

TESIS

HUBUNGAN *RED BLOOD CELL DISTRIBUTION WIDTH* (RDW) DAN *PLATELET DISTRIBUTION WIDTH* (PDW) DENGAN LUARAN KLINIS STROKE ISKEMIK AKUT

Correlation Between Red Blood Cell Distribution Width (RDW) and Platelet Distribution Width (PDW) with Clinical Outcomes of Acute Ischemic Stroke



HELEN

C155182003

**DEPARTEMEN NEUROLOGI FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

**HUBUNGAN *RED BLOOD CELL DISTRIBUTION WIDTH*
(RDW) DAN *PLATELET DISTRIBUTION WIDTH* (PDW)
DENGAN LUARAN KLINIS STROKE ISKEMIK AKUT**

KARYA AKHIR

Sebagai syarat untuk mencapai Gelar Spesialis Neurologi

Disusun dan diajukan

HELEN

Kepada:

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1

PROGRAM STUDI NEUROLOGI

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2022

LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR

HUBUNGAN *RED BLOOD CELL DISTRIBUTION WIDTH* (RDW) DAN *PLATELET DISTRIBUTION WIDTH* (PDW) DENGAN LUARAN KLINIS STROKE ISKEMIK AKUT

Disusun dan diajukan oleh

HELEN
C155182003


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 DESEMBER 2022**
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,



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


dr. Cahyono Kaelan, Ph.D, Sp.PA(K), Sp.S(K)
NIP 195023101974031001

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 : Helen

No. Mahasiswa : C155182003

Program Studi : Neurologi

Jenjang : Program Pendidikan Dokter Spesialis-1

Menyatakan dengan ini bahwa tesis dengan judul Hubungan *Red Blood Cell Distribution Width (RDW)* dan *Platelet Distribution Width (PDW)* 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, 5 Desember 2022

Yang menyatakan



Helen

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 *RED BLOOD CELL DISTRIBUTION WIDTH* (RDW) DAN *PLATELET DISTRIBUTION WIDTH* (PDW) 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 dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada suami saya, Budi Mulia Wibowo Koean, S.E., kedua orang tua saya, Bapak Frans Hadi dan Ibu Monica, mertua saya, Bapak Anton Wibowo dan Ibu Yolanda Gunawan, saudara-saudara saya beserta istri, dr. Willy Anthony, SpPD dan dr. Adelaide Adiwana, SpJP, dr. Lyndon Darwin dan dr. Laurensia Goretti, adik ipar saya beserta istri, Gunadi Mulia Wibowo Koean, S. T. dan Ekarosana Lestari Tan, S.Farm, Apt., atas doa, kasih sayang, kesabaran, dan dukungan yang telah diberikan sehingga penulis dapat menyelesaikan pendidikan dengan baik.

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. Cahyono Kaelan, Ph.D, Sp.PA(K), 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. dr. Hasmawaty Basir, 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. David Gunawan Umbas, Sp.S(K); Dr. dr. Yudy Goysal, Sp.S(K); dr. Cahyono Kaelan, Ph.D, Sp.PA(K), Sp.S (K) ; Dr. dr. Nadra Maricar, Sp.S (K); Dr. dr. Jumraini Tammasse, Sp.S (K); dr. Ummu Atiah, Sp.S(K); dr. Mimi Lotisna, Sp.S(K); Dr. dr. Audry Devisanty

Wuysang, M.Si, Sp.S(K); dr. Ashari Bahar, M.Kes, Sp.S(K), FINS, FINA; dr. Muhammad Yunus Amran, Ph.D, Sp.S(K), FIMP, FINR, FINA; dr. Andi Weri Sompaa, 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; dr. Nurussyariah Hammado, M.NeuroSci, Sp.N, FIPM; dr. Citra Rosyidah, Sp.S(K), M.Kes dan dr. Liliana Tria Limoa, Sp.S(K) yang telah memberi petunjuk kepada penulis. Terima kasih kepada staf Neurologi: Bapak Isdar Ronta, Sdr. Syukur, Bapak Arfan, dan Ibu I Masse, SE, Sdr. Ade, 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. Anita Amir, dr. Teuku Rahmat Irdiansyah, dr. Kasmawati Amin, dr. Fidya Putri, dr. Eva Lusy Anggreni, dr. Ita Purwanti, dr. Dwi Setia Ningrum, dr. Kharina Novialie, dr. Alvian Wandy, dr. A.M. Irsyadat, dr. Christian Solihin dan 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. Kebersamaan dan persaudaraan merupakan hal yang tak terlupakan. Semoga persaudaraan ini tetap terjaga sampai seterusnya.

Terima kasih kepada direktur RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo, RSPTN Universitas Hasanuddin, RS Pelamonia, RS Ibnu Sina, RSUD Labuang Baji, RS Akademis, RSI Faisal, RSUD Haji, dan RSUD Kalabahi;

ketua dan staf Departemen Anatomi, Fisiologi, Patologi Anatomi, Radiologi, dan Psikiatri.

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, 5 Desember 2022



Helen

ABSTRAK

HELEN. *Hubungan Red Blood Cell Distribution Width (RDW) dan Platelet Distribution Width (PDW) dengan Luaran Klinis Stroke Iskemik Akut* (dibimbing Muhammad Akbar, Cahyono Kaelan, Andi Kurnia Bintang, Hasmawaty Basir, dan Gita Vita Soraya).

Pendahuluan: Stroke merupakan penyebab kematian kedua di dunia dan penyebab tertinggi pada disabilitas global di tahun 2016. Stroke iskemik terjadi pada 87% kasus stroke. Terdapat kelumpuhan pada tiga per empat penyintas stroke dengan derajat yang berbeda. Peningkatan RDW dan PDW dikaitkan dengan luaran klinis stroke iskemik akut. Di Indonesia, penelitian simultan mengenai kadar RDW dan PDW terhadap luaran stroke iskemik akut belum dilakukan.

Tujuan: Mengetahui hubungan antara kadar RDW dan PDW terhadap luaran klinis stroke iskemik akut

Metode: Penelitian ini menggunakan desain studi retrospective longitudinal study di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar. Data yang diambil berasal dari rekam medis pasien rawat inap bangsal saraf yang mengalami stroke iskemik akut pada tahun 2020-2021. Pemeriksaan RDW dan PDW didapatkan dari pemeriksaan darah rutin saat pasien pertama masuk rumah sakit. Pencatatan skor Simplified Barthel Index dilakukan selama seminggu pertama perawatan.

Hasil: Terdapat korelasi terbalik antara RDW dengan luaran klinis stroke iskemik akut yang bersifat sangat lemah dan tidak signifikan ($p = 0,1138$, $r = -0,1509$) dan korelasi searah yang sangat lemah dan tidak signifikan antara PDW dengan luaran klinis stroke iskemik akut ($p = 0,6928$, $r = 0,03791$). Rerata RDW pada pasien dengan ketergantungan tinggi ($13,37 \pm 1,417$) lebih tinggi dibandingkan dua kelompok lainnya tetapi tidak memperlihatkan perbedaan yang signifikan ($p = 0,1693$). Rerata PDW tertinggi ($12,30 \pm 2,788$) didapatkan pada kelompok ketergantungan ringan dengan perbedaan antar kelompok yang tidak signifikan ($p = 0,5385$).

Kesimpulan: Tidak terdapat hubungan antara RDW dan PDW terhadap luaran klinis stroke iskemik akut. Rerata RDW didapatkan paling tinggi pada luaran klinis ketergantungan tinggi dan rerata PDW tertinggi pada luaran klinis ketergantungan rendah. Diperlukan penelitian lebih lanjut dengan pemeriksaan RDW dan PDW secara serial.

Kata kunci: Stroke iskemik akut, RDW, PDW, luaran klinis, simplified Barthel Index

ABSTRACT

HELEN. *Correlation Between Red Blood Cell Distribution Width (RDW) and Platelet Distribution Width (PDW) with Clinical Outcome of Acute Ischemic Stroke* (supervised by Muhammad Akbar, Cahyono Kaelan, Andi Kurnia Bintang, Hasmawaty Basir, and Gita Vita Soraya).

Introduction: *Stroke was the second leading mortality in the world and the one that caused highest disability in the world on 2016. Ischemic stroke is seen in 87% of overall stroke. Disability is seen in 3 from 4 patients with varied outcome. Escalation of RDW and PDW value are linked with acute ischemic stroke outcome. The study to evaluate RDW and PDW value simultaneously in acute ischemic stroke outcome is not yet conducted in Indonesia.*

Objective: *to identify the correlation between RDW with clinical outcome of acute ischemic stroke*

Methods: *This research used retrospective longitudinal study that took place in Dr. Wahidin Sudirohusodo hospital, Makassar. The data were deducted from medical record of neurology ward that diagnosed with acute ischemic stroke in 2020-2021. RDW and PDW were measured from routine laboratory examination when the patient was admitted to the hospital. Simplified Barthel Index was obtained upon the first week after admission.*

Result: *Reverse correlation was seen between RDW and stroke clinical outcome with insignificant weak result ($p = 0,1138$, $r = -0,1509$) and low positive correlation between PDW and ischemic stroke outcome ($p = 0,6928$, $r = 0,03791$). RDW average is seen as the highest value in high dependency patient ($13,37 \pm 1,417$), the analysis among the three group showed significant result. Meanwhile, the highest PDW average is seen in low dependency patient than the other two groups ($p = 0,5385$) although it's not significant.*

Conclusion: *There is no correlation between RDW and PDW level with acute ischemic stroke outcome. The RDW highest average level is seen in high dependency outcome. Meanwhile, PDW average highest level is seen in low dependency outcome. Further studies are needed to establish the finding with serial laboratory test.*

Keywords: *Acute Ischemic Stroke, RDW, PDW, clinical outcome, simplified Barthel Index*

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGANTAR	ii
LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
BAB I	1
PENDAHULUAN	1
1.1. LATAR BELAKANG	1
1.2. RUMUSAN MASALAH	4
1.3. HIPOTESIS PENELITIAN	4
1.4. TUJUAN PENELITIAN	4
1.4.1 Tujuan Umum	4
1.4.2 Tujuan Khusus	5
1.5. MANFAAT PENELITIAN	5
BAB II	6
TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1. STROKE ISKEMIK	6
2.1.1. Patofisiologi	6
2.2. Luaran Klinis Stroke Iskemik Akut	11
2.3. RDW	14
2.3.1. Eritropoiesis	14
2.3.2. RDW	16
2.4. PDW	18
2.4.1. PDW	18
2.5. Hubungan antara Stroke Iskemik, RDW, PDW dan Luaran Klinis	19
2.6. Barthel Index	24
2.7. KERANGKA TEORI	27
2.8. KERANGKA KONSEP	28
BAB III	29
METODOLOGI PENELITIAN	29
3.1. JENIS PENELITIAN	29
3.2. WAKTU DAN TEMPAT PENELITIAN	29
3.3. POPULASI PENELITIAN	29
3.4. SAMPEL PENELITIAN	29
3.5. KRITERIA INKLUSI DAN EKSKLUSI	29
3.6. CARA KERJA	30
3.7. VARIABEL PENELITIAN	30
3.8. DEFINISI OPERASIONAL	31
3.9. ALUR PENELITIAN	33
3.10. ANALISIS DATA DAN UJI STATISTIK	34
3.11. IJIN PENELITIAN DAN KELAYAKAN ETIK	34
BAB IV	35

