

TESIS

HUBUNGAN ANTARA NILAI *RED CELL DISTRIBUTION WIDTH* (RDW) DENGAN SKOR MoCA-INA PADA PASIEN STROKE ISKEMIK AKUT

CORRELATION BETWEEN RED CELL DISTRIBUTION WIDTH (RDW) VALUE AND MoCA-INA SCORE IN ACUTE ISCHEMIC STROKE PATIENTS

Disusun dan diajukan oleh :

DWI SETIA NINGRUM

C155182004



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
PROGRAM STUDI NEUROLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

HUBUNGAN ANTARA NILAI *RED CELL DISTRIBUTION WIDTH* (RDW) DENGAN SKOR MoCA-INA PADA PASIEN STROKE ISKEMIK AKUT

KARYA AKHIR

Sebagai syarat untuk mencapai Gelar Spesialis Neurologi

Disusun dan diajukan

DWI SETIA NINGRUM

Kepada :

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
PROGRAM STUDI NEUROLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR

HUBUNGAN ANTARA NILAI *RED CELL DISTRIBUTION WIDTH* (RDW) DENGAN SKOR MoCA-INA PADA PASIEN STROKE ISKEMIK AKUT

Disusun dan diajukan oleh

DWI SETIA NINGRUM
C155182004

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 **6 DESEMBER 2022** dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,



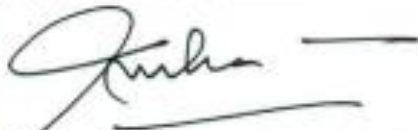
dr. Abdul Muis, Sp.S (K)
NIP 196208271989111001

Pembimbing Pendamping,



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

Ketua Program Studi Neurologi
FK Universitas Hasanuddin



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

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



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

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Dwi Setia Ningrum

No. Mahasiswa : C155182004

Program Studi : Neurologi

Jenjang : Program Pendidikan Dokter Spesialis-1

Menyatakan dengan ini bahwa tesis dengan judul Hubungan Antara Nilai Red Cell Distribution Width (RDW) dengan Skor MoCA-INA pada Pasien 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, 6 Desember 2022

Yang menyatakan

A handwritten signature in black ink is written over a yellow rectangular stamp. The stamp contains the text 'METRAJ' and 'TSAPPE' along with a small graphic of a building and some illegible text below.

Dwi Setia Ningrum

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur saya ucapkan kepada Allah Subhana Wa Ta'ala atas segala berkah dan rahmat yang diberikan kepada saya selaku penulis, sehingga naskah tesis ini dapat terselesaikan. Penulis yakin bahwa penyusunan tesis ini dapat terlaksana dengan baik berkat kerja keras, ketekunan, kesabaran, bantuan, bimbingan dan Kerjasama dari berbagai pihak.

Dengan selesainya tesis ini, penulis menyampaikan terima kasih tak terhingga kepada suami tercinta Nur Rahmansyah dan Ananda tersayang Syarifah Nabila Rahman, kedua orang tua saya, Bapak Alimuddin Manda dan Ibu Indriati Palilati, kedua mertua saya, Bapak Sudirman S. Ali dan Ibu Dahlia Rauf, saudara saya, Ayu Angelina dan Andrie, serta seluruh keluarga besar 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. Abdul Muis, Sp.S (K) sebagai pembimbing akademik, 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, atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan sejak awal pendidikan dokter spesialis hingga tesis ini selesai.

Dalam kesempatan ini, penulis menghaturkan terima kasih yang tulus kepada dr. Abdul Muis, Sp.S (K) sebagai Ketua Komisi Penasihat / Pembimbing Utama, dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K), DFM sebagai Anggota Penasihat / Sekretaris Pembimbing, dr. Firdaus Hamid, Ph.D, Sp.MK 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. Jumraini Tammasse, 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 Kwadow, 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. Nadra Maricar, Sp.S (K); dr. Ashari Bahar, M.Kes, Sp.S (K), FINS, FINA; 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; dr. Gita Vita Soraya, Ph.D yang telah memberi petunjuk kepada penulis.

Terima kasih kepada staf Neurologi: Bapak Isdar Ronta, Sdr. Syukur, Ibu I Masse, SE, Sdr. Arfan, dan 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. Teuku Rahmat Irdiansyah, dr. Anita Amir, dr. Kasmawati, dr. Eva Lusy Anggreni, dr. Ita Purwanti, dr. Kharina Novialie, dr. Helen, dr. Alvia 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; serta para teman sejawat PPDS Neurologi lain yang turut membantu dalam penyelesaian tesis ini,

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 Allah Subhana Wa Ta'ala selalu menyertai setiap langkah pengabdian kita.

Makassar, 6 Desember 2022



Penulis

ABSTRAK

DWI SETIA NINGRUM. Hubungan Antara Nilai *Red Cell Distribution Width* (RDW) dengan Skor MoCA-INA pada Pasien Stroke Iskemik Akut (dibimbing Abdul Muis, Muhammad Akbar, Firdaus Hamid, Jumraini Tammasse, Andi Kurnia Bintang).

Pendahuluan: Stroke merupakan penyebab utama kedua kematian di dunia. Respon inflamasi dan stres oksidatif memiliki peran penting dalam perkembangan penyakit stroke iskemik yang dikaitkan dengan faktor – faktor risiko stroke dan proses patologi yang terjadi pada stroke. Salah satu marker baru, yaitu *Red Cell Distribution Width* (RDW) dianggap memiliki kaitan dengan berbagai proses yang terjadi pada beberapa penyakit termasuk gangguan kognitif.

Tujuan: Menilai hubungan antara nilai *Red Cell Distribution Width* (RDW) dengan skor MoCA-INA pada pasien stroke iskemik akut.

Metode: Studi *cross-sectional* ini dilakukan di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo, Makassar dan RS Jejaring dengan mengambil data primer pada bulan September sampai Oktober 2022. Fungsi kognitif dinilai dengan menggunakan skor MoCA-INA. Statistik dilakukan dengan *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versi 26. Protokol studi disetujui Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Hasil: Sebanyak 34 subjek memenuhi kriteria. Dari karakteristik subjek ditemukan jenis kelamin laki - laki (52,94%), usia 45-59 tahun (47,06%), faktor risiko terbanyak hipertensi (70,59%) dan tingkat pendidikan tidak sekolah-SD (38,24%) adalah sampel terbanyak pada penelitian ini. Hasil analisis korelasi *Spearman* terlihat korelasi terbalik antara nilai *Red Cell Distribution Width* (RDW) dengan skor MoCA-INA pasien stroke iskemik akut yang bersifat sangat kuat dan signifikan ($r = - 0,861, p = < 0,001$).

Diskusi: Mekanisme hubungan nilai RDW dengan gangguan fungsi kognitif pada pasien stroke diduga berkaitan dengan proses inflamasi dan stres oksidatif, dimana beberapa penelitian menunjukkan bahwa mediator inflamasi seperti IL-6, TNF- α , CRP dan ESR memiliki korelasi yang positif dan signifikan dengan RDW.

Kesimpulan: Terdapat hubungan antara nilai *Red Cell Distribution Width* (RDW) dengan skor MoCA-INA pada pasien stroke iskemik akut.

Kata kunci: Stroke iskemik, RDW, skor MoCA-INA, fungsi kognitif

ABSTRACT

DWI SETIA NINGRUM. Correlation Between Red Cell Distribution Width (RDW) Value and MoCA-INA Score in Acute Ischemic Stroke Patients (supervised by Abdul Muis, Muhammad Akbar, Firdaus Hamid, Jumraini Tammasse, Andi Kurnia Bintang).

Introduction: Stroke is the second leading cause of death in the world. Inflammatory response and oxidative stress have an important role in the development of ischemic stroke which is associated with stroke risk factors and pathological processes that occur in stroke. One of the new markers, namely Red Cell Distribution Width (RDW) is considered to be related to various processes that occur in several diseases including cognitive disorders.

Objective: To assess the relationship between the Red Cell Distribution Width (RDW) score and the MoCA-INA score in acute ischemic stroke patients.

Methods: This cross-sectional study was conducted at Wahidin Sudirohusodo Hospital, Makassar and Jejaring Hospital by collecting primary data from September to October 2022. Cognitive function was assessed using the MoCA-INA score. Statistics were carried out using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 26. The study protocol was approved by the Ethics Committee for Health Research, Faculty of Medicine, Hasanuddin University.

Results: A total of 34 subjects met the criteria. Based on the characteristics of the subjects, it was found that gender was male (52.94%), aged 45-59 years (47.06%), the most common risk factor was hypertension (70.59%) and the level of education was not primary school (38.24%)) is the largest sample in this study. The results of Spearman's correlation analysis showed an inverse correlation between the Red Cell Distribution Width (RDW) value and the MoCA-INA score of acute ischemic stroke patients which was very strong and significant ($r = -0.861$, $p = <0.001$).

Discussion: The mechanism for the relationship between RDW values and impaired cognitive function in stroke patients is thought to be related to inflammatory processes and oxidative stress, where several studies have shown that inflammatory mediators such as IL-6, TNF- α , CRP and ESR have a positive and significant correlation with RDW.

