membutuhkan penggunaan ukuran penurunan yang valid dan berulang. Dua pengukuran yang paling banyak digunakan dalam stroke yaitu Barthel index (BI) dan modified rankin scale (mRS) (Huybrechts and Caro, 2007).

Activity of daily living (ADL) pasien stroke telah dianggap sebagai salah satu item evaluasi yang paling dasar, dan tujuan utama untuk rehabilitasi. Ini terutama digunakan dalam mengevaluasi tingkat cacat fungsional saraf pada pasien stroke, tingkat ketergantungan pada orang lain, dan beban fungsional yang ditimbulkan pada keluarga dan masyarakat. Barthel indeks (BI) telah banyak digunakan dalam evaluasi ADL pasien stroke selama fase terapi obat dan rehabilitasi. BI telah menjadi pengukuran

luaran klinis yang umum digunakan untuk stroke, dengan penelitian pendukung yang substansial (Quinn, Langhorne and Stott, 2011). Awalnya diterbitkan pada tahun 1965, BI dimaksudkan untuk digunakan dalam proses rehabilitasi (Huybrechts and Caro, 2007).

Penelitian yang dilakukan oleh Li *et al.*, (2020) mengevaluasi ADL pasien dengan infark serebral akut melalui skor BI, untuk melihat nilai prediktifnya dalam prognosis pasien tersebut. Dalam penelitian tersebut diperoleh kesimpulan bahwa BI adalah sistem penilaian yang sangat berharga untuk memprediksi prognostik pasien dengan infark serebral akut (Li *et al.*, 2020).

Indeks barthel (modifikasi Collin C, Wade DT) adalah suatu alat/instrument ukur status fungsional dasar berupa kuisioner yang berisi atas 10 item pertanyaan terdiri atas mengendalikan rangsang buang air besar, mengendalikan rangsang buang air kecil, membersihkan diri (memasang gigi palsu, sikat gigi, sisir rambut, bercukur, cuci muka), penggunaan toilet-masuk dan keluar WC (melepas, memakai celana, membersihkan/menyeka, menyiram), makan, berpindah posisi dari tempat tidur ke kursi dan sebaliknya, mobilitas/ berjalan, berpakaian, naik-turun tangga dan mandi. Penilaian didasarkan pada waktu dan jumlah bantuan fisik yang dibutuhkan pasien untuk melakukan aktivitas. Dengan skor antara 0 – 20. BI dibagi menjadi 3 kategori, yaitu kategori 1 (ketergantungan berat, skor BI = 0-11), kategori 2 (ketergantungan sedang, skor BI = 12-17), dan kategori 3 (ketergantungan ringan, skor BI = 18-20) (To and Editor, 2013). Penilaian didasarkan pada waktu dan jumlah bantuan fisik yang dibutuhkan pasien untuk melakukan aktivitas. BI adalah skor gabungan dari 20 (atau 100), dengan skor yang lebih tinggi menunjukkan lebih sedikit kecacatan. Dalam hal sifat psikometrik, BI, yang menggunakan waktu \leq 20 menit dalam mengelolanya, telah dilaporkan memiliki keandalan dan validitas yang sangat baik dan respons yang memadai terhadap perubahan. Ada bukti kuat yang mendukung hubungan tersebut antara pemulihan dan keparahan neurologis awal dan kemampuan fungsional dinilai dengan BI. Skor BI yang

rendah menunjukkan prognosis yang buruk, dan waktu pemulihan yang lebih lama (Huybrechts and Caro, 2007).