HASIL PENELITIAN	35
4.1. Karakteristik Subjek Penelitian.....	35
4.2. Analisis Perbedaan RDW dan PDW pada Ketiga Kategori Luaran Klinis	37
4.3. Analisis Hubungan RDW dan PDW dengan Luaran Klinis Stroke Iskemik Akut	38
BAB V.....	39
PEMBAHASAN	39
5.1. Karakteristik Subjek Penelitian.....	39
5.2. Hubungan RDW dan PDW dengan Luaran Klinis Stroke Iskemik Akut	41
5.2.1. Hubungan RDW dengan Luaran Klinis Stroke Iskemik Akut	41
5.2.2. Hubungan PDW dengan Luaran Klinis Stroke Iskemik Akut.....	43
BAB VI.....	46
KESIMPULAN DAN SARAN	46
6.1. Kesimpulan	46
6.2. Saran	46
Daftar Pustaka	47
Lampiran 1. Rekomendasi Persetujuan Etik	54
Lampiran 2. Barthel Index	55
Lampiran 3. Raw Data Penelitian.....	56
Lampiran 4. Hasil Analisis Data Statistik.....	61

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Faktor risiko stroke iskemik	7
Tabel 2. Tahap morfologi normoblastik	16

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Patofisiologi aterosklerosis	8
Gambar 2. Inflamasi pada iskemia serebral	10
Gambar 3. Mekanisme seluler kematian sel	11
Gambar 4. Proses eritropoiesis	15
Gambar 5. Metode perhitungan RDW-CV	17
Gambar 6. Kurva distribusi normal volume SDM	17
Gambar 7. Kerangka teori.	27
Gambar 8. Kerangka Konsep.	28
Gambar 9. Alur Penelitian	33
Gambar 10. Perbedaan RDW dan PDW berdasarkan kategori luaran klinis ..	37
Gambar 11. Analisis hubungan RDW dan PDW dengan Luaran Klinis Stroke Iskemik Akut.	38

DAFTAR SINGKATAN

ADLs	: <i>Activity Daily Living</i>
Apaf-1	: <i>apoptotic protease activating factor-1</i>
BFU-E	: <i>burst forming unit-erythroid</i>
BI	: <i>Barthel Index</i>
CFU-E	: <i>colony forming unit erythroid</i>
CRP	: <i>C-reactive protein</i>
CT	: <i>Computed Tomography</i>
CV	: <i>Coefficient Variation</i>
CVDs	: <i>Kardioserebrovaskular</i>
DAMP	: <i>Damage-associated molecular patterns</i>
DC	: <i>Dendritic cells</i>
DNA	: <i>deoxyribonucleic acid</i>
DWI	: <i>Diffuse Weighted Imaging</i>
EPO	: <i>erythropoietin</i>
FIM	: <i>Fungsional Independence Measure</i>
fL	: <i>Femtoliter</i>
HSC	: <i>Hematopoietic stem cell</i>
IFN – γ	: <i>Interferon - γ</i>
IL-1 β	: <i>Interleukin - 1β</i>
IL-6	: <i>Interleukin – 6</i>
LED	: <i>Laju Endap Darah</i>
MCV	: <i>Mean Corpuscular Volume</i>
MPV	: <i>Mean Platelet Volume</i>
MRI	: <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
MRS	: <i>Modified Rankin Scale</i>
NIHSS	: <i>National Institute of Health Stroke Scale</i>
NK	: <i>Natural Killer Cell</i>
NLR	: <i>Neutrophil Lymphocyte Ratio</i>
NMDAR	: <i>Anti-N-methyl-D-aspartate receptor</i>
nNOS	: <i>neuronal nitric oxide synthase</i>
NO	: <i>Nitrit Oxide</i>
oxLDL	: <i>oxidized low-density lipoprotein</i>
PDW	: <i>Platelet Distribution Width</i>
PLR	: <i>Platelet Lymphocyte Ratio</i>
RDW	: <i>Red Blood Cell Distribution Width</i>
RNS	: <i>Reactive Nitrogen Species</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SBI	: <i>Simplified Barthel Index</i>
SD	: <i>Standard Deviation</i>
SDM	: <i>Sel Darah Merah</i>
SMCs	: <i>Smooth muscle cell</i>
TIA	: <i>Transient Ischemic Attack</i>
TLR	: <i>Toll Like Receptor</i>
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
VALT	: <i>Vascular Associated Lymphatic Tissue</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. LATAR BELAKANG

Definisi stroke menurut *World Health Organization* (WHO) adalah tanda-tanda klinis yang berkembang pesat dari gangguan fungsi otak fokal (terkadang global), berlangsung lebih dari 24 jam atau menyebabkan kematian tanpa penyebab yang jelas selain yang berasal dari pembuluh darah (American Heart Association / American Stroke Association, 2013).

Stroke merupakan penyebab kematian kedua di dunia dan juga penyebab paling sering disabilitas global pada tahun 2016. Sekitar tiga per empat survivor akan mengalami kelumpuhan dengan berbagai derajat yang akan mempengaruhi aktivitas sehari-hari pasien dan partisipasi sosial sehingga menyebabkan beban tidak hanya bagi pasien dan keluarga tetapi juga menjadi beban ekonomi dan sistem kesehatan secara keseluruhan. Berdasarkan *Global Burden of Diseases, Injuries and Risk Factors Study*, stroke memiliki beban kesehatan, ekonomi dan sosial yang besar, terutama di negara berkembang (Mohr *et al.*, 2016; Li *et al.*, 2020; Liu *et al.*, 2020). Di Indonesia, berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2018, prevalensi stroke mencapai 10,9 per 1.000 penduduk, dengan prevalensi tertinggi adalah di provinsi Kalimantan Timur (14,7 per 1.000 penduduk), sementara provinsi Sulawesi Selatan menempati urutan ketujuh belas (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia/Kemenkes RI, 2018).

Sebagian besar penyintas stroke akan mengalami berbagai derajat masalah fisik yang dapat menimbulkan disabilitas. Peningkatan beban kesehatan, ekonomi dan sosial akibat kondisi tersebut menimbulkan kebutuhan untuk prediksi awal yang akurat terhadap luaran setelah stroke. (Kwakkell *et al.*, 2011; Mohr *et al.*, 2016; Li *et al.*, 2020). Sejumlah penelitian epidemiologi prospektif di negara-negara Barat menemukan bahwa sekitar 60% dari seluruh pasien stroke akan mengalami ketergantungan dalam aktivitas dasar sehari-hari (ADLs) dalam 6 bulan post stroke. Berdasarkan *American Heart Association*, sekitar 25%-50% akan membutuhkan bantuan dalam aktivitas sehari-harinya serta lebih dari 50% akan mengalami ketergantungan jangka panjang. Konsekuensi post stroke dapat

menyebabkan disabilitas seumur hidup pada pasien, oleh karena itu penting untuk mengidentifikasi variabel-variabel yang dapat memprediksi luaran fungsional pasien. Prediksi luaran awal bertujuan untuk menentukan tujuan terapi, informasi terhadap pasien dan keluarga secara tepat, memfasilitasi perencanaan rawat jalan serta mengantisipasi kemungkinan konsekuensi yang terjadi saat rawat jalan untuk penyesuaian di rumah dan dukungan komunitas. Selain itu, prognosis untuk luaran berdasarkan aktivitas fungsional dasar dan mobilisasi penting untuk mengoptimalkan tatalaksana stroke (Kwakkel *et al.*, 2011; Kongsawasdi *et al.*, 2019). Luarannya klinis stroke iskemik akut dapat dipengaruhi beberapa faktor, antara lain: usia, stroke berulang, infeksi, volume infark, komorbiditas serta inflamasi (Rohweder *et al.*, 2015; Bustamante *et al.*, 2016; Lambertsen, Finsen and Clausen, 2019; Shi *et al.*, 2019).

Sekitar 87% stroke adalah stroke iskemik. Proses stroke mencetuskan terjadinya reaksi inflamasi, yang teraktivasi segera setelah terjadinya oklusi pembuluh darah. Selain itu, pada stroke iskemik juga terjadi stres oksidatif di mana produksi radikal bebas yang meningkat mengalahkan kemampuan sistem pertahanan antioksidan (Nilupul Perera *et al.*, 2006; Anrather and Iadecola, 2016; Aninditha, Harris and Wiratman, 2022).

RDW merupakan pengukuran dari variasi volume sel darah merah. RDW dapat digunakan sebagai biomarker untuk menilai keparahan dan prognosis pada pasien stroke (Feng *et al.*, 2017). RDW dapat dikombinasikan dengan parameter hematologi lain, seperti NLR (*Neutrophil Lymphocyte Ratio*), PLR (*Platelet Lymphocyte Ratio*) dan *Platelet Distribution Width* (PDW), yang secara sistematis dan secara global menunjukkan kondisi inflamasi dan trombotik (Song *et al.*, 2019).

Indeks platelet telah banyak digunakan untuk prediksi prognosis pada stroke iskemik. Parameter yang digunakan antara lain: *Mean Platelet Volume* (MPV), *Plateletcrit* dan *Platelet Distribution Width* (PDW). Parameter tersebut berasal dari pemeriksaan darah rutin sehingga dapat menjadi tools prognostik yang lebih murah dalam menilai keparahan stroke iskemik (Sankar, Vidya and Vijayakumar, 2021). PDW mewakili heterogenitas ukuran platelet, dengan peningkatan nilai PDW mengindikasikan pasien masih memiliki platelet yang teraktivasi (Gao *et al.*, 2018).

Peningkatan RDW dan PDW telah dikaitkan dengan luaran klinis stroke iskemik akut. Peningkatan nilai RDW pada pasien stroke berhubungan dengan luaran fungsional yang buruk dan mortalitas. Nilai RDW yang tinggi menunjukkan kondisi stres oksidatif dan antioksidan yang rendah. Pada penelitian pada tikus model *Transient Ischemic Attack* (TIA) didapatkan peningkatan produksi radikal bebas oksigen selama reperfusi kerusakan otak iskemik dan dapat menjadi penyebab cedera reperfusi. RDW yang tinggi juga menandakan gangguan mikrosirkulasi dan suplai oksigen yang tidak cukup. Beberapa peneliti menemukan bahwa RDW yang tinggi dapat menyebabkan aliran kolateral yang buruk dan meningkatkan volume akhir infark. Selain itu, peningkatan nilai RDW juga berkorelasi negatif dengan saturasi oksigen dan dapat berkontribusi pada progresi dari TIA (L. Hong *et al.*, 2020; Xie *et al.*, 2021).