Conclusion: There is a relationship between the Red Cell Distribution Width (RDW) score and the MoCA-INA score in acute ischemic stroke patients.

Keywords: Ischemic stroke, RDW, MoCA-INA score, cognitive function

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	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Hipotesis Penelitian.....	6
1.4 Tujuan Penelitian	6
1.5 Manfaat Penelitian.....	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	8
2.1 Stroke Iskemik.....	9
2.2 Fungsi Kognitif	13
2.3 <i>Red Cell Distribution Width</i> (RDW).....	21
2.4 Hubungan Stroke Iskemik, Fungsi Kognitif dan RDW	36
2.5 Instrumen Penilaian Fungsi Kognitif	41
2.6. Kerangka Teori.....	45
2.7.Kerangka Konsep.....	46
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	47
3.1 Desain Penelitian	47

3.2 Waktu dan Tempat penelitian.....	47
3.3 Populasi Penelitian.....	47
3.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	48
3.5 Cara Kerja.....	49
3.6 Identifikasi dan Klasifikasi Variabel.....	49
3.7 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	50
3.8 Alur Penelitian.....	53
3.9 Analisa Data dan Uji Statistik	53
3.10 Izin Penelitian dan Kelayakan Etik.....	54
BAB IV HASIL PENELITIAN.....	55
4.1 Karakteristik Subjek Penelitian	55
4.2 Hubungan Nilai RDW dengan Skor MoCA-INA	57
4.3 Hubungan Nilai RDW dengan Domain Kognitif MoCA-INA	58
BAB V PEMBAHASAN	59
5.1 Karakteristik Subjek Penelitian	59
5.2 Hubungan Nilai RDW dengan Skor MoCA-INA	63
5.3 Hubungan Nilai RDW dengan Domain Kognitif MoCA-INA	67
BAB VI SIMPULAN DAN SARAN.....	72
6.1 Simpulan	72
6.2 Saran	72
DAFTAR PUSTAKA.....	73

DAFTAR TABEL

Tabel 1: Kondisi Ketidakseimbangan Biologis dan Metabolisme.....	33
Tabel 2: Karakteristik Subjek Penelitian.....	56
Tabel 3: Analisis Hubungan Nilai RDW dengan Domain Kognitif	56

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1: Kaskade Iskemik pada Sel Neuron Setelah Stroke	12
Gambar 2: Gambaran Umum Eritropoesis	22
Gambar 3: Fisiologi Eritropoesis	25
Gambar 4: Hubungan Antara MCV dan RDW	28
Gambar 5: Mekanisme Patofisiologi yang Menyebabkan Anisositosis	29
Gambar 6: Analisis Hubungan Nilai RDW dengan Skor MoCA-INA	57

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1: Kuisisioner MoCA-Ina	78
Lampiran 2: Kuisisioner IQCODE	79
Lampiran 3: <i>Hamilton Rating Scale For Depression</i>	81
Lampiran 4: Raw Data Penelitian.....	85

DAFTAR SINGKATAN

RDW	: <i>Red Blood Cell Distribution Width</i>
ADL	: <i>Activity Daily Living</i>
MoCA-INA	: Montreal Cognitive Assessment – versi Indonesia
MMSE	: Mini Mental Scale Examination
PSD	: <i>Post Stroke Depression</i>
PSF	: <i>Post Stroke Fatigue</i>
MCV	: <i>Mean Corpuscular Volume</i>
EPO	: <i>Erythropoietin</i>
NMDA	: <i>N-methyl-D-aspartate</i>
AMPA	: <i>A-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid</i>
ROS	: Reactive Oxygen Species
RNS	: Reactive Nitrogen Species
CRP	: <i>C-reactive protein</i>
LED	: Laju Endap Darah
IL-6	: Interleukin – 6
NLR	: <i>Neutrophil Lymphocyte Ratio</i>
TIA	: <i>Transient Ischemic Attack</i>
CT	: <i>Computed Tomography</i>
MRI	: <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
CVDs	: Kardioserebrovaskular

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Stroke adalah sindrom klinis berupa defisit neurologis fokal atau global, yang berlangsung lebih dari 24 jam atau menyebabkan kematian, akibat penyakit pembuluh darah otak (American Heart Association/American Stroke Association, 2013) Stroke merupakan penyebab kematian kedua di seluruh dunia pada tahun 2015 dan penyebab utama disabilitas jangka panjang (Benjamin et al., 2019). Data riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2018 menyebutkan prevalensi stroke di Indonesia sebesar 10,9% dimana sebanyak 61,7% pasien pasca stroke mengalami penurunan fungsi kognitif (Kementrian Kesehatan RI, 2019).

Gangguan kognitif terjadi pada lebih dari dua pertiga pasien pada tahap akut stroke (Li et al., 2020). Penelitian Li et al. (2020) memaparkan bahwa gangguan kognitif yang terjadi pada tahap akut stroke secara prospektif dikaitkan dengan hasil fungsional yang lebih buruk di antara pasien stroke iskemik akut di Shanghai dan juga memiliki tingkat kemandirian dalam *activity daily living* (ADL) yang lebih rendah dibandingkan dengan pasien dengan fungsi kognitif normal pada tahap akut. Penelitian tersebut melibatkan 185 pasien dengan stroke iskemik akut dimana 163 pasien (88,1%) mengalami gangguan fungsi kognitif pada tahap akut dan 22 pasien dengan normal fungsi kognitif (Li et al., 2020).

Neuropsikolog memberikan perhatian lebih terhadap gangguan fungsi kognitif pasca stroke atau demensia pada 3-6 bulan atau jangka waktu yang lebih lama setelah onset stroke. Sedangkan, gangguan fungsi kognitif pada tahap akut stroke hanya mendapat sedikit perhatian (Li et al., 2020). Skrining untuk gangguan kognitif direkomendasikan untuk semua pasien stroke sebelum pulang oleh pedoman *American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA) 2016* untuk Rehabilitasi dan Pemulihan Stroke Dewasa (Bugarski Ignjatovic et al., 2015).

Gangguan kognitif pasca stroke iskemik dapat diakibatkan oleh proses patologis yang timbul karena stroke itu sendiri atau merupakan hasil interaksi antara proses patologi dari stroke iskemik dan faktor – faktor risiko vaskuler, baik yang dapat dimodifikasi maupun yang tidak dapat dimodifikasi (Sahathevan et al., 2012); (Hugo and Ganguli, 2014). Berbagai penelitian menunjukkan bahwa berbagai faktor risiko vaskuler yang dapat dimodifikasi, terutama hipertensi dan diabetes melitus, merupakan faktor risiko independen untuk terjadinya gangguan fungsi kognitif. Diantara faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi, usia merupakan prediktor utama untuk terjadinya gangguan kognitif pasca stroke iskemik (Kalaria et al., 2016).

Salah satu proses patologis yang timbul dari faktor risiko vaskuler yang diduga berperan terhadap suatu perkembangan stroke iskemik dan gangguan fungsi kognitif adalah proses aterosklerosis. Aterosklerosis merupakan proses inflamasi kronis yang bersifat persisten. Mediator

inflamasi yang banyak diteliti selama ini antara lain TNF- α , IL-1, IL-6, hs-CRP, serta sitokin yang dihasilkan oleh sel imun. Namun, mediator – mediator inflamasi tersebut terbatas untuk dilakukan pemeriksaannya karena keterbatasan alat, bahan dan fasilitas.

Red Cell Distribution Width (RDW) merupakan suatu penanda inflamasi yang menggambarkan variabilitas volume sel darah merah perifer. Peningkatan nilai RDW disebut anisositosis. RDW dapat diperoleh dari pemeriksaan hematologi rutin yang mudah diakses, murah, dan tersedia luas. RDW berkorelasi dengan penanda inflamasi lain seperti CRP. Jika dikaitkan dengan stroke iskemik dan gangguan fungsi kognitif, RDW dapat berperan dalam proses inflamasi kronis dan stres oksidatif yang berkaitan dengan faktor – faktor risiko terjadinya stroke iskemik dan dapat pula merupakan bagian dari proses patologis yang terjadi pada stroke. Terlepas dari keterkaitannya dengan stroke iskemik, peningkatan nilai RDW juga telah dikaitkan dengan insiden demensia pada pasien usia lanjut yang diduga juga berkaitan dengan proses inflamasi kronis dan stres oksidatif.

Mekanisme biologis yang tepat antara RDW dan stroke iskemik masih belum jelas. Inflamasi dan stres oksidatif mungkin memainkan peran penting dalam peningkatan nilai RDW pada stroke iskemik dimana inflamasi dapat mengurangi usia eritrosit, menghambat produksi eritrosit atau eritropoietin, berkontribusi pada perubahan morfologi eritrosit dengan mengubah membrane glikoprotein dan saluran ion dan akhirnya menyebabkan heterogenitas volume eritrosit . Stres oksidatif yang tinggi

juga dapat meningkatkan pelepasan sel darah merah imatur ke dalam sirkulasi perifer sehingga dapat menyebabkan peningkatan nilai RDW. (Kara et al., 2015).