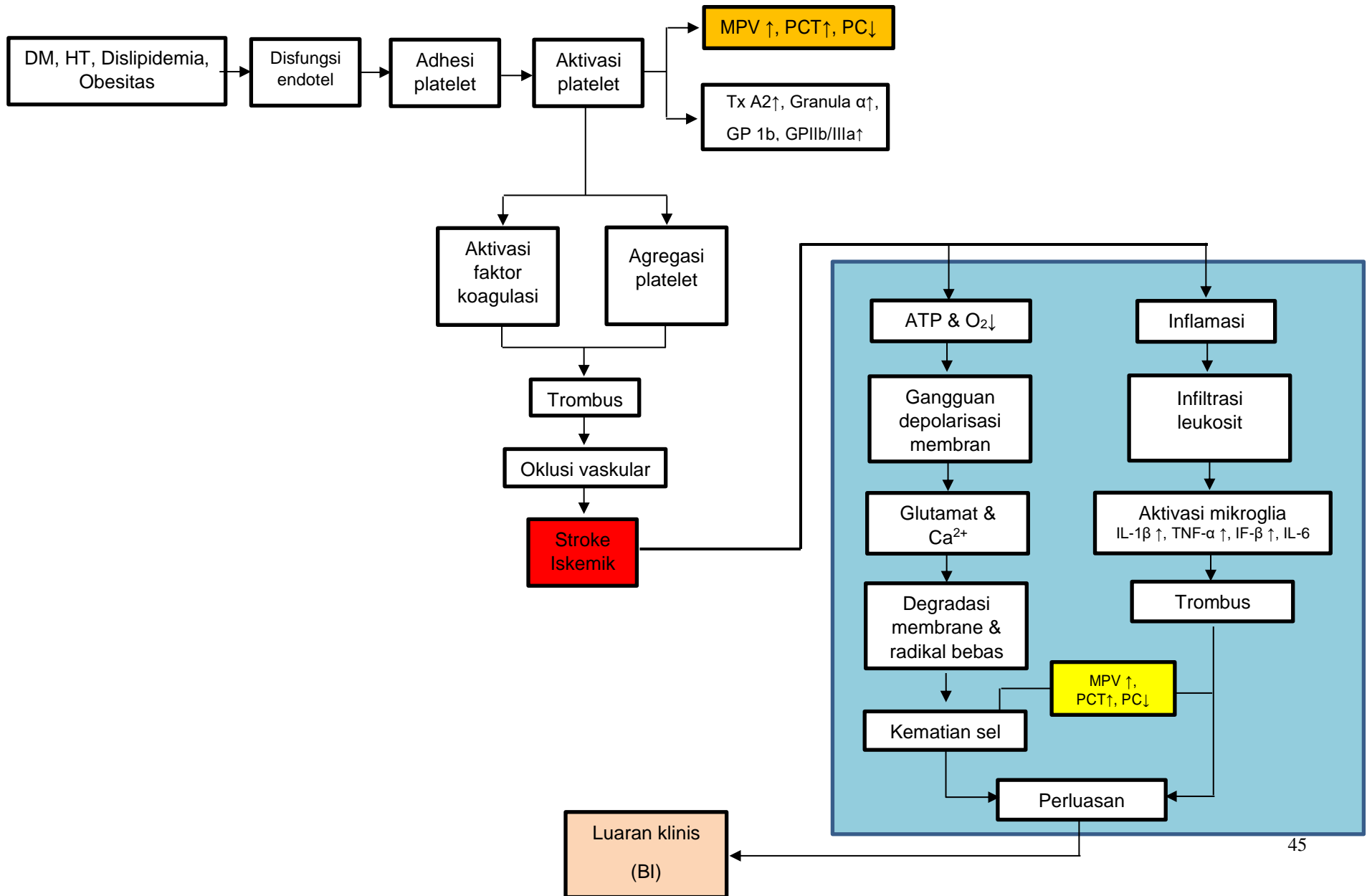
Tabel 2. Barthel indeks (Mujiastuti *et al.*, 2019)

No	Aktivitas	Kemampuan	Skor
1	Bagaimana kemampuan transfer (perpindahan posisi) Bapak/Ibu dari posisi tidur ke posisi duduk?	Mandiri	3
		Dibantu satu orang	2
		Dibantu dua orang	1
		Tidak mampu	0
2	Bagaimana kemampuan berjalan (mobilisasi) Bapak/Ibu?	Mandiri	3
		Dibantu satu orang	2
		Dibantu dua orang	1
		Tidak mampu	0
3	Bagaimana penggunaan toilet (pergi ke/dari WC, melepas/mengenakan celana, menyeka, menyiram) Bapak/Ibu?	Mandiri	2
		Perlu pertolongan orang lain	1
		Tergantung orang lain	0
4	Bagaimana kemampuan Bapak/Ibu dalam membersihkan diri (lap muka, sisir rambut, sikat gigi)?	Mandiri	1
		Perlu pertolongan orang lain	0
5	Bagaimana kemampuan Bapak/Ibu mengontrol BAB?	Kontinen teratur	2
		Kadang-kadang inkontinen	1
		Inkontinen	0

6	Bagaimana kemampuan Bapak/Ibu mengontrol BAK?	Mandiri	2
		Kadang-kadang inkontinen	1
		Inkontinen/ kateter	0
7	Bagaimana kemampuan Bapak/Ibu dalam membersihkan diri (mandi)?	Mandiri	1
		Tergantung orang lain	0
8	Bagaimana kemampuan Bapak/Ibu dalam berpakaian (mengenakan baju)?	Mandiri	2
		Sebagian dibantu	1
		Tergantung orang lain	0
9	Bagaimana kemampuan makan Bapak/Ibu?	Mandiri	2
		Perlu pertolongan	1
		Tergantung pertolongan orang lain	0
10	Bagaimana kemampuan Bapak/Ibu untuk naik turun tangga?	Mandiri	2
		Perlu pertolongan	1
		Tidak mampu	0