PDW menunjukkan status aktivitas platelet dan dapat bermanfaat untuk prediksi awal luaran klinis pada pasien stroke. Platelet berpartisipasi pada proses koagulasi, inflamasi, trombosis dan aterosklerosis, di mana platelet akan teraktivasi pada fase awal tromboembolik stroke iskemik. Peningkatan aktivasi platelet pada stroke iskemik akut berhubungan dengan ukuran infark dan luaran klinis yang buruk (Munoz *et al.*, 2007).

Barthel Index merupakan salah satu instrumen yang dipertimbangkan sebagai standard emas dalam menilai aktivitas sehari-hari pasien dan sering digunakan untuk menilai ketergantungan di unit stroke. BI juga sering digunakan dalam penelitian klinis untuk menilai luaran dan merupakan pengukuran yang terpercaya yang dapat menilai secara objektif perbaikan fungsional setelah stroke (Sulter, Steen and Keyser, 1999; Kwakkel *et al.*, 2011).

Telah banyak penelitian yang menilai hubungan antara PDW dan luaran stroke iskemik akut. Akan tetapi, hasil penelitian masih tidak konsisten. Pada penelitian oleh Gao *et al.*, menyatakan PDW lebih tinggi secara signifikan untuk luaran yang baik. PDW lebih tinggi pada pasien dengan perbaikan neurologis awal daripada pasien tanpa perbaikan dan tidak berbeda antara pasien dengan perdarahan dan tanpa perdarahan. PDW yang rendah mungkin berhubungan dengan luaran yang buruk setelah 3 bulan post intravena trombolisis pada pasien stroke iskemik akut. Hasil tersebut bertolakbelakang dengan penelitian yang dilakukan oleh Sarkar *et*

al., pada tahun 2018 yang menyatakan bahwa terjadi peningkatan PDW pada pasien stroke iskemik akut dibandingkan dengan kontrol. Selain itu, peningkatan nilai PDW juga berhubungan dengan gangguan fungsional yang lebih berat (Sarkar *et al.*, 2018).

Belum ada penelitian yang menilai secara simultan hubungan antara kadar RDW dan PDW dengan luaran klinis stroke iskemik akut di Indonesia. Penilaian secara simultan RDW dan PDW sebelumnya pernah dikaitkan dengan luaran klinis sindrom koroner akut dan ditemukan bahwa kedua parameter dapat meningkatkan nilai prediktif mortalitas (Timóteo *et al.*, 2015). Diharapkan hasil penelitian ini dapat meningkatkan pemahaman mengenai hubungan antara RDW dan PDW dengan luaran klinis stroke iskemik akut sehingga dapat mengoptimalkan tatalaksana pasien selanjutnya.

1.2 RUMUSAN MASALAH

- 1.2.1 Apakah terdapat hubungan antara RDW dengan luaran klinis stroke iskemik akut?
- 1.2.2 Apakah terdapat hubungan antara PDW dengan luaran klinis stroke iskemik akut?

1.3 HIPOTESIS PENELITIAN

- 1.3.1 Terdapat hubungan antara RDW dengan luaran klinis stroke iskemik akut. Peningkatan nilai RDW berhubungan dengan kemungkinan luaran klinis buruk pada stroke iskemik akut.
- 1.3.2 Terdapat hubungan antara PDW dengan luaran klinis stroke iskemik akut. Peningkatan nilai PDW berhubungan dengan kemungkinan luaran klinis buruk pada stroke iskemik akut.

1.4 TUJUAN PENELITIAN

1.4.1 Tujuan Umum

Menilai hubungan antara RDW dan PDW dengan luaran klinis stroke iskemik akut.

1.4.2 Tujuan Khusus

- 1.4.2.1 Mengukur nilai RDW penderita stroke iskemik akut.
- 1.4.2.2 Mengukur nilai PDW penderita stroke iskemik akut.
- 1.4.2.3 Mengukur luaran klinis pasien stroke iskemik akut.
- 1.4.2.4 Menetapkan hubungan antara RDW dengan luaran klinis stroke iskemik akut.
- 1.4.2.5 Menetapkan hubungan antara PDW dengan luaran klinis stroke iskemik akut.

1.5 MANFAAT PENELITIAN

- 1.5.1 Memberikan informasi ilmiah mengenai hubungan antara RDW dan PDW dengan luaran klinis stroke iskemik akut.
- 1.5.2 Diharapkan dapat membuka wawasan dan target tatalaksana baru untuk mengurangi derajat keparahan dan perbaikan luaran klinis pasien stroke iskemik akut.
- 1.5.3 Sebagai sumber referensi bagi peneliti lain untuk melakukan penelitian selanjutnya terkait *red blood cell distribution width* dan *platelet distribution width* pada stroke.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. STROKE ISKEMIK

Definisi stroke menurut *World Health Organization* (WHO) adalah tanda-tanda klinis yang berkembang pesat dari gangguan fungsi otak fokal (terkadang global), berlangsung lebih dari 24 jam atau menyebabkan kematian tanpa penyebab yang jelas selain yang berasal dari pembuluh darah (American Heart Association / American Stroke Association, 2013).

2.1.1. Patofisiologi

2.1.1.1. Aterosklerosis

Aterosklerosis arteri intrakranial utama dapat menyebabkan perubahan pada dinding pembuluh darah dari penebalan sampai dengan stenosis lumen signifikan dan merupakan penyebab yang sering dari stroke iskemik di seluruh dunia. Aterosklerosis intrakranial dapat terjadi bersama dengan aterosklerosis sistemik yang melibatkan *arterial beds*, seperti arteri ekstrakranial, koroner atau arteri perifer atau dapat terjadi secara isolasi. Arteri serebri media merupakan lokasi tersering, diikuti oleh arteri basilaris, arteri karotis interna dan arteri vertebralis intrakranial (Banerjee and Chimowitz, 2017).

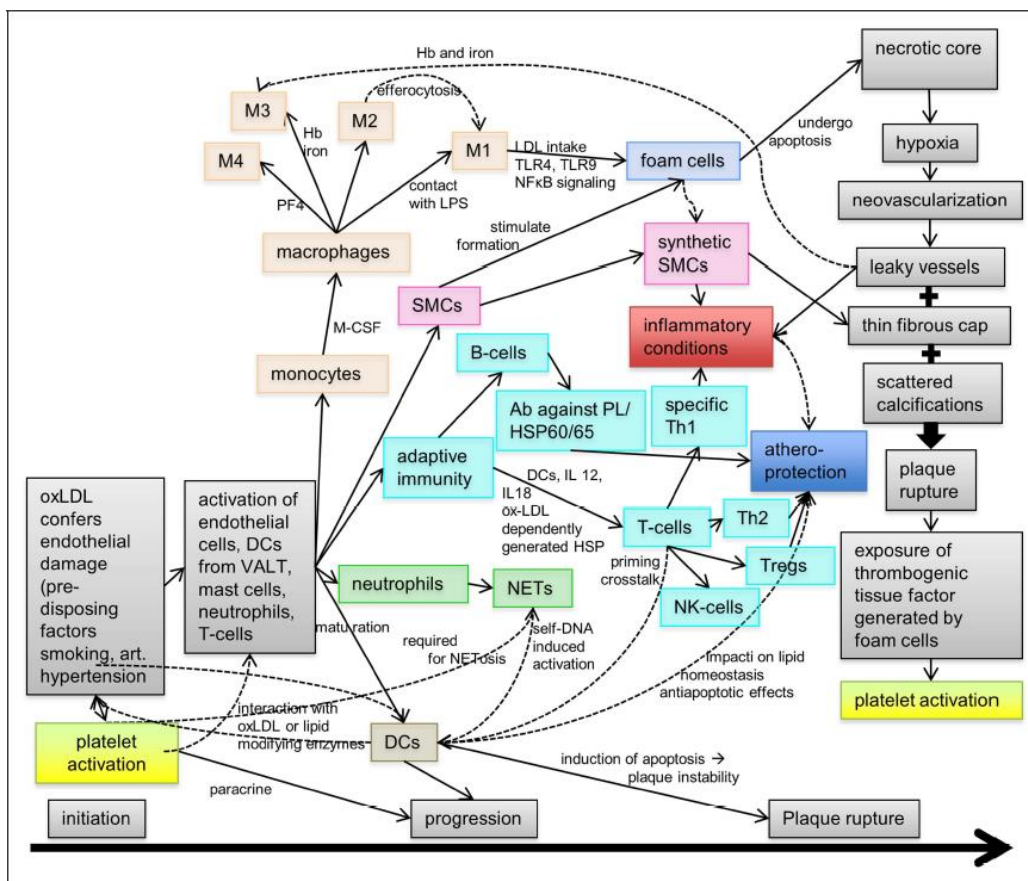
Faktor risiko terjadinya aterosklerosis intrakranial terbagi menjadi faktor risiko yang dapat dimodifikasi dan tidak dapat dimodifikasi seperti pada tabel 1. Hipertensi, diabetes melitus dan usia merupakan faktor risiko independen yang berhubungan dengan penyakit aterosklerosis intrakranial simptomatik dan asimtomatik (Banerjee and Chimowitz, 2017).

Lokasi nekrosis intimal pertama pada kejadian aterosklerosis terjadi 1 atau 2 dekade lebih awal daripada plak fibromuskular pertama dan *fatty streaks* pertama. Arteri-arteri intrakranial kurang mengandung lamina elastik eksterna. Kondisi tersebut bersama dengan gangguan regulasi komplemen, ekspresi konjugat ubiquitin proteasome dan *nuclear factor $\kappa\beta$* dapat menjelaskan instabilitas plak dan kerentanan terhadap inflamasi pada arteri intrakranial.

Tabel 1. Faktor risiko stroke iskemik
(Boehme, Esenwa and Elkind, 2017)

Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi	Faktor risiko yang dapat dimodifikasi
Usia	Hipertensi
Jenis Kelamin	Merokok
Ras	Rasio pinggang-panggul
	Diet
	Inaktivitas fisik
	Dislipidemia
	Diabetes Melitus
	Konsumsi Alkohol
	Penyebab Jantung
	Apolipoprotein B sampai dengan A1
	Genetik

Tahap pertama plak aterosklerotik intrakranial menjadi simptomatik dianggap berhubungan dengan ruptur plak atau perdarahan intraplak dan pembentukan trombus. Kondisi tersebut menyebabkan embolisasi dari trombi, oklusi cabang perforasi atau penyempitan lumen dan gangguan perfusi (Yaghi *et al.*, 2019). Selama proses aterogenesis, terbentuk plak pada sisi lumen dinding pembuluh darah melalui proses yang kompleks, yang melibatkan akumulasi lipid, aktivasi seluler yang menginduksi transformasi dan diferensiasi monosit menjadi *foam cells* dan berbagai reaksi imun yang dimediasi sel T dan sel B, neutrofil, granulosit dan sel dendritik. Oleh karena itu, progresi proses aterosklerosis dipicu oleh inflamasi. Pada tahap selanjutnya, plak aterosklerotik akan berkembang menjadi inti nekrotik dengan area neovaskularisasi baru, *fibrous cap* yang tipis dan kalsifikasi. Pada akhirnya, plak yang ruptur akan mengekspose inti trombogenik aterosklerosis yang menginduksi aktivasi platelet dan selanjutnya inisiasi dari kaskade koagulasi (Gambar 1) (Nording, Seizer and Langer, 2015).