Terdapat beberapa penelitian terkait RDW dan beberapa komplikasi pasca stroke. Yaqiang Li et al. (2022) melakukan investigasi terhadap hubungan antara RDW dan *post-stroke depression* (PSD). Penelitian tersebut menunjukkan hasil yang signifikan antara nilai RDW yang tinggi dalam 24 jam setelah masuk RS dengan kejadian PSD pada 3 bulan setelah stroke. RDW yang diukur dalam 24 jam setelah masuk dapat digunakan sebagai biomarker diagnostik potensial untuk prediksi PSD (Li et al., 2022). Selain itu, penelitian yang membandingkan nilai RDW pada pasien non-PSD dan pasien PSD juga menunjukkan hasil peningkatan nilai RDW pada kelompok pasien PSD yang berkorelasi positif dengan konsentrasi serum IL-6 (Dai et al., 2021).

Studi observasional prospektif oleh Meidy Peng et al. (2022) yang meneliti mengenai hubungan antara RDW pada saat masuk RS dengan kejadian *post-stroke fatigue* (PSF) pada tahap akut stroke iskemik menunjukkan hasil nilai RDW yang kemungkinan dapat dijadikan biomarker baru PSF pada tahap akut stroke, yang bermanfaat bagi ahli saraf (Peng et al., 2022).

Selain itu, dalam sebuah penelitian yang melibatkan 2.556 orang dengan usia > 65 tahun, dilakukan pemeriksaan RDW secara teratur dan didapatkan hasil sebanyak 525 (20,5%) orang didiagnosis menderita demensia pada akhir siklus penelitian. Para peneliti menemukan bahwa

untuk setiap penambahan nilai RDW, risiko demensia meningkat sekitar 6%. Walaupun mekanisme yang mendasari abnormalitas RDW pada demensia masih belum jelas tetapi kemungkinan disebabkan oleh peningkatan heterogenitas volume eritrosit, yang memicu hipoperfusi serebrovaskular, yang menyebabkan stres oksidatif, inflamasi, dan proses neurodegenerasi (Wang et al., 2021)

Penelitian terkait RDW sebagai prediktor morbiditas dan mortalitas dalam kesehatan dan penyakit telah meningkat secara eksponensial, dengan peningkatan rata-rata 27% per tahun (Lippi and Plebani, 2014). Hal ini berkaitan dengan fakta menarik terkait RDW sebagai penanda inflamasi sederhana dan murah yang dapat memberikan informasi yang berguna secara klinis dan dapat digunakan secara mudah. Sebagian besar penelitian mengenai RDW dikaitkan dengan *functional outcome* stroke, sedangkan penelitian terkait RDW dengan disabilitas dalam hal ini gangguan fungsi kognitif pasca stroke belum ada. Berdasarkan latar belakang yang telah dipaparkan, penulis tertarik untuk meneliti hubungan antara nilai *Red Cell Distribution Width* (RDW) dengan skor MoCA INA pada pasien stroke iskemik akut di Makassar.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan antara nilai *Red Cell Distribution Width* (RDW) dengan skor MoCA-INA pada pasien stroke iskemik akut ?

1.3. Hipotesa Penelitian

Terdapat hubungan antara nilai *Red Cell Distribution Width* (RDW) dengan skor MoCA-INA pada pasien stroke iskemik akut, dimana semakin

tinggi nilai *Red Cell Distribution Width* (RDW) maka semakin rendah skor MoCA-INA.

1.4. Tujuan Penelitian

1.4.1. Tujuan Umum

Menilai hubungan antara nilai *Red Cell Distribution Width* (RDW) dengan skor MoCA-INA pada pasien stroke iskemik akut.

1.4.2. Tujuan Khusus

- 1.4.2.1. Menghitung skor Montreal Cognitive Assesment – versi Indonesia (MoCA-INA) pada pasien stroke iskemik akut.
- 1.4.2.2. Mengukur nilai *Red Cell Distribution Width* (RDW) pada pasien stroke iskemik akut.
- 1.4.2.3. Menetapkan hubungan antara nilai *Red Cell Distribution Width* (RDW) dengan skor MoCA-INA pada pasien stroke iskemik akut.
- 1.4.2.4. Menetapkan hubungan antara nilai *Red Cell Distribution Width* (RDW) dengan domain kognitif fungsi eksekutif skor MoCA-INA pada pasien stroke iskemik akut.
- 1.4.2.5. Menetapkan hubungan antara nilai *Red Cell Distribution Width* (RDW) dengan domain kognitif visuospasial skor MoCA-INA pada pasien stroke iskemik akut.
- 1.4.2.6. Menetapkan hubungan antara nilai *Red Cell Distribution Width* (RDW) dengan domain kognitif atensi skor MoCA-INA pada pasien stroke iskemik akut.

- 1.4.2.7. Menetapkan hubungan antara nilai *Red Cell Distribution Width* (RDW) dengan domain kognitif bahasa skor MoCA-INA pada pasien stroke iskemik akut.
- 1.4.2.8. Menetapkan hubungan antara nilai *Red Cell Distribution Width* (RDW) dengan domain kognitif abstraksi skor MoCA-INA pada pasien stroke iskemik akut.
- 1.4.2.9. Menetapkan hubungan antara nilai *Red Cell Distribution Width* (RDW) dengan domain kognitif *delayed recall* skor MoCA-INA pada pasien stroke iskemik akut.
- 1.4.2.10. Menetapkan hubungan antara nilai *Red Cell Distribution Width* (RDW) dengan domain kognitif orientasi skor MoCA-INA pada pasien stroke iskemik akut.

1.5. Manfaat Penelitian

- 1.5.1. Memberikan informasi ilmiah mengenai hubungan antara nilai *Red Cell Distribution Width* (RDW) dengan skor MoCA-INA pada pasien stroke iskemik akut.
- 1.5.2. Sebagai sumber referensi bagi peneliti lain untuk melakukan penelitian selanjutnya terkait nilai *Red Cell Distribution Width* (RDW), fungsi kognitif dan stroke iskemik akut.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Stroke Iskemik

Stroke adalah sindrom klinis berupa defisit neurologis fokal atau global, yang berlangsung lebih dari 24 jam atau menyebabkan kematian, akibat penyakit pembuluh darah otak (American Heart Association/American Stroke Association, 2013) Stroke iskemik adalah episode disfungsi neurologi yang disebabkan oleh infark fokal pada serebral, spinal atau retinal (*American Heart Association/American Stroke Association, 2013*). Stroke iskemik merupakan jenis stroke yang paling sering ditemukan, mencakup 87% dari seluruh stroke (Caplan L R, 2016)

2.1.1. Patofisiologi Stroke

Stroke iskemik diawali oleh adanya sumbatan pembuluh darah oleh emboli atau trombus 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. Trombus dapat lepas dan menjadi embolus, atau tetap pada lokasi asal dan menyebabkan oklusi dalam pembuluh darah

tersebut. Embolus yang beredar dapat menyumbat pembuluh darah di bagian yang lebih distal menjadi suatu emboli. 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 yang bersifat sementara atau menjadi permanen yang disebut infark (Mohammad Kurniawan et al., 2022).

Setelah terjadi stroke iskemik, neuron akan kekurangan oksigen dan energi sehingga memberikan efek yang merugikan pada proses yang membutuhkan energi. Segera setelah iskemia, neuron gagal untuk mempertahankan gradien ion transmembran dan homeostasisnya. Hal ini akan menyebabkan terjadinya proses yang mengarahkan pada terjadinya kematian sel, yaitu 1) proses eksitotoksisitas, 2) stres oksidatif dan nitratif, 3) inflamasi, dan 4) apoptosis. Semua proses ini dapat merusak neuron, glia, dan sel endotel, dan semuanya saling berhubungan yang mana akan berakhir pada destruksi neuronal (Mohammad Kurniawan et al., 2022).

Eksitotoksisitas

Untuk menjaga dan mengembalikan gradien ion, harus dihasilkan ATP yang cukup melalui rantai transpor elektron di mitokondria, dimana proses ini membutuhkan konsumsi oksigen otak yang cukup. Pada tingkat seluler, iskemia menyebabkan terjadinya kegagalan fosforilasi oksidatif dan sintesis ATP. Hal ini akan memberikan efek pada pompa $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$, sehingga terjadi depolarisasi membran plasma yang

diakibatkan teraktivasinya reseptor glutamat tipe *N-methyl-D-aspartate* (NMDA) dan *a-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid* (AMPA), melepaskan kalium ke ruang ekstraseluler, dan masuknya natrium ke dalam sel. Selain itu juga terjadi kegagalan pompa Ca^{2+} yang menyebabkan peningkatan dramatis konsentrasi kalsium intraseluler. Hal ini akan mengaktifkan protein penanda kematian sel, seperti calcium-dependent protease, lipase, dan DNase yang akan menyebabkan terjadinya kematian sel (Mohammad Kurniawan et al., 2022).

Inflamasi

Inflamasi merupakan proses yang penting dalam penyakit serebrovaskular, khususnya stroke iskemik. Belakangan ini, inflamasi menjadi target terapi untuk beberapa penyakit, seperti stroke iskemik dan trauma. Saat terjadi iskemia, beberapa agen menginisiasi proses inflamasi yang berperan dalam *remodelling* jaringan setelah kerusakan otak. Proses ini melibatkan beberapa tipe sel yang berbeda, seperti sitokin inflamasi dan reseptor set seperti *toll-like receptors* (TLRs) (Mohammad Kurniawan et al., 2022).