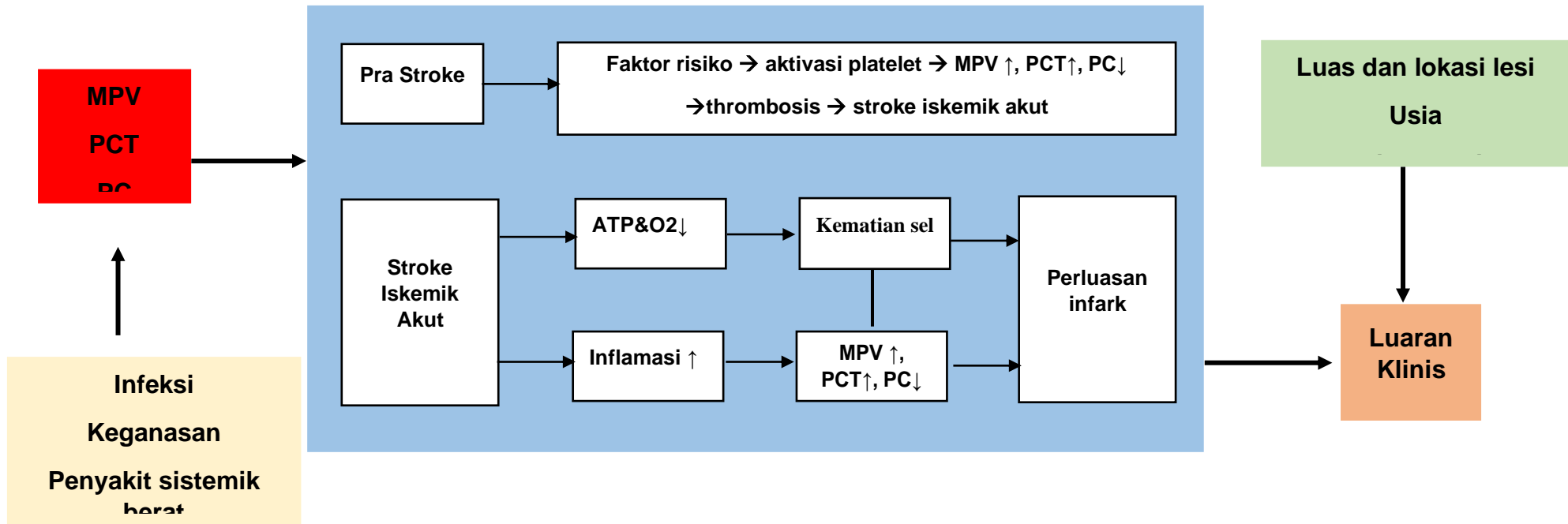
Skor Total (0 – 20)

KERANGKA TEORI



Gambar 3. Kerangka teori penelitian. DM : Diabetes melitus; HT : Hipertensi; MPV : *Mean platelet volume*; PCT : Plateletcrit; PC : Platelet count; GP : Glikoprotein; ATP : *Adenosine triphosphate*; BI : Barthel indeks; IL : Interleukin; TNF : Tumour necrosis factor, IF : Interferon

KERANGKA KONSEP



Keterangan :

- : Variabel bebas (Independen)
- : Variabel tergantung (Dependen)
- : Variabel antara
- : Variabel kontrol

Gambar 4. Kerangka konsep penelitian. MPV : Mean platelet volume; PCT : Plateletcrit; PC : Platelet count; ATP : Adenosine triphosphate.

BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

3.1 JENIS PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan desain *retrospective longitudinal study*.

3.2 WAKTU DAN TEMPAT PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar pada bulan September - Oktober 2022.

3.3 POPULASI PENELITIAN

Populasi penelitian ini adalah pasien yang didiagnosis stroke iskemik akut berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang, yang dirawat inap di bangsal saraf RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar selama periode Januari 2020 hingga Desember 2021 yang memiliki data hasil *mean platelet volume*, *platelet crit*, dan *platelet count*.

3.4 SAMPEL PENELITIAN

Sampel penelitian ini adalah pasien dari populasi penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Teknik pengambilan sampel adalah *total sampling*.

3.5 KRITERIA INKLUSI DAN EKSKLUSI

Responden yang dipilih harus memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sebagai berikut:

Kriteria Inklusi:

1. Usia 18 - 80 tahun
2. Pasien stroke iskemik masuk rumah sakit dengan onset kurang atau sama dengan 7 hari