Gambar 1. Patofisiologi aterosklerosis (Nording, Seizer and Langer, 2015)

2.1.1.2. Inflamasi

Proses stroke mencetuskan terjadinya reaksi inflamasi yang dapat bertahan selama beberapa bulan. Kaskade inflamasi teraktivasi segera setelah terjadinya oklusi pembuluh darah. Aliran darah yang stagnan dan perubahan rheology menginduksi *shear stress* pada endotel vaskular dan platelet (Nilupul Perera *et al.*, 2006; Anrather and Iadecola, 2016).

Iskemia serebral menyebabkan berkurangnya suplai darah di zona penumbra dan memicu eksitotoksisitas dan stres oksidatif pada neuron iskemik. Kaskade ini menyebabkan aktivasi mikroglial dan pelepasan sitokin pro-inflamasi seperti $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, dan IL-6 . Sitokin ini dapat mempotensiasi inflamasi dengan perekrutan dan infiltrasi neutrofil, monosit, dan sel T ke dalam lesi otak. Setelah iskemia daerah infark, neuron mengalami kerusakan saraf ireversibel karena kematian sel nekrotik. *Damage-associated molecular patterns* (DAMP) yang dilepaskan oleh sel nekrotik

dideteksi oleh reseptor seperti *Toll-like receptors* (TLR), yang diekspresikan oleh sel imun seperti sel *Natural Killer* (NK). Pada tahap awal stroke, fraktalkin dilepaskan dari neuron iskemik merekrut sel NK ke dalam zona iskemik. Sel NK ini mempengaruhi neuron iskemik dengan melepaskan sitokin, terutama TNF, yang meningkatkan pelepasan glutamat dan mengakibatkan hiperaktivitas neuron dan eksitotoksisitas. Sel NK juga melepaskan sitokin, seperti IFN- γ dan GM-CSF, yang mengaktifkan mikroglia dan makrofag dan mengkondisikan astrosit, yang pada gilirannya mensekresi mediator inflamasi seperti IL-1 β , IL-6, dan NO. Dengan demikian, eksitotoksisitas dan inflamasi yang disebabkan oleh mikroglia dan sel NK berkontribusi terhadap neurotoksisitas dan kematian sel apoptosis (Khoshnam *et al.*, 2017).

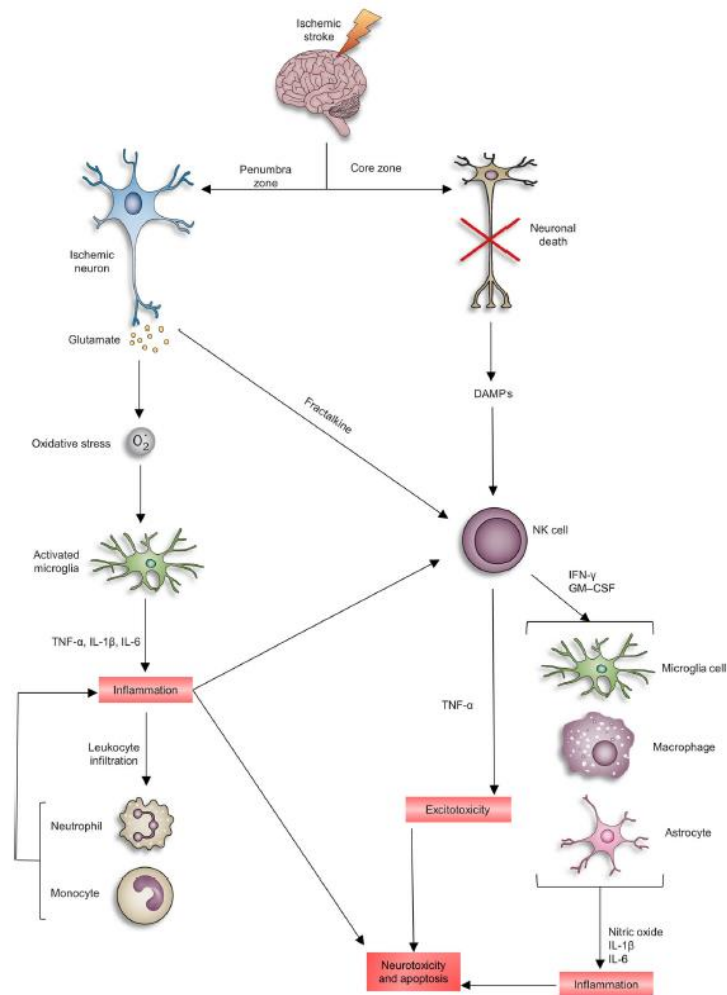
2.1.1.3. Stres Oksidatif

Stres oksidatif muncul saat terjadi produksi dari radikal bebas seperti *Reactive Oxygen Species/Nitrogen Species* (ROS/RNS) mengalahkan kemampuan sistem pertahanan antioksidan. Pada semua bentuk kerusakan akibat stroke, maka produksi radikal bebas akan meningkat. ROS menyebabkan kerusakan jaringan dan kematian sel oleh proses yang meliputi kerusakan DNA, protein dan peroksidase lemak, pelepasan kalsium dari penyimpanan intraseluler, kerusakan struktural sitoskeletal dan kemotaksis. ROS yang berlebihan menyebabkan kerusakan makromolekul seluler dan berkontribusi pada proses sinyal yang akan berakhir pada kematian sel apoptosis (Aninditha, Harris and Wiratman, 2022).

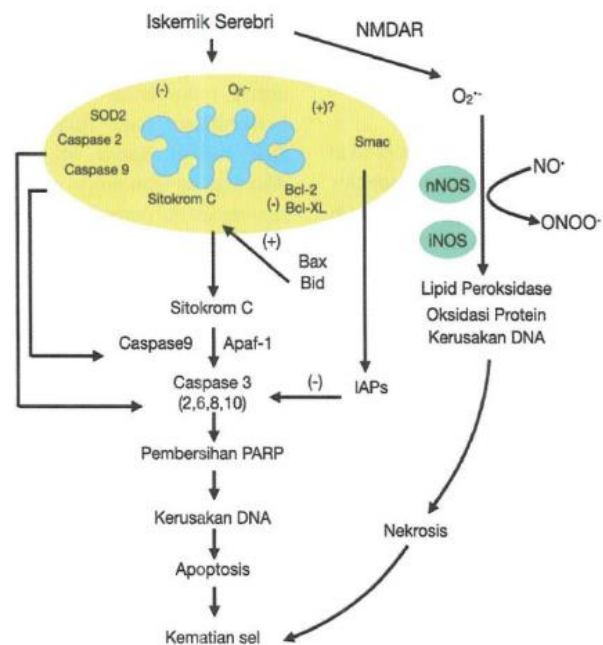
Saat terjadinya iskemia otak maka akan diproduksi ROS di dalam mitokondria, yang memberikan sinyal dilepaskannya sitokrom C. Sitokrom C kemudian berikatan dengan *apoptotic protease activating factor-1* (Apaf-1) dan diikuti dengan caspase-9 untuk membentuk kompleks yang mengaktifasi caspase-3 dan caspase lainnya, yaitu 2,6,8,10. Caspase-3 yang teraktivasi diketahui akan memakan banyak enzim yang dapat memperbaiki inti DNA, menyebabkan kerusakan inti DNA tanpa adanya mekanisme perbaikan dan berujung pada apoptosis.

Aktivasi *Anti-N-methyl-D-aspartate receptor* (NMDAR) dan pembentukan superoxide anion (O $_2^-$) dan NO oleh *neuronal nitric oxide*

synthase (nNOS) akan secara langsung memberikan sinyal pelepasan sitokrom C dan formasi peroxynitrite (ONOO^-), dan produksi OH^\cdot akan secara langsung merusak protein, lemak, dan DNA, yang akan menyebabkan kematian sel (Gambar 3) (Aninditha, Harris and Wiratman, 2022).



Gambar 2. Inflamasi pada iskemia serebral (Khoshnam *et al.*, 2017)



Gambar 3. Mekanisme seluler kematian sel
(Aninditha, Harris and Wiratman, 2022)

2.2. Luaran Klinis Stroke Iskemik Akut

Stroke masih menjadi penyebab kematian dan disabilitas di dunia. Prediksi luaran klinis stroke telah menjadi tantangan dari berbagai sudut pandang. Prognosis stroke sangat bergantung pada interaksi antara karakteristik dasar pasien, seperti: usia, jenis kelamin dan tingkat keparahan dari stroke. Luaran klinis stroke bergantung pada beberapa kondisi yang terjadi setelah stroke, seperti kondisi yang berhubungan dengan terapi akut, edema, peningkatan tekanan intrakranial atau infeksi post stroke. Beberapa komplikasi post stroke dapat menyebabkan luaran yang buruk (Bustamante *et al.*, 2016).

Pada review sistematik pada tahun 2011 oleh Craig *et al.*, menemukan bahwa usia, keparahan dari paresis, termasuk penurunan kekuatan motorik tungkai, adanya hemianopia, ukuran dari lesi otak dan tipe stroke dapat menjadi faktor prediktor luaran mobilisasi (Craig *et al.*, 2011). Selain itu, review sistematik oleh Meyer *et al.*, juga melaporkan prediktor luaran fungsional yang diukur menggunakan BI atau *Functional Independence Measure* (FIM) setelah rehabilitasi post stroke. Review tersebut menemukan bahwa tingkat fungsional awal (BI atau FIM), *National Institute of Health*

Stroke Scale (NIHSS), disfagia, impulsivitas, pengabaian dan riwayat stroke sebelumnya serta usia merupakan faktor prediktor luaran yang paling sering secara signifikan (Meyer *et al.*, 2015).

Usia yang lebih tua dikatakan merupakan faktor negatif yang berhubungan dengan luaran fungsional. Usia onset merupakan faktor yang paling sering ditemukan berhubungan dengan luaran fungsional yang buruk pada penelitian dan review berbasis populasi. Pasien lansia lebih mungkin membutuhkan bantuan setelah rawat jalan. Akibat perubahan fisiologis, individu lansia dapat mengalami defisit kognitif yang lebih berat, komorbiditas yang lebih banyak dan dapat terkena efek akibat stroke pada regio yang berbeda jika dibandingkan dengan individu usia muda (Kongsawasdi *et al.*, 2019).