Mikroglia merupakan makrofag di otak yang mudah teraktivasi saat terjadi gangguan pada otak. Efek neuroprotektif dari mikroglia dihasilkan dengan cara menghasilkan faktor neurotropik seperti *insulin-like growth factor 1* (IGF-1) dan *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF). Produksi IL-1 diketahui meningkat setelah terjadi iskemia otak permanen maupun transien pada mikroglia, astrosit, dan neuron. Peningkatan influks kalsium

terjadi karena efek dari IL-1, sehingga menyebabkan kematian sel neuron (Mohammad Kurniawan et al., 2022).

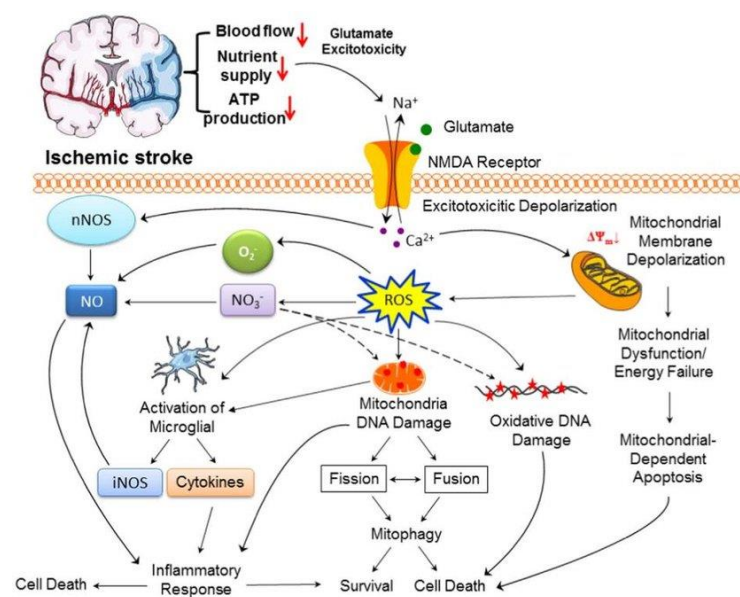
Stres Oksidatif

Stress ini muncul saat terjadi produksi dari radikal bebas seperti *reactive oxygen/nitrogen species* (ROS/RNS) mengalahkan kemampuan sistem pertahanan antioksidan. Pada semua bentuk kerusakan akibat stroke, maka produksi radikal bebas akan meningkat, dan baik ROS maupun RNS terbukti menjadi mediator yang penting dalam terjadinya kerusakan jaringan pada stroke iskemik akut. ROS memiliki efek seluler yang besar, menyebabkan kerusakan jaringan dan kematian sel oleh proses yang meliputi kerusakan DNA, protein, peroksidase lemak, pelepasan kalsium dari penyimpanan intraseluler, kerusakan struktural sitoskeletal, dan kemotaksis. ROS yang berlebihan menyebabkan kerusakan makromolekul seluler dan berkontribusi terhadap proses sinyal yang akan berakhir pada kematian sel apoptosis (Mohammad Kurniawan et al., 2022).

Apoptosis

Apoptosis terlibat dalam patogenesis stroke iskemik dan dikenal sebagai kematian sel yang terprogram. Stimulus intrinsik apoptosis diaktivasi oleh jalur sinyal mitokondria, sedangkan jalur ekstrinsik apoptosis merangsang reseptor tanda kematian pada permukaan sel seperti TNF- α , Fas (CD95/APO1), dan reseptor *TNF-related apoptosis inducing ligand* (TRAIL). Sebagai respons dari terjadinya iskemia, pelepasan sitokrom c dari membran mitokondria berperan penting dalam

inisiasi apoptosis. Pelepasan sitokrom c ini dapat menyebabkan terjadinya formasi *mitochondrial transition pore* (MTP), yaitu protein dari famili Bcl-2 dapat mendukung (Bax, Bak, Bad, Bim, Bid) atau mencegah (Bcl-2, Bel-XL, Bcl-w) terjadinya formasi MTP. Adapun jalur ekstrinsik apoptosis diinisiasi oleh interaksi ligan-reseptor, yang dapat menginduksi aktivasi caspase terlepas dari adanya sitokrom c. Ligan dari famili TNF (yaitu FASL, TNF, LT- α LT- β , CD40L, LIGHT, RANKL, dan TRAIL) akan berikatan dengan reseptor TNF, reseptor Fas (FasR), dan reseptor TRAIL yang akan mengaktifkan reseptor kematian. Ikatan ini menyebabkan teraktivasinya *caspase-8* dan *caspase-10*, yang pada akhirnya akan mengaktifasi efektor *caspase 3*. Seperti yang sudah dijelaskan sebelumnya bahwa aktivasi *caspase-3* akan menyebabkan permeabilisasi membran, kondensasi kromatin, fragmentasi DNA, dan kematian sel (Mohammad Kurniawan et al., 2022).



Gambar 1. Kaskade iskemik pada sel neuron setelah terjadi stroke (Pepi Budiando et al., 2021)

2.2. Fungsi Kognitif

Fungsi kognitif merupakan modal utama manusia dalam aktivitas kehidupan sehari-hari. Fungsi ini terbagi menjadi lima ranah (domain) besar, yaitu atensi, memori, visuospasial, bahasa, dan fungsi eksekutif, yang kesemuanya saling berhubungan, tidak dapat berdiri sendiri. Penurunan dan gangguan fungsi kognitif dapat terjadi karena kerusakan struktur dan fungsi otak disebabkan oleh bertambahnya usia, faktor-faktor risiko yang terjadi sepanjang kehidupan, seperti penyakit hipertensi, diabetes, dislipidemia, gangguan gizi, penyakit pembuluh darah otak (otak, jantung, ginjal, dan lain), dan penyakit autoimun.(Yetty Ramli, 2022).

Gangguan kognitif seringkali diklasifikasikan sebagai gangguan kognitif demensia dan gangguan kognitif non-demensia (*mild cognitive impairment/ MCI*). MCI didefinisikan sebagai penurunan fungsi dari satu atau lebih ranah (domain) kognitif sebanyak 1-1,5 standar deviasi di bawah usianya tanpa adanya gangguan pada aktivitas sehari-hari. Kondisi ini merupakan transisi antara kondisi normal dengan patologis (stadium simptomatik predemensia). Demensia diartikan sebagai penurunan fungsi dari satu atau lebih ranah kognitif dan disertai adanya gangguan fungsi sosial dan kehidupan sehari-hari (Yetty Ramli, 2022).

2.2.1. Manifestasi Fungsi Kognitif

- **Atensi**

Atensi merupakan peningkatan aktivitas kegiatan otak berupa pemilahan dan kategorisasi rangsangan yang diterima. Atensi juga

didefinisikan sebagai persiapan fisiologis untuk bertindak atau bereaksi dan proses mempertahankan aktivitas di dalam mencapai sasaran (Adre Mayza et al., 2022). Atensi mewakili interaksi yang kompleks antara limbik, neokortikal, dan fungsi aktivasi asendens. Kerusakan pada salah satu area otak yang cukup luas tersebut mengakibatkan gangguan kewaspadaan. Sedangkan kerusakan pada ARAS akan menyebabkan perubahan status kesadaran. Selain itu gangguan atensi atau inatensi juga disebabkan oleh lesi di talamus, kapsula interna posterior, dan struktur subkortikal lainnya (Diatri Nari Lastri et al., 2018).

- **Memori**

Memori didefinisikan sebagai proses pengambilan, penyimpanan dan pemunculan kembali informasi yang telah terekam sesaat atau dalam waktu yang lama (Adre Mayza et al., 2022). Secara umum terdapat tiga area yang sangat berperan dalam anatomi memori, yaitu lobus temporal medial, diensefalon dan basal forebrain. Ketiga area ini terhubung oleh beberapa jaras termasuk fornix dan girus cinguli. Bersama dengan sistem limbik, struktur ini membentuk sirkuit *Papez* (Diatri Nari Lastri et al., 2018).

- **Visuospasial**

Kemampuan visuospasial didefinisikan sebagai kemampuan pengenalan bagian – bagian tubuh, dan kesadaran posisi tubuh terhadap ruang pada kedua belahan otak (Adre Mayza et al., 2022). Pada pemrosesan stimulus visual, informasi yang ditangkap oleh

retina dihantarkan melalui nervus optikus ke korteks visual primer melalui korpus genikulatum lateralis. Sebagai tambahan, sebagian informasi visual diproyeksikan ke kolikulus superior yang dapat membantu orientasi visual terhadap pergerakan di dalam lapang pandang tersebut (Diatri Nari Lastri et al., 2018).

- **Bahasa**

Bahasa didefinisikan sebagai proses *encoding* dan *decoding* dari elemen – elemen semantik dan sintaksis yang digunakan dalam memproduksi dan memahami pemikiran atau ide yang dimiliki seseorang (Adre Mayza et al., 2022). Pusat bahasa terdiri dari 4 area utama dan terletak pada hemisfer kiri. Empat area tersebut meliputi 2 area reseptif (sensorik bahasa) dan 2 area eksekutif (motorik bahasa). Seluruh area tersebut terletak pada daerah perisylvian (Diatri Nari Lastri et al., 2018).