Faktor lain yang berpengaruh terhadap luaran klinis stroke iskemik adalah stroke berulang dan infeksi paru-paru. Pada penelitian oleh Rohweder *et al.*, menunjukkan bahwa stroke berulang dan infeksi paru-paru sangat berhubungan dengan luaran fungsional pada 90 hari. Stroke berulang diakibatkan kegagalan dalam pencegahan. Penyakit arteri besar, riwayat infark miokard dan fibrilasi atrial merupakan faktor predisposisi rekurensi awal. Pada penelitian tersebut didapatkan 17% dari total pasien mengalami infeksi paru-paru dan menyebabkan luaran yang buruk (ketergantungan dan kematian) (Rohweder *et al.*, 2015).

Luaran fungsional post stroke juga dapat dipengaruhi oleh volume infark meskipun belum jelas apakah prognosis berdasarkan pencitraan dapat melebihi penilaian secara klinis. Misalnya, volume infark yang luas pada pencitraan anatomi berhubungan dengan luaran fungsional yang lebih buruk, tetapi kekuatan motorik awal dan BI mempunyai nilai prediktif yang lebih kuat. Volume stroke yang diukur menggunakan pencitraan *Diffuse Weighted Imaging* (DWI) tidak lebih superior dari NIHSS atau usia dalam memprediksi luaran. Stroke yang luas dapat berakibat luaran yang buruk, tetapi dampak stroke dengan volume kecil atau sedang juga bergantung pada struktur yang terkena.

Inflamasi juga berpengaruh pada luaran stroke iskemik akut. Inflamasi dapat memperberat kerusakan otak melalui proses eksitotoksitas, sitolisis langsung, stres oksidatif dan tromboinflamasi. Kejadian-kejadian tersebut pada akhirnya akan memperluas disfungsi mikrovaskular, ekspansi edema,

ekspansi infark dan memperburuk luaran klinis (Lambertsen, Finsen and Clausen, 2019; Shi *et al.*, 2019).

Reaksi inflamasi sistemik akut bersamaan dengan inflamasi kronik derajat rendah terjadi pada stroke iskemik akut. Peningkatan kadar biomarker inflamasi sistemik seperti IL-6 atau CRP berhubungan dengan luaran yang buruk dan meningkatkan mortalitas setelah stroke. Penelitian pada hewan menunjukkan mekanisme yang menghubungkan inflamasi dengan luaran yang buruk antara lain: peningkatan infiltrasi neutrofil pada korteks serebri, disrupsi sawar darah otak, gangguan reperfusion jaringan, peningkatan aktivasi platelet dan koagulasi mikrovaskular (Dziedzic, 2015).

Reaksi inflamasi sistemik akut merupakan efek langsung dari dari cedera jaringan dan berhubungan dengan derajat keparahan stroke. Reaksi ini akan diperberat oleh infeksi terkait stroke atau penyakit inflamasi. Inflamasi derajat rendah berhubungan dengan faktor risiko stroke dan komorbiditas (hipertensi, diabetes melitus, obesitas, fibrilasi atrial, merokok, penyakit jantung koroner dan gagal jantung) dan menunjukkan perluasan dari aterosklerosis. Inflamasi derajat rendah tersebut didapatkan mendahului stroke dan tetap terjadi setelah fase akut iskemia. Terdapat beberapa mekanisme yang menghubungkan inflamasi sistemik dengan kerusakan otak selama stroke (Dziedzic, 2015):

1. IL-1 sistemik mempotensiasi kadar CXCL1 dan CXCL2 di sirkulasi, kemokin utama yang memobilisasi dan migrasi neutrofil pada tikus. Peningkatan infiltrasi neutrofil pada korteks serebri mengeksaserbasi kerusakan otak iskemik.
2. Inflamasi sistemik mengubah kinetik kerusakan sawar darah otak. Administrasi perifer dari IL-1 β menyebabkan disrupsi sementara menjadi menetap dari protein *tight junction* dan secara signifikan merusak komponen kunci lamina basalis. Efek tersebut dimediasi *neutrofil-derived metalloproteinase-9* dan inhibisi metalloproteinase tersebut mengurangi eksaserbasi kerusakan otak, edema, transformasi hemoragik dan defisit neurologi yang disebabkan IL-1 β .
3. Inflamasi sistemik dapat mengganggu reperfusion jaringan melalui mekanisme tergantung endotelin. IL-1 β sistemik menginduksi hipoperfusi pada tikus yang mengalami iskemia serebral fokal. Penurunan aliran

darah serebral menyebabkan infark menjadi lebih besar meskipun rekanalisasi pembuluh darah besar.

4. Inflamasi sistemik yang diinduksi infeksi menyebabkan eksaserbasi dari kerusakan otak iskemik dengan meningkatkan aktivasi platelet dan koagulasi mikrovaskular.

2.3. RDW

2.3.1. Eritropoiesis

Setiap detik, tubuh manusia menghasilkan 2 juta sel darah merah, melalui proses eritropoiesis. Eritropoiesis merupakan proses yang kompleks, dari sel punca hematopoietik multipoten (HSC) hingga eritrosit dewasa. Tahap pertama diferensiasi eritroid dimulai dari HSC berdiferensiasi, dari progenitor myeloid umum menjadi progenitor megakariositik-eritroid dan akhirnya menjadi *burst forming unit-erythroid* (BFU-E). BFU-E selanjutnya berdiferensiasi menjadi *colony forming unit erythroid* (CFU-E), setelah itu, diferensiasi terminal terjadi.

Tahap kedua maturasi eritroid melibatkan diferensiasi prekursor berinti dari proeritroblas menjadi eritroblas basofilik, polikromatofilik dan ortokromatik. Tahap ini ditandai dengan akumulasi hemoglobin secara bertahap, penurunan ukuran sel secara progresif dan kondensasi inti yang akhirnya menghasilkan enukleasi.

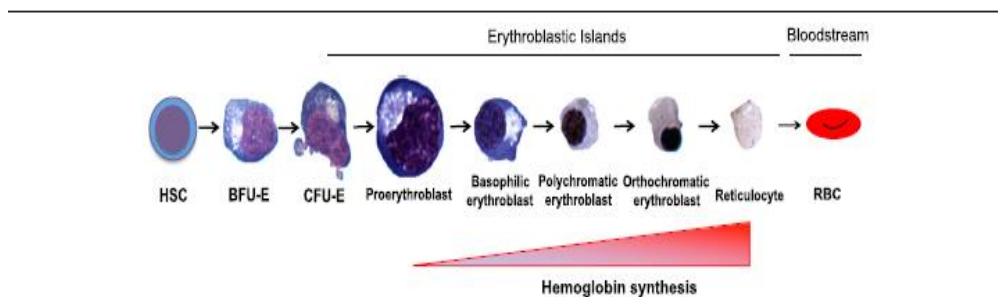
Tahap akhir perkembangan eritroid melibatkan maturasi retikulosit menjadi eritrosit. Selama tahap inilah eritrosit memperoleh bentuk bikonkafnya melalui remodeling membran yang luas dan akan bersirkulasi dalam aliran darah sampai dikeluarkan oleh makrofag dalam sistem retikuloendotelial.

Diferensiasi eritroid terminal terjadi pada pulau eritroblastik. Pulau-pulau eritroblastik unik untuk eritropoiesis mamalia dan terdiri dari makrofag pusat yang dikelilingi oleh hingga 30 sel eritroid pada berbagai tingkat maturasi sel darah merah. Sel-sel berkisar dari CFU-Es hingga eritroblas enukleasi dan merupakan tempat sintesis hemoglobin dengan diferensiasi eritroblas secara terminal. Makrofag pusat berfungsi untuk menjangkar eritroblas di dalam pulau dan menyediakan interaksi seluler yang diperlukan untuk mendorong diferensiasi dan proliferasi eritroid. Lebih

lanjut, makrofag sentral juga telah terbukti memfagositosis nukleus yang diekstrusi dari eritroblas yang berdiferensiasi secara terminal dan mengarahkan transfer besi ke progenitor eritroid untuk sintesis heme.

Makrofag di dalam pulau eritroblastik juga membantu mengatur laju eritropoiesis melalui mekanisme umpan balik positif dan negatif. Makrofag mengeluarkan sitokin seperti insulin seperti faktor pertumbuhan-1 yang mendorong proliferasi dan pematangan eritroid.

Pada awal, eritropoiesis terjadi pada tingkat basal yang stabil, tetapi rendah dengan sekitar 1% dari eritrosit yang bersirkulasi dibersihkan dan digantikan oleh sel-sel baru setiap hari. Sel darah merah tetap dalam sirkulasi selama kira-kira 120 hari selama waktu itu mereka terus-menerus disurvei oleh makrofag di dalam hati dan limpa. Makrofag di dalam limpa dapat mendeteksi dan membuang sel darah merah yang tidak diinginkan atau rusak serta sel darah merah tua di akhir masa hidupnya (Zivot A *et al.*, 2018).



Gambar 4. Proses eritropoiesis

Eritropoiesis terjadi di sumsum tulang, dan pulau-pulau eritroblastik adalah relung untuk eritropoiesis dari CFU-E ke keadaan retikulosit. Akhirnya retikulosit mencapai aliran darah di mana retikulosit mengalami maturasi dengan kehilangan organel internalnya, merombak membran plasmanya dan akhirnya menjadi sel darah merah (Zivot A *et al.*, 2018)

Tabel 2. Tahap morfologi normoblastik (Keohane, Otto and Walenga, 2020).

Tahap sel	Diameter	Waktu transit dalam sumsum tulang
Pronormoblast	12-20 μm	24 jam
Basofilik normoblast	10-15 μm	24 jam
Polikromatik normoblast	10-12 μm	30 jam
Ortokromik normoblast	8-10 μm	48 jam
Retikulosit	8-10 μm	24-48 jam

2.3.2. RDW

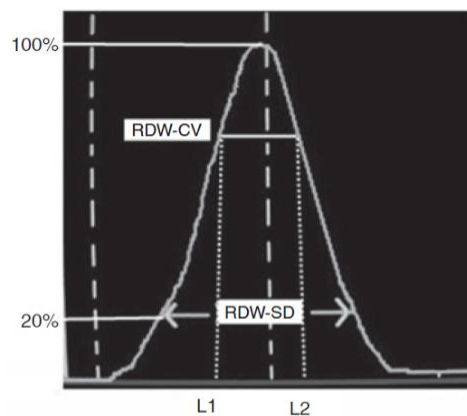
RDW merupakan pengukuran dari variasi volume sel darah merah. RDW dapat dinyatakan sebagai standar deviasi (SD) dalam femtoliter (fl) atau sebagai koefisien variasi (CV) (sebagai persen) dari pengukuran volume sel darah merah. RDW-SD diukur dengan menghitung lebar dalam fl pada tingkat tinggi 20% dari histogram distribusi ukuran sel darah merah, dan RDW-CV dihitung secara matematis sebagai koefisien variasi; yaitu, $\text{RDW (CV) \%} = (1\text{SD}/\text{MCV}) \times 100$.

Rentang referensi normal berada di urutan $12,8\% \pm 1,2\%$ sebagai CV dan $42,5 \pm 3,5$ fl sebagai SD. Namun, rentang yang sangat berbeda telah dilaporkan. RDW yang dinyatakan sebagai CV telah ditemukan beberapa nilai dalam membedakan antara defisiensi besi (RDW biasanya meningkat) dan sifat talasemia (RDW biasanya normal) dan antara anemia megaloblastik (RDW sering meningkat) dan penyebab lain dari makrositosis (RDW lebih sering normal) (Bain, Bates and Laffan, 2017). Pada stroke iskemik akut, RDW-CV lebih spesifik (92% vs 90%) dan RDW-SD lebih sensitif (52% vs 48%) (Günay and Günay, 2020).

RDW merupakan parameter yang murah dan mudah didapatkan dari pemeriksaan darah rutin. Nilai normal RDW adalah 11,5% sampai dengan 14,5%. Parameter RDW telah digunakan untuk menilai diferensiasi anemia dan nilai RDW yang tinggi terjadi jika terdapat variasi morfologi dan ukuran sel darah merah yang luas. Nilai RDW yang tinggi juga didapatkan pada berbagai penyakit, antara lain: hemolisis yang menyebabkan pelepasan imatur dari retikulosit, defisiensi besi, defisiensi vitamin B12, defisiensi asam folat dan hematopoiesis yang tidak efektif. Nilai RDW yang

tinggi berhubungan dengan peningkatan nilai mediator inflamasi seperti CRP, LED dan IL (Kara et al., 2015). Penelitian baru-baru ini menunjukkan bahwa peningkatan RDW tampak pada banyak penyakit, antara lain pada penyakit kardiovaskular, trombosis dan stroke (Song et al., 2019).

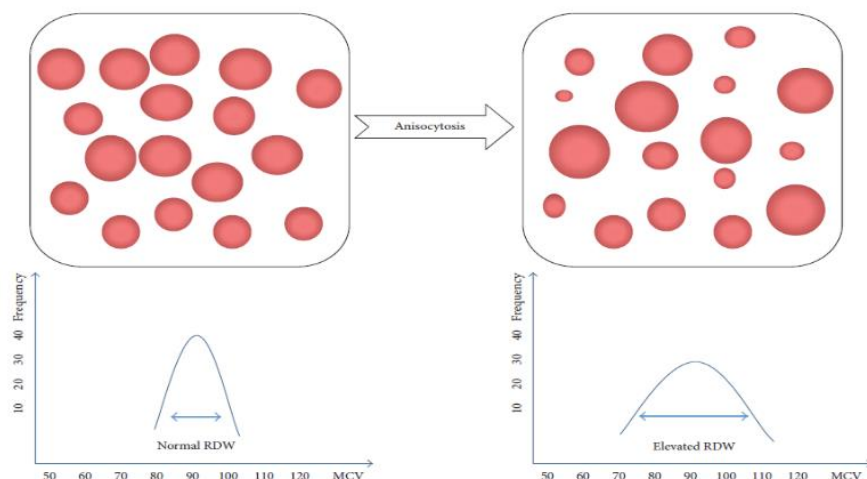
Anemia berat dapat menyebabkan heterogenitas ukuran sel darah merah dan peningkatan nilai RDW. Anemia telah diketahui merupakan faktor risiko terjadinya gagal jantung dengan mekanisme potensial mencakup stres inflamatorik, produksi eritropoietin yang tidak adekuat dan dampak dari penyakit komorbid.



$$\text{Equation 1. } \text{RDW - CV} = \frac{L2 - L1}{L2 + L1} * 100$$

$$L1 = \text{MCV} - 1\text{SD}, \quad L2 = \text{MCV} + 1\text{SD}$$

Gambar 5. Metode perhitungan RDW-CV (Günay and Günay, 2020)



Gambar 6. Kurva distribusi normal volume SDM (Li, Zhou and Tang, 2017).

Nilai RDW dapat meningkat akibat inflamasi. Pada penelitian oleh Kim *et al.*, menemukan bahwa peningkatan nilai RDW pada 72 jam awal rawat inap berhubungan dengan luaran klinis yang buruk (Kim *et al.*, 2013). Peningkatan nilai RDW-CV dapat bertahan hingga beberapa bulan (3 bulan) (Dugdale, 2006; Beydoun *et al.*, 2020).

2.4. PDW

2.4.1. PDW

Platelet mempunyai peran penting pada homeostasis dan trombosis serta berkontribusi dalam proses inflamasi. PDW merupakan parameter rutin dalam pemeriksaan darah rutin yang menunjukkan variasi distribusi ukuran platelet dengan rentang normal 8,3% sampai dengan 56,6% atau 8,1 – 25 fL. Saat terjadi aktivasi platelet pada kondisi inflamasi, akan terjadi perubahan morfologi platelet. Nilai PDW biasanya dihitung dengan fungsi standar deviasi volume log platelet. PDW dapat secara langsung mengukur variabilitas ukuran platelet dan mencerminkan heterogenitas morfologi platelet. Penelitian menunjukkan bahwa platelet berpartisipasi dalam proses proinflamasi dengan melepaskan protein dan molekul kecil dari granulanya, yang dapat mempengaruhi fungsi dinding pembuluh darah dan sel imun yang bersirkulasi. Selama inflamasi, banyak mediator inflamasi seperti interleukin-1 berpartisipasi dalam proses aktivasi platelet pada saat yang bersamaan. Aktivasi platelet menyebabkan perubahan morfologis, termasuk perubahan bentuk dari diskoid menjadi sferis dan pembentukan pseudopodia. Platelet teraktivasi progresif dengan pembentukan pseudopodia dapat memiliki ukuran yang heterogen, menghasilkan nilai PDW yang lebih tinggi. Platelet meningkatkan progresifitas inflamasi dan inflamasi mengubah bentuk platelet. Dengan demikian, PDW dapat mencerminkan kondisi inflamasi (Ransing, Patil and Grigo, 2017; Wang *et al.*, 2017).

PDW merupakan marker aktivasi platelet yang lebih spesifik dibandingkan MPV karena tidak meningkat akibat pembengkakan platelet. Nilai PDW yang tinggi menandakan adanya sel-sel yang imatur dan matur secara simultan di sirkulasi. Hal tersebut menyiratkan bahwa peningkatan

PDW dapat disertai trombosis yang abnormal dan/atau dapat merupakan akibat dari demarkasi heterogen dari megakaryosit (Takeuchi et al., 2017).

Beberapa penelitian menyatakan bahwa hiperaktivitas platelet pada stroke iskemik terjadi pada fase awal (beberapa hari awal), subakut dan fase penyembuhan. Akan tetapi penelitian lain menyatakan bahwa aktivitas platelet hanya meningkat pada fase akut stroke iskemik dan mengalami penurunan saat fase penyembuhan (Nashaat *et al.*, 2021). Peneliti lain menyatakan adanya peningkatan aktivitas platelet di sirkulasi selama 3 bulan setelah stroke dan mengusulkan aktivitas platelet kembali menjadi normal selama fase tersebut (Lukasik *et al.*, 2010).

2.5. Hubungan antara Stroke Iskemik, RDW, PDW dan Luaran Klinis

Inflamasi berhubungan dengan proses yang terjadi pada stroke iskemik, dari iskemia awal sampai dengan infark dan perbaikan sekunder. Saat terjadinya inflamasi pada stroke, terjadi pelepasan berbagai sitokin dan berefek pada eritropoiesis, produksi eritropoietin (EPO), inhibisi progenitor eritroid dan penurunan pelepasan besi. Inflamasi juga mempengaruhi fungsi sumsum tulang dan metabolisme besi. Sitokin inflamasi dapat menyebabkan peningkatan RDW dengan menghambat maturasi sel darah merah dan menyebabkan pelepasan retikulosit yang baru dan besar ke sirkulasi. Stres oksidatif yang tinggi juga dapat memperpanjang kelangsungan hidup sel darah merah, meningkatkan pelepasan prematur sel darah merah berukuran besar ke sirkulasi perifer dan menyebabkan peningkatan nilai RDW. Selanjutnya, inflamasi juga menyebabkan perubahan morfologi sel darah merah dengan mengubah membran glikoprotein dan kanal-kanal ion. Inflamasi kronik, stres oksidatif dan aktivasi neurohormonal berperan pada pembentukan aterosklerosis (Kara et al., 2015).

Stres oksidatif adalah ketidakseimbangan antara oksidasi *in vivo* dan antioksidan, mengakibatkan infiltrasi neutrofil, peningkatan sekresi protease dan akumulasi dari sejumlah besar perantara oksidasi. Stres oksidatif merupakan efek negatif dari radikal bebas di dalam tubuh dan merupakan faktor penting yang menyebabkan proses penuaan dan penyakit. Ketidakseimbangan antara antioksidan dan oksidan dapat menyebabkan kerusakan oksidatif pada asam nukleat, protein dan lipid sehingga

mempengaruhi kelangsungan hidup sel darah merah. Kondisi tersebut akan menyebabkan kerusakan membran sel darah merah, meningkatkan kerapuhan sel darah merah, penurunan maturasi sel darah merah dan usia sel darah merah sehingga dapat meningkatkan nilai RDW (Feng et al., 2017).

RDW mempunyai hubungan positif dengan biomarker inflamatorik plasma seperti C-reactive protein (CRP), laju endap darah (LED) dan interleukin 6 (IL-6). Nilai RDW yang lebih tinggi, meskipun masih dalam rentang normal dapat memperburuk kondisi inflamasi pada stroke, menyebabkan luaran klinis yang buruk. Peningkatan RDW dapat menjadi marker peningkatan inflamasi pada pasien stroke, menyebabkan luaran klinis yang buruk pada pasien stroke atau peningkatan RDW tersebut dapat menjadi penanda kondisi pro-trombotik yang menyebabkan peningkatan insidensi stroke iskemik (Song et al., 2019). Penelitian pada 432 pasien stroke iskemik akut menunjukkan RDW sangat berhubungan dengan kejadian stroke dan berperan penting pada progresi stroke iskemik. Hal tersebut diakibatkan oklusi arteri karotis oleh sel darah merah yang berukuran besar (Jia et al., 2015).

Pada penelitian Kara et al pada tahun 2015 didapatkan nilai median RDW secara signifikan lebih tinggi pada pasien yang mengalami stroke derajat berat daripada ringan dan didapatkan nilai *cut-off* optimal RDW pada pasien stroke dan kontrol adalah 14% (sensitivitas 71,6%, spesifisitas 67,5%, akurasi 70,3%) (Kara et al., 2015).