- **Fungsi Eksekutif**

Fungsi eksekutif berkaitan dengan kemampuan kognitif yang lebih kompleks. Secara sederhana, fungsi eksekutif merupakan gabungan berbagai proses perilaku yang memiliki tujuan yang jelas (Adre Mayza et al., 2022). Kapasitas pengetahuan umum yang dimiliki diatur oleh korteks serebri nonspesifik khususnya daerah posterior. Sedangkan kemampuan kalkulasi diperankan oleh korteks serebri dan area subkortikal non-spesifik terutama pada hemisfer dominan, girus angularis kiri dan fisura interparietalis di lobus parietal. Untuk kemampuan abstraksi, diatur oleh lobus frontal sisi medial dan lateral

kiri yang kemungkinan besar melibatkan area abstraksi umum di girus frontal inferior dan girus temporal media. Kemampuan pengambilan keputusan membutuhkan area yang luas di korteks serebri nonspesifik. Kemampuan ini akan terganggu pada lesi luas bilateral, lesi luas hemisfer kanan dan lesi di daerah posterior. Pengecualian untuk penilaian sosial, yang sangat dipengaruhi oleh lobus frontal (Diatri Nari Lastri et al., 2018).

2.2.2. Gangguan Kognitif Pasca Stroke

Berbagai klasifikasi, kriteria diagnostik, dan sindrom deskriptif digunakan untuk mendefinisikan *Post Stroke Cognitive Impairment* (PSCI), tetapi belum ada terminologi yang diterima secara luas. PSCI bertanggung jawab atas sejumlah besar sindrom gangguan kognitif vascular/ *vascular cognitive impairment* (VCI). PSCI termasuk subkelompok *post stroke dementia* (PSD) dan PSCI yang tidak memenuhi kriteria demensia. Kriteria demensia secara umum tidak cocok untuk digunakan pada populasi stroke, misalnya hal yang membedakan demensia dari *post stroke dementia* dan PSCI yang tidak memenuhi kriteria demensia, biasanya didasarkan pada keterbatasan dalam aktivitas sehari – hari sedangkan pasien stroke dengan gangguan fisik yang substansial mungkin sulit untuk menilai perubahan dalam aktivitas hidup sehari-hari yang terkait dengan masalah kognitif khusus (Mijajlović et al., 2017).

Mijajlović et al. (2017) menyebutkan bahwa walaupun istilah PSD tidak menunjukkan proses neuropatologis tertentu yang mendasarinya tetapi tampaknya istilah tersebut tepat karena demensia pasca stroke

sering terdiri dari campuran antara gangguan vaskular dan proses neurodegeneratif. Stroke terjadi terutama pada orang dewasa yang lebih tua dan oleh karena itu pasien stroke mungkin mengalami penurunan kognitif pra-stroke dengan berbagai tingkat keparahan. Mengenali keadaan kognitif pra-stroke sangat penting untuk memungkinkan klasifikasi yang tepat, misalnya, pasien dengan gangguan kognitif yang sudah ada sebelumnya (didiagnosis atau tidak terdiagnosis) yang kemudian mengalami stroke ringan tidak boleh diberi label sebagai PSD (Mijajlović et al., 2017). Penilaian keadaan kognitif pasien sebelum mengalami stroke dapat menggunakan kuesioner terstruktur berbasis informan, yaitu *Informant Questionnaire Cognitive Decline in the Elderly* (IQCODE). Kuesioner yang ditanyakan kepada kerabat dekat ini memiliki reliabilitas yang tinggi dalam menilai demensia sebelum stroke sehingga tidak dibutuhkan partisipasi pasien untuk melengkapinya (Mijajlović et al., n.d.; Taufik Mesiano et al., 2022)

2.2.3. Patofisiologi Gangguan Fungsi Kognitif Pasca Stroke

Otak adalah struktur yang sangat terorganisir yang terdiri dari jaringan kompleks, yang berkorelasi dengan kinerja sensorik, motorik, dan kognitif. Oleh karena itu, hilangnya sirkuit dan koneksi saraf dapat menyebabkan gangguan pada domain kognitif (Renton et al., 2017). Tiga mekanisme dasar dapat mengakibatkan berkurangnya aliran darah ke daerah otak: emboli yang berasal dari proksimal dengan oklusi arteri hilir; oklusi lokal, biasanya karena trombosis in situ, pada arteri proksimal atau distal; atau hipoperfusi global. Mayoritas stroke iskemik dibagi antara

emboli (dengan 25% kardioemboli) dan oklusi lokal, dengan hipoperfusi global yang merupakan minoritas (M.R. Harrigan and J.P. Deveikis, 2009).

Kaskade stroke iskemik terdiri dari serangkaian peristiwa kompleks yang sangat heterogen dan berkembang dari menit ke hari dan minggu setelah peristiwa hipoperfusi awal. Tahap utama termasuk kegagalan energi karena gangguan aliran darah, eksitoksisitas, kelebihan kalsium, stres oksidatif, disfungsi sawar darah otak (BBB), cedera mikrovaskular, aktivasi hemostatik, peradangan terkait cedera dan respons imun, dan kematian sel yang melibatkan neuron, glia dan sel endotel. Kerusakan mikrovaskular dan gangguan BBB, yang dapat terjadi beberapa hari kemudian, menyebabkan edema vasogenik dan juga dapat menyebabkan perdarahan. Pada saat yang sama, jaringan dapat mengalami berbagai respons reparatif dan remodeling yang kompleks termasuk angiogenesis untuk membatasi kerusakan dan meningkatkan fungsinya. Peristiwa ini terbatas di otak yang menua sehingga parenkim yang rusak tidak dapat diperbaiki yang kemudian berkontribusi pada disfungsi kognitif (Kalaria et al., 2016).

Pengaruh stroke terhadap kognitif biasanya banyak terdapat pada kerusakan dipembuluh darah kecil di otak dan khususnya di daerah limbik, paralimbik, diensefalon, basal otak bagian depan, lobus frontal dan substansia alba. Kerusakan tersebut dapat mengakibatkan terjadinya gangguan penurunan fungsi kognitif berupa gangguan memori sesaat, gangguan atensi, gangguan visuofasial, gangguan bahasa dan gangguan fungsi eksekutif (Panentu et al., 2013). Defisit kognitif mungkin melibatkan

domain kognitif apa pun, tetapi disfungsi eksekutif, dengan pemrosesan informasi yang melambat dan gangguan dalam kemampuan untuk beralih di antara tugas-tugas dan untuk menyimpan dan memanipulasi informasi (yaitu memori kerja), adalah manifestasi yang relatif umum dari *vascular cognitive impairment* (VCI).

2.2.4. Gangguan Fungsi Kognitif pada Tahap Akut Stroke

Gangguan kognitif merupakan salah satu komplikasi yang sering terjadi pasca stroke tetapi sering diabaikan atau tidak mendapatkan perhatian khusus. Selain dikaitkan dengan peningkatan mortalitas dan kecacatan fungsional, adanya gangguan kognitif sering kali lebih memengaruhi hasil fungsional daripada kecacatan fisik. Prevalensi gangguan kognitif pada bulan pertama setelah stroke berkisar antara 10-82% dan pada literatur lain menyebutkan dua pertiga atau sekitar 70% pasien mengalami gangguan fungsi kognitif pada tahap akut stroke. Dalam tiga bulan pertama, gangguan kognitif ditemukan rata-rata pada 30% pasien yang menderita stroke iskemik, sedangkan penurunan jangka panjang dalam efisiensi kognitif tercatat pada 12-52% pasien yang menderita penyakit serebrovaskular.

Gangguan kognitif pada tahap akut stroke iskemik diduga berkaitan dengan lokasi lesi, tingkat keparahan stroke, di mana pasien dengan tingkat kecacatan fungsional yang lebih tinggi dan stroke yang lebih parah menunjukkan gangguan kognitif yang lebih nyata, baik pada tahap akut maupun tahap lanjutan (Bugarski Ignjatovic et al., 2015). Kecukupan perfusi serebral menentukan risiko gangguan kognitif setelah stroke.