Sel darah merah mempunyai fungsi fisiologi vital bagi tubuh, termasuk membawa oksigen dan karbondioksida serta pertukaran gas antara darah dan jaringan yang memungkinkan sel darah merah untuk berubah bentuk dan mengalir pada jaringan mikrovaskular. Meskipun demikian, perubahan osmolaritas akibat beberapa kondisi patofisiologis dapat menurunkan kemampuan sel darah merah untuk berubah bentuk dan menyebabkan peningkatan nilai RDW. Hal tersebut menyebabkan perfusi mikrovaskular yang rendah dan pada akhirnya menyebabkan penyakit kardioserebrovaskular. Penelitian menunjukkan bahwa deformabilitas sel darah merah pada kelainan mikrovaskular menurun terjadi ketika nilai RDW > 14% (Li, Zhou and Tang, 2017).

Inflamasi kronik telah terbukti merupakan akar dari proses aterosklerosis dan komplikasinya. Telah diketahui bahwa terjadi peningkatan berbagai sitokin penyebab seperti TNF- α , IL-1b dan IL-6 pada proses atherogenesis. Peningkatan sitokin-sitokin tersebut dalam darah dapat menekan sintesis eritropoietin (EPO) dan hemoglobin dan menyebabkan anemia inflamasi kronik. Sitokin inflamasi biasanya meregulasi EPO melalui 2 jalur, yaitu dengan menghambat transkripsi gen EPO di ginjal dan liver dan menghambat mutasi sel eritoid di sumsum tulang. Pengaruh sitokin inflamasi pada progenitor eritoid sumsum tulang menyebabkan desensitisasi sel terhadap EPO, yang akan memblok fungsi antiapoptosis dan promaturasi dari sitokin inflamatorik. Dengan demikian, penurunan EPO akan menghambat produksi sel darah merah atau terjadi pelepasan sel darah merah yang matur dan imatur ke darah. Selain itu, kadar sitokin inflamasi yang tinggi dapat mempengaruhi metabolisme besi (Li, Zhou and Tang, 2017).

Terdapat hubungan yang kuat antara RDW dan stroke pada populasi dengan MCV yang rendah yang berarti mekanisme yang mendasari bisa saja akibat penggantian sel darah merah menurun dan terjadi perubahan masa hidup sel darah merah. Jika proporsi sel darah merah senil lebih besar, MCV akan menurun dan RDW akan meningkat karena sel darah merah akan menjadi berukuran kecil dalam masa hidupnya. Seiring berjalannya waktu, akibat penurunan fungsi biologis sel darah merah menyebabkan sel darah merah mudah mengalami adhesi pada endotel dan menyebabkan trombolisis. Penelitian telah memvalidasi hubungan antara efek protrombotik dengan nilai RDW yang tinggi (Li, Zhou and Tang, 2017).

Nilai RDW yang lebih tinggi pada pasien stroke berhubungan dengan luaran fungsional yang buruk dan mortalitas. Selain itu, peningkatan RDW telah terbukti merupakan prediktor poten adanya kerusakan neuron, transformasi hemoragik dan mortalitas yang lebih tinggi setelah trombolisis dan fibrilasi atrial pada pasien stroke iskemik akut. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa pasien dengan peningkatan RDW mengalami stres oksidatif yang tinggi dan kadar antioksidan yang rendah. Kerusakan oksidatif dan kadar antioksidan berhubungan dengan kerusakan neuron/proteksi selama iskemia serebral dan reperfusi, yang berperan dalam luaran klinis dan mortalitas (Xie *et al.*, 2021).

Iskemia dan cedera reperfusi dapat menginduksi stres oksidatif melalui produksi ROS. Penelitian dengan model tikus TIA menunjukkan produksi radikal bebas oksigen selama reperfusi dari cedera otak iskemik mungkin merupakan penyebab dari cedera reperfusi. Pemantauan setelah 24 bulan dari 786 perempuan dengan disabilitas sedang dan berat ditemukan peningkatan kadar oksidan serum bersamaan dengan peningkatan RDW. Peningkatan RDW dapat menjadi penanda dari kondisi stres oksidatif yang tinggi.

Nilai RDW yang tinggi juga dapat diartikan adanya gangguan mikrosirkulasi dan suplai oksigen yang tidak cukup. Peningkatan RDW menunjukkan ukuran SDM yang tidak seragam dan deformasi menyebabkan perubahan fungsi sirkulasi darah perifer. Kondisi tersebut dapat menjadi faktor independen peningkatan resistensi vaskular dan berakibat oklusi vaskular. Peningkatan agregasi SDM dan penurunan deformabilitas ditemukan pada penyakit sirkulasi, termasuk infark miokard, inflamasi dan stroke. Parameter hemorheologi tersebut mengganggu mikrosirkulasi melalui kapiler yang sempit pada jaringan iskemik (Xie *et al.*, 2021). Peningkatan RDW dapat menyebabkan aliran kolateral yang buruk dan meningkatkan volume infark akhir pada pasien stroke. Perluasan volume infark dapat disebabkan penurunan kapasitas pengangkutan oksigen dan penurunan deformabilitas SDM sehingga mengganggu suplai oksigen pada jaringan otak distal dari arteri yang tersumbat (L. Hong *et al.*, 2020).

Peningkatan nilai RDW berkorelasi negatif dengan saturasi oksigen. Saturasi oksigen yang rendah dan penurunan deformabilitas SDM ditemukan pada pasien dengan peningkatan RDW. Dengan meningkatnya RDW, suplai oksigen di otak menjadi lebih rendah sehingga dapat secara langsung berkontribusi pada progresi TIA (Xie *et al.*, 2021). Penurunan saturasi oksigen darah akibat peningkatan RDW dan penurunan cadangan fisiologis untuk proteksi stres hipoksia menyebabkan jaringan otak iskemik mengalami nekrosis tanpa adanya suplai oksigen yang memadai (Wang *et al.*, 2020).

Platelet mempunyai peran yang krusial pada aterosklerosis dan *cross-link* antara inflamasi dan trombosis. Aktivasi platelet menginduksi pelepasan kemokin, yang memediasi rekrutmen dari leukosit (neutrofil, monosit atau

limfosit) ke dalam dinding vaskuler, mendukung pembentukan lesi aterosklerotik dan aterotombosis (Yao *et al.*, 2022).

Pada proses aterosklerosis, platelet diketahui berperan pada tahap awal patologi vaskular kronik seperti disfungsi endotel dan pada kondisi ruptur plak. Platelet berpartisipasi pada aterogenesis dengan pelepasan kemokin, berhubungan dengan LDL teroksidasi (oxLDL), interaksi langsung sel dengan sel, pelepasan mikropartikel dan mediator inflamasi. Platelet dalam plak aterosklerosis dapat tetap aktif selama periode yang lama, memproduksi mediator pro-inflamasi IL-1 β . Platelet juga berfungsi dalam rekrutmen leukosit (Nording, Seizer and Langer, 2015).

PDW menunjukkan status aktivitas platelet dan dapat bermanfaat untuk prediksi awal luaran klinis pada pasien stroke. Platelet berpartisipasi pada proses koagulasi, inflamasi, trombosis dan aterosklerosis, di mana platelet akan teraktivasi pada fase awal tromboembolik stroke iskemik. Platelet yang teraktivasi akan melepaskan tromboxane A₂ dan ekspresi tinggi dari reseptor glikoprotein Ib dan glikoprotein IIb/IIIa, yang berkontribusi untuk trombosis dan stroke. Beberapa penelitian menemukan bahwa MPV dan PDW merupakan indikator dari aktivasi platelet. PDW yang meningkat mengindikasikan pasien masih mempunyai platelet yang teraktivasi. Selain itu, PDW merupakan penanda yang lebih langsung yang mewakili reaktivitas platelet daripada MPV (Gao *et al.*, 2018).

Telah banyak penelitian yang menilai hubungan antara PDW dan luaran stroke iskemik akut. Akan tetapi, hasil penelitian masih inkonsisten. Pada penelitian oleh Gao *et al.*, menyatakan PDW lebih tinggi secara signifikan untuk luaran yang baik dibandingkan buruk. PDW lebih tinggi pada pasien dengan perbaikan neurologis awal daripada pasien tanpa perbaikan dan tidak berbeda antara pasien dengan perdarahan dan tanpa perdarahan. PDW yang rendah mungkin berhubungan dengan luaran yang buruk setelah 3 bulan post intravena trombolisis pada pasien stroke iskemik akut. Hasil tersebut bertolakbelakang dengan penelitian yang dilakukan oleh Sarkar *et al.*, pada tahun 2018 yang menyatakan bahwa terjadi peningkatan PDW pada pasien stroke iskemik akut dibandingkan dengan kontrol. Selain itu, peningkatan nilai PDW juga berhubungan dengan gangguan fungsional yang lebih berat (Sarkar *et al.*, 2018).

Banyak penelitian menyatakan bahwa platelet mengalami aktivasi pada fase akut dari stroke iskemik dan pada beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa peningkatan aktivasi platelet pada stroke iskemik akut berhubungan dengan ukuran infark dan luaran klinis yang buruk (Munoz *et al.*, 2007). Pada penelitian oleh D'erasmo *et al.*, dikatakan bahwa pada beberapa hari pertama setelah infark serebri, terjadi penurunan signifikan dari jumlah platelet, diduga akibat akumulasi platelet pada area infark. Akumulasi platelet di lokasi infark tampak pada penelitian iskemia fokal pada anjing di mana area dengan aliran darah serebral rendah menunjukkan akumulasi platelet yang prominen. Akumulasi lokal platelet tersebut berhubungan dengan derajat keparahan gangguan neurologik dan juga perluasan dari lesi otak pada infark serebri (D'Erasmus *et al.*, 1993).

2.6. Barthel Index

Barthel Index merupakan salah satu instrumen yang sering digunakan untuk menilai ketergantungan aktivitas sehari-hari di unit stroke. Skala BI menilai performa aktual pasien dalam aktivitas dasar sehari-hari melalui pemeriksaan dan/atau observasi. BI mengukur kemungkinan untuk dapat tinggal di rumah dengan tingkat kemandirian setelah keluar dari rumah sakit. Skala ini dianggap dapat diandalkan, telah digunakan secara luas untuk memantau perubahan fungsional pada individu yang menjalani rehabilitasi rawat inap, terutama memprediksi luaran fungsional yang berhubungan dengan stroke. BI telah menunjukkan keandalan interrator yang tinggi (0,95) dan *test-retest reliability* (0,89) (Kwakkel *et al.*, 2011; Bakas, 2014).

BI sering digunakan dalam penelitian klinis untuk menilai luaran dan merupakan pengukuran yang terpercaya yang dapat menilai secara objektif perbaikan fungsional setelah stroke. BI merupakan teknik penilaian yang mengukur kinerja pasien dalam 10 aktivitas kehidupan sehari-hari dan dianggap sebagai skala disabilitas yang terpercaya untuk pasien stroke. Instrumen ini mudah diaplikasikan, tidak memerlukan pelatihan formal atau program sertifikasi dan versi 0-20 telah menunjukkan tingkat kepercayaan dan valid jika dibandingkan dengan bagian motorik dari instrumen *Functional Instrumental Measure* dan *modified Rankin Scale* (mRS) (Sulter, Steen and Keyser, 1999; Kwakkel *et al.*, 2011).