Pengurangan aliran darah pada daerah tertentu menyebabkan gangguan kinerja kognitif, sementara pemulihan perfusi serebral meningkatkan keadaan kognitif. Secara umum, hipoperfusi dan infark akut mengakibatkan disfungsi kognitif fokal seperti afasia, neglect dan apraksia, atau disfungsi kognitif keseluruhan seperti gangguan memori, atensi dan fungsi eksekutif dan domain kognitif lainnya. (Danovska and Peychinska, 2012)

Penilaian akurat fungsi kognitif pada tahap akut stroke sangat sulit karena kondisi yang berfluktuasi pada tahap akut. Pada beberapa hari pertama dari awitan stroke iskemik, pasien dapat mengalami gangguan kognitif yang kemungkinan berkaitan dengan kondisi-kondisi medis yang bisa menjadi faktor perancu terutama adalah delirium atau depresi. Depresi adalah gangguan neuropsikiatri pasca stroke yang paling sering ditemukan dan diteliti yang dapat diidentifikasi dengan menggunakan alat skrining yang sering digunakan, misalnya *Hamilton Depression Rating Scale* (Taufik Mesiano et al., 2022). Penilaian gangguan kognitif dini pada pasien stroke iskemik sebaiknya dilakukan setelah tahap akut stroke iskemik, yaitu 2 minggu setelah awitan stroke iskemik (Bugarski Ignjatovic et al., 2015; Danovska and Peychinska, 2012). Penelitian yang dilakukan oleh Li et al. (2020) memaparkan bahwa terdapat suatu kebutuhan mendesak untuk mendeteksi gangguan kognitif pasca stroke sedini mungkin. Skrining untuk gangguan kognitif direkomendasikan untuk semua pasien stroke sebelum pulang oleh pedoman *American Heart*

Association/American Stroke Association (AHA/ASA) 2016 untuk Rehabilitasi dan Pemulihan Stroke Dewasa. (Li et al., 2020)

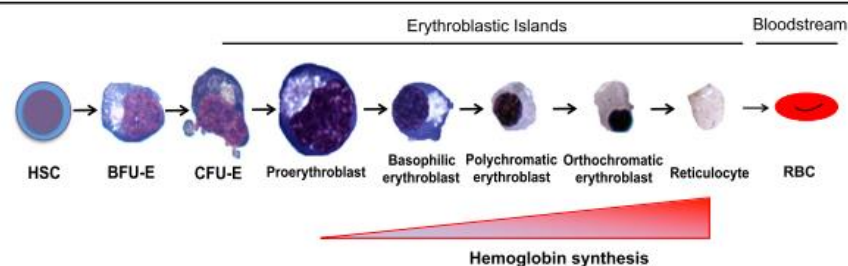
Fungsi kognitif dapat mengalami perbaikan atau pemulihan dalam beberapa minggu awal pasca stroke. Hal ini dapat terjadi secara spontan karena adanya reanalisis, dengan pemulihan lain yang terjadi secara sekunder akibat plastisitas serebral dan sebagai akibat dari daerah otak yang berdekatan atau kontrasles yang mengambil alih tugas kognitif yang sebelumnya dilakukan oleh daerah iskemik. Rehabilitasi merupakan komponen penting dari pemulihan kognitif dari periode akut ke subakut. Dalam penelitian terbaru oleh Lazar et al., mengungkapkan bahwa usaha rehabilitasi bicara minimum pada individu dengan afasia setelah mengalami stroke dikaitkan dengan pemulihan bahasa hingga 70% dari tingkat maksimum yang mungkin dimiliki individu (Gottesman and Hillis, 2010).

2.3. ***Red Cell Distribution Width (RDW)***

Eritrosit, juga dikenal dengan sel darah merah (RBC), adalah elemen sel darah yang diproduksi di tulang dari eritroid *colony-forming unit erythroid* (CFU-E) progenitor, yang menjalani proses pematangan yang kompleks (juga dikenal sebagai eritropoiesis) menjadi proeritroblas, eritroblas, retikulosit dan akhirnya menjadi eritrosit matang (Lippi et al., 2018). Setiap detik, tubuh manusia menghasilkan 2 juta eritrosit, melalui proses eritropoiesis. Eritropoiesis manusia adalah proses multi-langkah yang kompleks, dari *hematopoietic stem cell* (HSC) hingga eritrosit.

Awalnya, HSC berdiferensiasi menjadi progenitor eritroid yang lebih kompleks, dari progenitor myeloid umum menjadi progenitor megakariositik-eritroid dan akhirnya *burst-forming unit-erythroid* (BFU-E). BFU-Es adalah sel progenitor pertama yang hanya untuk garis keturunan eritroid. BFU-Es selanjutnya berdiferensiasi menjadi *colony forming unit erythroid* (CFU-E), setelah itu, diferensiasi terminal terjadi (Zivot et al., 2018).

Tahap pematangan eritroid selanjutnya 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 pematangan retikulosit menjadi eritrosit. Selama tahap inilah eritrosit memperoleh bentuk bikonkaf melalui remodeling membran yang luas dan akan beredar dalam aliran darah sampai dikeluarkan oleh makrofag dalam sistem retikuloendotelial. Diferensiasi eritroid terminal terjadi pada relung anatomis yang dikenal sebagai pulau eritroblastik.



Gambar 2. Gambaran Umum Eritropoesis dari *hematopoietic stem cell* (HSC) menjadi eritrosit (Zivot et al., 2018)

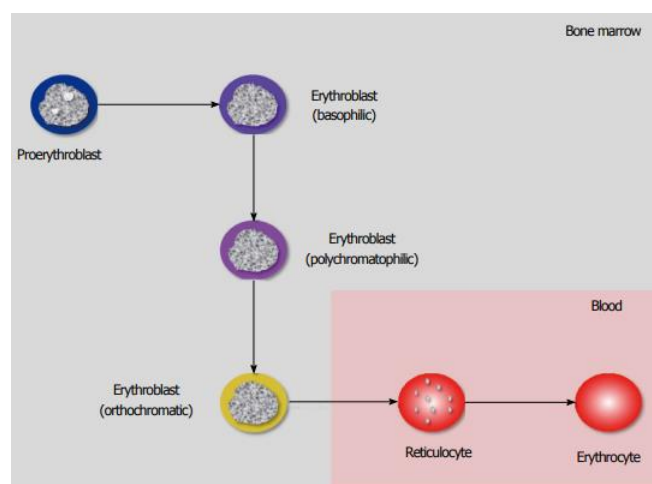
Pulau-pulau eritroblastik merupakan sesuatu yang unik untuk eritropoiesis mamalia dan terdiri dari makrofag sentral yang dikelilingi oleh ± 30 sel eritroid pada berbagai tingkat pematangan eritrosit. Sel-sel berkisar dari CFU-Es hingga enukleasi eritroblas dan merupakan tempat sintesis hemoglobin dengan membedakan eritroblas secara terminal. Makrofag sentral berfungsi untuk menambatkan 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 akhir 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-like growth factor-1* yang mendorong proliferasi dan pematangan eritroid. Fungsi lain untuk makrofag pusat masih diselidiki(Zivot et al., 2018).

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 dievaluasi 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 pada akhir masa hidupnya(Zivot et al., 2018).

Erythropoietin (EPO) adalah sitokin humoral yang disintesis terutama di ginjal dan disekresikan ke dalam aliran darah di mana ia menargetkan sel-sel progenitor eritroid di sumsum tulang. Fungsi utama EPO adalah mengatur pengiriman oksigen ke jaringan perifer dan difasilitasi oleh induksi hipoksia transkripsi gen EPO. Beberapa faktor transkripsi terlibat dalam proses ini termasuk faktor yang dapat diinduksi hipoksia, diatur oleh tingkat relatif hipoksia, dan protein pengikat GATA. Di antara protein GATA, GATA-1, GATA-2 & GATA-3 telah terbukti secara negatif mengatur ekspresi mRNA EPO melalui pengikatan di wilayah promotor EPO. Dengan demikian, laju transkripsi gen EPO diatur oleh lingkungan oksigen lokal. Selain mengatur ekspresi mRNA EPO, khususnya GATA-1 dan GATA-2 memainkan peran penting dalam regulasi ekspresi gen yang dibatasi garis keturunan selama diferensiasi eritroid. GATA-1 diperlukan untuk kelangsungan hidup dan diferensiasi terminal progenitor eritroid, sedangkan GATA-2 mengatur pemeliharaan dan proliferasi sel punca hematopoietik dan sel progenitor. Ini adalah proporsi relatif ekspresi GATA-1 dan GATA-2, yang mendorong ekspresi gen target yang diperlukan untuk mendorong pematangan eritroid dan ekspresi akhir gen -globin(Zivot et al., 2018).

EPO berikatan dengan reseptor eritropoietin (EPO-R) yang menyebabkan homodimerisasi reseptor. Regulasi eritropoiesis oleh EPO diatur untuk sementara, dan penelitian pada manusia telah menunjukkan bahwa EPO mengikat EPO-R dari tahap CFU-E ke tahap polikromatofilik. Salah satu jalur pensinyalan utama yang dimediasi oleh interaksi

EPO/EPO-R adalah aktivasi JAK2, yang selanjutnya memfosforilasi dan mengaktifkan STAT5. Jalur JAK2/STAT5 telah terbukti mengaktifkan gen fundamental untuk kelangsungan hidup, proliferasi, dan diferensiasi progenitor eritroid. Selanjutnya, fosforilasi STAT5 sangat penting untuk percepatan eritropoiesis selama masa stres hipoksia. Jalur JAK2/ STAT5 diaktifkan secara kronis pada polisitemia vera dan -Talasemia masing-masing oleh mekanisme intrinsik (mutasi somatik) dan ekstrinsik. Jalur aktivasi hilir lainnya termasuk mitogen-activated protein kinase (MAPK) dan phosphoinositide 3-kinase (PI3K). Demikian pula, jalur ini terlibat dalam diferensiasi dan proliferasi progenitor eritroid. Semua eritroblas yang berdiferensiasi mengekspresikan ligan Fas, namun hanya eritroblas yang belum matang, terutama proeritroblas dan normoblas basofilik yang rentan terhadap ikatan silang ligan Fas/Fas. Eritroblas matang pada tahap polikromatik dan ortokromatik, memanfaatkan kerentanan ini terhadap sitotoksitas yang dimediasi ligan Fas untuk mempromosikan diferensiasi eritroid yang berkelanjutan.