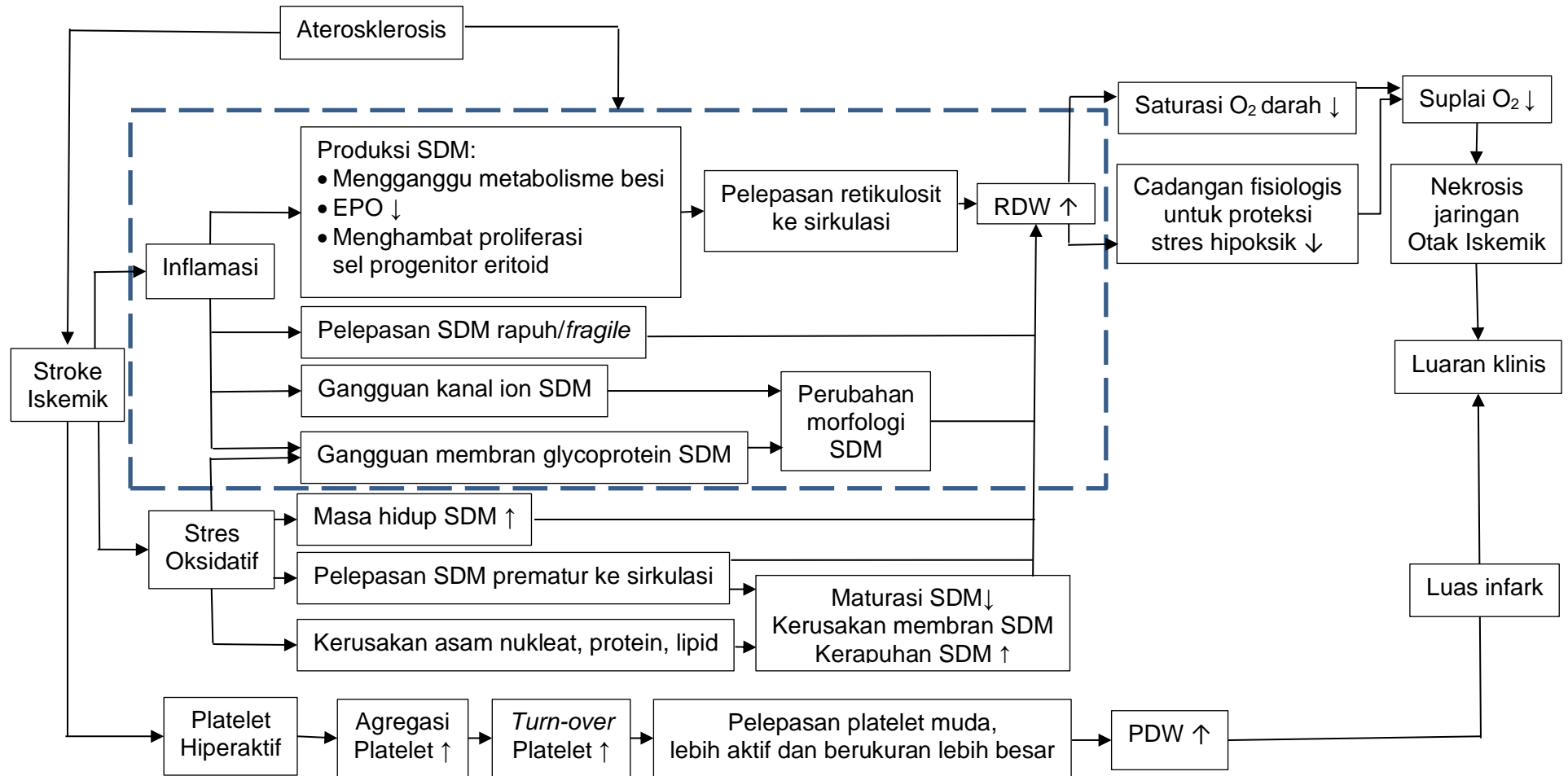
Komponen penilaian BI dapat dibagi menjadi kelompok yang berhubungan dengan perawatan diri (makan, dandan, mandi, berpakaian, perawatan saluran cerna dan kandung kemih serta penggunaan toilet) dan kelompok yang berhubungan dengan mobilitas (ambulansi, transfer dan menaiki tangga). Sistem penilaian BI dapat menggunakan skala 0-100 atau 0-20. Skor terendah adalah 0, yang berarti keadaan terbaring di tempat tidur dan sepenuhnya bergantung pada orang lain. Meskipun demikian, kriteria untuk mengklasifikasikan pasien ke dalam luaran yang baik bervariasi pada tiap penelitian. Beberapa penulis telah mengusulkan modifikasi skala asli Barthel. Modifikasi ini memiliki berbagai item skala yang disusun ulang, mengubah atau memperluas definisi, mengubah penilaian, dan menambahkan/menghapus item. Skala 10 item, dengan skor 0 hingga 100 dengan peningkatan 5 poin, telah digunakan dalam beberapa percobaan stroke multisenter, skala ini setara untuk Collin dan Wade's BI (skor 0–20), dengan skor yang lebih rendah menunjukkan peningkatan kecacatan (Sulter, Steen and Keyser, 1999; Collin and Wade, 2005).

Simplified Barthel Index (SBI), juga disebut Collin dan Wade's BI, memiliki keunggulan kesederhanaan dan telah banyak digunakan untuk menilai tingkat kemandirian fisik seseorang dalam melakukan aktivitas hidup sehari-hari (ADLs). BI dan versi modifikasinya dapat memprediksi mortalitas dan dikaitkan dengan kemandirian pada orang dewasa lanjut usia di rumah perawatan residensial. Pada penelitian oleh Lam et al., SBI dapat diklasifikasikan menjadi 3 kategori, yaitu: kategori 1 (ketergantungan tinggi; SBI = 0-11), kategori 2 (ketergantungan sedang; SBI = 12-17) dan kategori 3 (ketergantungan rendah; SBI = 18-20) (Lam, Lee and Yu, 2013).

Beberapa penelitian prospektif telah menunjukkan keparahan dari disabilitas berdasarkan BI yang diperiksa pada 5 hari post stroke menunjukkan akurasi prognostik yang tinggi untuk kematian atau ketergantungan sebagai luaran akhir. Dengan demikian, BI telah direkomendasikan untuk digunakan dalam model prediksi risiko untuk memperkirakan luaran akhir pada pasien dalam penelitian. Pada penelitian oleh Kwakkel et al., menyatakan pengukuran BI pada hari ke-5 merupakan pengukuran yang paling optimal dalam prediksi luaran akhir setelah 6 bulan post stroke. Pengukuran BI yang terlalu cepat dapat meningkatkan hasil negatif palsu. Pengukuran yang kurang optimal adalah sebelum 72 jam

onset karena instabilitas defisit neurologi berupa perburukan neurologi yang dapat terjadi dalam 24-48 jam post stroke yang terjadi pada sekitar 25% pasien (Kwakkel *et al.*, 2011).

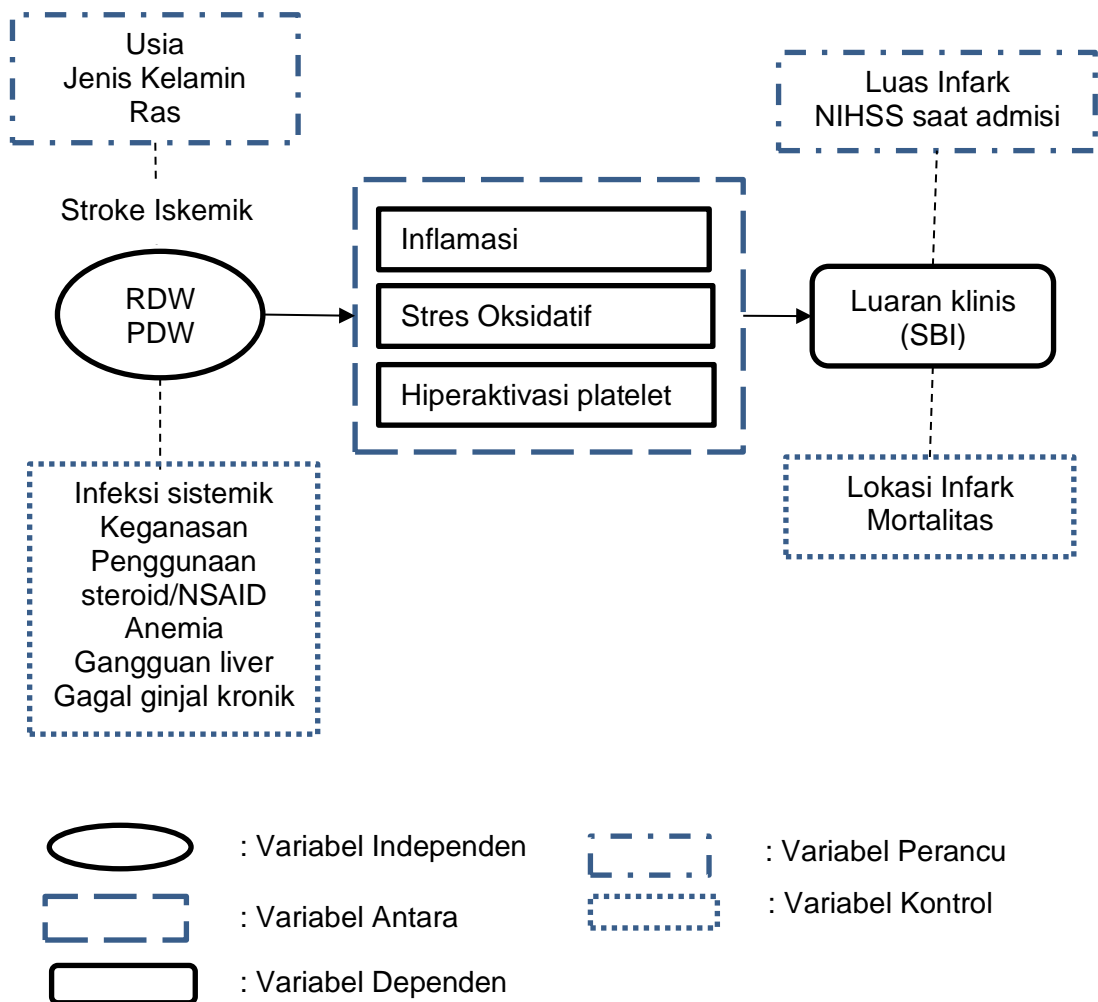
2.7. KERANGKA TEORI



Gambar 7. Kerangka teori.

SDM: Sel Darah Merah; EPO: Eritropoietin; RDW: Red Blood Cell Distribution Width; PDW: Platelet Distribution Width

2.8. KERANGKA KONSEP



Gambar 8. Kerangka Konsep
SBI: *Simplified Barthel Index*