Gambar 3 : Fisiologi Eritropoiesis.(Lippi et al., 2018)

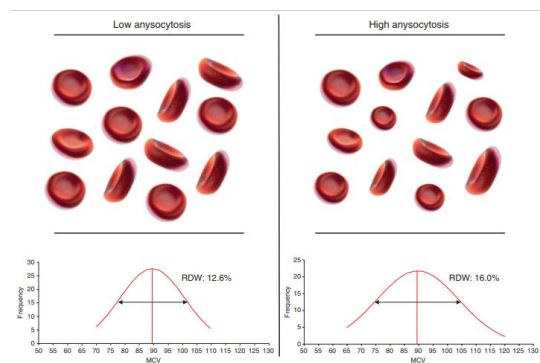
Ada spekulasi bahwa selama periode anemia, tingkat ekspresi eritropoietin yang tinggi melindungi eritroblas yang belum matang dari sitotoksitas yang dimediasi oleh ligan Fas, sehingga meningkatkan kelangsungan hidup eritroid dan peningkatan laju eritropoiesis melalui mekanisme ekstrinsik dan intrinsik. jalur kematian sel(Zivot et al., 2018).

Eritropoiesis fisiologis terutama terjadi di sumsum tulang, sehingga proeritroblas dan eritroblas (dalam berbagai tahap pematangan, yaitu, basofilik, polikromatofilik dan ortokromatik) biasanya tidak ada dalam aliran darah, sedangkan jumlah retikulosit biasanya <1% dari total populasi eritrosit. Fungsi utama eritrosit adalah membawa oksigen ke seluruh aliran darah, dari paru-paru ke jaringan perifer, terutama terikat pada hemoglobin, protein terpenting yang terkandung dalam eritrosit. Jumlah total eritrosit matang dalam darah manusia dewasa biasanya antara $4,7 \times 10^{12}/L$ - $6,1 \times 10^{12}/L$ pada laki - laki dan $4,2 \times 10^{12}/L$ - $5,4 \times 10^{12}/L$ pada perempuan, dengan waktu kelangsungan hidup rata-rata dalam sirkulasi darah sekitar 100-120 hari. Suatu keadaan penurunan jumlah eritrosit di bawah ambang batas normal disebut anemia, yang biasanya didiagnosis ketika kadar hemoglobin dalam darah masing-masing turun di bawah 130 g/L pada laki - laki dan 120 g/L pada perempuan(Lippi et al., 2018). Pada suatu literatur disebutkan bahwa rata-rata kadar hemoglobin orang kulit hitam, Meksiko dan Asia lebih rendah dari batasan WHO. Batas kadar hemoglobin untuk anemia ringan pada orang Asia kurang dari 11,22 g/dl (Varghese et al., 2019).

Eritrosit dewasa yang khas muncul sebagai elemen berbentuk cakram dengan area pusat berwarna pucat, diameter 6-8 μm dan volume total (juga dikenal *mean corpuscular volume* (MCV)) terdiri antara 80-100 fL. Eritrosit dengan volume abnormal, baik berkurang atau meningkat, secara konvensional disebut mikrositik atau makrositik. Eritrosit menampilkan heterogenitas ukuran fisiologis dalam darah manusia dewasa, yang biasanya diukur dengan parameter RDW (Lippi et al., 2018). Anemia 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 hormon eritropoietin yang tidak adekuat dan dampak dari penyakit komorbid.

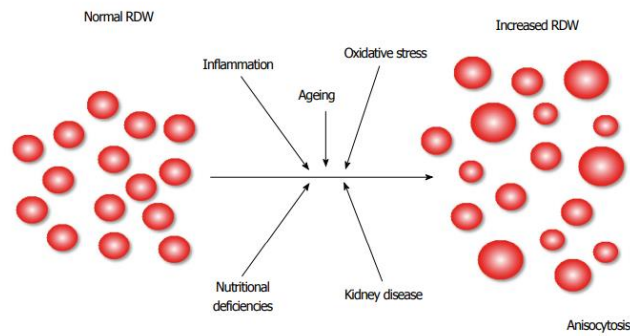
Red cell distribution width (RDW) adalah ukuran variasi volume eritrosit. RDW adalah koefisien variasi standar deviasi kurva distribusi volume eritrosit. Ini adalah parameter yang mudah dan murah ditentukan oleh *automated flow cytometry* sebagai bagian dari pemeriksaan darah lengkap. Nilai normal RDW berkisar antara 11,5% dan 14,5%, tetapi nilai ini bergantung pada alat yang digunakan. Nilai RDW yang meningkat dapat dikaitkan dengan peningkatan kadar tes inflamasi seperti protein C-reaktif (CRP), laju sedimentasi eritrosit, dan interleukin (IL) level (Kara et al., 2015). RDW dapat dinyatakan dalam nilai absolut, sebagai standar deviasi (SD) volume eritrosit (RDW-SD), atau sebagai koefisien variasi (RDW-CV) volume eritrosit [yaitu, (RDW-SD)/ (MCV) *100]. Meskipun penurunan nilai RDW sangat jarang dan tidak memiliki gejala klinis signifikan, peningkatan

parameter ini disebut anisositosis dan memiliki banyak konsekuensi penting pada kejadian kardiovaskular yang merugikan dan kematian pada populasi umum(Lippi et al., 2018). Sebagian besar penelitian terkait stroke menggunakan RDW-CV sebagai parameter. Penelitian yang dilakukan oleh Nahide Ekici Günay dan Nurullah Günay (2019) menemukan bahwa RDW-CV relatif lebih spesifik dan RDW-SD relatif lebih sensitif dalam memprediksi stroke(Günay and Günay, 2020).



Gambar 4 : Hubungan antara volume eritrosit (*mean corpuscular volume* (MCV) dan Red Cell Distribution Width (RDW) dalam dua subjek dengan MCV identik (yaitu, 89,5 fL), tetapi derajat anisositosis yang berbeda(Salvagno et al., 2015).

Anisositosis pada dasarnya dapat didefinisikan sebagai nilai RDW yang melebihi ambang batas yang bergantung pada peng analisis. Lebih praktis, dapat didefinisikan sebagai adanya eritrosit dengan heterogenitas ukuran dalam darah vena perifer, seperti yang disederhanakan pada Gambar 5. Gangguan yang terjadi pada jalur biologis, termasuk penuaan, proses inflamasi, stres oksidatif, defisiensi nutrisi, dan gangguan fungsi ginjal, telah secara langsung dikaitkan dengan gangguan eritropoiesis yang mengakibatkan berbagai derajat anisositosis(Lippi et al., 2018).



Gambar 5. Mekanisme patofisiologi yang menyebabkan anisositosis(Lippi et al., 2018)

Pada suatu review artikel yang membahas mengenai RDW sebagai parameter sederhana menyebutkan beberapa gangguan atau ketidakseimbangan biologis dan metabolisme yang berkontribusi terhadap peningkatan anisositosis pada manusia (Tabel 1). Review ini juga membahas apakah anisositosis merupakan faktor risiko atau “*marker*” dari ketidakseimbangan biologis atau metabolik yang mendasarinya. Terdapat beberapa pertimbangan yang dibuat untuk menjelaskan hal tersebut(Salvagno et al., 2015).

Beberapa kelainan biologis dan metabolik yang terkait dengan gangguan pada manusia dapat memberikan pengaruh yang cukup besar pada eritropoiesis (Salvagno et al., 2015).

- Pemendekan ukuran panjang telomer

Telomer adalah struktur protein DNA yang terletak di ujung kromosom yang merupakan ciri penuaan sel dan dikaitkan dengan beberapa gangguan manusia terkait usia seperti penyakit jantung, diabetes, keganasan dan infeksi. Suatu studi yang melakukan

penilaian ukuran panjang telomer DNA genom yang diisolasi dari sel darah putih yang bersirkulasi dari 3157 subjek berusia 18 tahun ke atas menemukan bahwa ukuran panjang telomer yang lebih pendek secara signifikan dan independen terkait dengan peningkatan nilai RDW setelah beberapa penyesuaian untuk usia, jenis kelamin dan etnis. Telomer yang pendek atau sangat pendek menyebabkan penuaan sel dari progenitor hematopoietik, terutama yang berasal dari eritroid, sehingga menyebabkan peningkatan stres replikatif dan gangguan maturasi eritroid. Oleh karena itu, peningkatan RDW dapat dikaitkan secara signifikan dengan penuaan serta dengan kondisi lain yang ditandai dengan pemendekan telomer.

- Stres Oksidatif

Stres oksidatif merupakan suatu kondisi yang ditandai dengan gangguan keseimbangan antara oksidan dan pertahanan antioksidan. Kondisi ini biasa terjadi pada sebagian besar gangguan kronis, seperti keganasan, diabetes, penyakit kardiovaskular, inflamasi, penyakit hati, dan penyakit ginjal kronis. Stres oksidatif memiliki pengaruh besar terhadap homeostasis dan kelangsungan hidup eritrosit. Dengan demikian, konsentrasi antioksidan serum yang rendah berbanding terbalik dengan nilai RDW. Oleh karena itu, stres oksidatif mungkin merupakan mekanisme biologis dasar yang dapat menyebabkan peningkatan.

- Inflamasi

Inflamasi merupakan mekanisme utama atas adanya anisositosis pasien dengan penyakit kardiovaskular. Hal ini dikaitkan dengan beberapa sitokin proinflamasi yang menghambat aktivitas eritopoetin. Selain itu, proses inflamasi menyebabkan anisositosis melalui gangguan metabolisme zat besi dan respon eritopoetin sehingga mengganggu maturasi eritrosit dan menyebabkan eritrosit imatur masuk ke dalam sirkulasi. Inflamasi juga dapat menurunkan kelangsungan hidup eritrosit yang menyebabkan populasi volume eritrosit yang lebih beragam dalam sirkulasi. RDW juga ditemukan berhubungan negatif dengan kolesterol HDL dan berhubungan positif dengan indeks aterogenik plasma, hipertrigliseridemia dan rasio kolesterol total terhadap HDL, sehingga anisositosis juga dapat dianggap sebagai penanda dislipidemia. Tekanan darah arteri merupakan penentu potensial lain dari nilai RDW yang akan berkontribusi pada hubungan antara hipertensi, penyakit kardiovaskular dan RDW. Selain itu, terdapat hubungan yang kuat, positif dan *independent* antara RDW dan biomarker inflamasi sehingga anisositosis dapat terjadi secara langsung pada peradangan tingkat rendah yang biasa terjadi pada pasien dengan aterosklerosis.

- Keganasan

Proses inflamasi dan status gizi buruk (misalnya, defisiensi zat besi, asam lemak dan vitamin B 12) merupakan dasar peningkatan nilai

RDW pada pasien keganasan. Selain itu, pada pasien keganasan dengan metastasis dan mereka yang menjalani kemoterapi sitotoksik dapat mengalami peningkatan fragmentasi eritrosit. Oleh karena itu, RDW dapat dianggap sebagai biomarker dari kelainan metabolik yang mendasari untuk memprediksi hasil klinis.

- Diabetes Mellitus (DM)

Kondisi hiperglikemia menyebabkan perubahan beberapa sifat struktural dan fungsional eritrosit. Selain itu, eritrosit rentan mengalami cedera akibat peningkatan glikosilasi protein permukaan sel, penurunan fluiditas membran plasma dan penurunan deformabilitas eritrosit. Fragmentasi eritrosit juga berhubungan dengan nefropati diabetik, yang merupakan penyebab pasti dari anisositosis.

- Penyakit ginjal kronis

Peningkatan derajat anisositosis pada penyakit ginjal kronis diakibatkan penurunan sintesis eritropoetin yang disertai hiporesponsif eritropoetin sehingga menyebabkan penurunan produksi dan pembentukan eritrosit dengan ukuran yang berbeda. Selain itu, peningkatan fragmentasi eritrosit, inflamasi, status gizi buruk dan peningkatan stres oksidatif juga dapat mengakibatkan peningkatan nilai RDW.

- Penyakit hati

Down-regulation reseptor eritropoietin, kekurangan nutrisi (misalnya zat besi, vitamin B12, asam folat) bersama dengan inflamasi kronis

dan peningkatan penghancuran eritrosit merupakan proses yang mendasari peningkatan nilai RDW pada pasien dengan penyakit hati. Yang menarik adalah volume plasma yang diperluas terkait dengan hipertensi portal pada pasien sirosis pada akhirnya dapat menyebabkan penurunan kelangsungan hidup eritrosit karena organ limpa yang membesar secara efisien menyerap dan menghancurkan eritrosit.

Tabel 1. Kondisi ketidakseimbangan biologis dan metabolisme yang berkontribusi terhadap peningkatan anisositosis pada manusia (Salvagno et al., 2015).

-
1. Umum
 - Pemendekan ukuran panjang telomer
 - Stres oksidatif
 - Inflamasi
 2. Penyakit kardiovaskular
 - Dislipidemia
 - Hipertensi
 3. Keganasan
 - Status gizi buruk
 - Fragmentasi eritrosit
 4. Diabetes
 - Glikosilasi protein pada permukaan sel
 - Fragmentasi eritrosit
 - Dislipidemia
 5. Penyakit ginjal kronis
 - Penurunan sintesis eritropoietin dan hiporesponsif eritropoietin
 - Status gizi buruk
 - Fragmentasi eritrosit
 6. Penyakit hati
 - Hiporesponsif eritropoietin
 - Status gizi buruk
 - Fragmentasi eritrosit
-

Terdapat fakta menarik terkait peran eritrosit dalam patogenesis beberapa gangguan non-hematologis dimana anisositosis dapat berperan aktif dalam patogenesis tersebut. Baru – baru ini, sebuah studi yang dilakukan Tziakas et al. menunjukkan bahwa ada hubungan yang kuat

dan langsung antara anisositosis (nilai RDW) dengan kandungan kolesterol dalam membran eritrosit. Kandungan kolesterol dalam membran eritrosit secara positif dan independen terkait dengan ketidakstabilan klinis pada pasien dengan gangguan kardiovaskular. Bukti terbaru juga menunjukkan bahwa jumlah total kolesterol bebas yang terkandung dalam inti nekrotik dari plak aterosklerotik lanjut tampaknya jauh lebih besar daripada yang diharapkan dari kematian apoptosis sel inflamasi. Oleh karena itu dapat disimpulkan bahwa kelebihan kolesterol bebas dalam lesi aterosklerotik primer dapat berasal dari sumber seluler lain, dalam hal ini termasuk eritrosit, dan anisositosis dapat secara langsung berpartisipasi dalam pathogenesis gangguan kardiovaskular melalui berbagai mekanisme.

Eritrosit dapat terperangkap di dalam plak aterosklerotik baik yang disebabkan oleh cedera pada *fibrous*, akibat pembentukan trombus atau karena perdarahan plak setelah cedera pembuluh mikro intraplaque. Setelah terperangkap dalam inti plak aterosklerotik, eritrosit kemudian dapat berkontribusi untuk mempercepat aterogenesis. Pertama, akumulasi kolesterol bebas dan mengkristal dalam membran eritrosit, yang dilaporkan lebih tinggi pada subjek dengan peningkatan nilai RDW, mendorong perluasan inti lipid (yaitu 50 mL eritrosit yang mampu menghasilkan $\geq 0,2 \text{ mm}^3$ inti nekrotik) dan ulserasi *fibrous cap*. Besi yang terkandung dalam molekul hemoglobin yang dilepaskan setelah cedera eritrosit dalam plak aterosklerotik juga efektif untuk memicu reaksi benda asing, pembentukan radikal oksigen bebas, cedera jaringan, dan aktivasi

beberapa jalur sitokin pro-inflamasi. Eritrofagositosis yang dimediasi oleh interaksi eritrosit dengan reseptor pada makrofag dan fagosit lainnya juga dapat memperkuat pembentukan *foam cells* dan mendorong pertumbuhan plak aterosklerotik. Netralisasi nitrit oksida oleh hemoglobin sel yang dilepaskan pada cedera eritrosit di dalam inti nekrotik plak aterosklerotik juga dapat berkontribusi untuk menghambat vasodilatasi yang diperantarai oksida nitrat yang bergantung pada endotel (Salvagno et al., 2015).

Mekanisme potensial lain yang mendukung peran patogenetik anisositosis pada gangguan kardiovaskular terkait dengan sifat fisik eritrosit pada pasien dengan anisositosis tingkat tinggi. Patel et al. baru-baru ini menunjukkan bahwa peningkatan RDW secara signifikan dan positif terkait dengan penurunan deformabilitas eritrosit. Oleh karena itu, variasi volume eritrosit yang lebih besar akan meningkatkan viskositas darah dan secara bersamaan mengganggu aliran darah melalui mikrosirkulasi, sehingga memicu atau memperkuat konsekuensi merugikan dari oklusi vaskular yang sudah ada sebelumnya pada gangguan kardiovaskular dan trombotik vena (Salvagno et al., 2015).

Studi terbaru menunjukkan bahwa nilai RDW dipengaruhi oleh faktor demografi, termasuk usia, jenis kelamin, dan ras. Peningkatan bertahap nilai RDW dengan usia telah dilaporkan dalam kontrol yang sehat, sedangkan hubungan antara jenis kelamin dan nilai RDW masih kontroversial. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa perempuan memiliki nilai RDW sedikit lebih tinggi daripada laki-laki, sedangkan yang lain menunjukkan tidak ada perbedaan berbasis gender yang signifikan

dalam nilai RDW. Sebuah studi mengevaluasi terkait perbedaan ras dan menemukan bahwa hubungan antara RDW dan stroke lebih lemah pada orang kulit hitam daripada kulit putih (Song et al., 2019).

Penelitian lain sebelumnya menunjukkan bahwa pasien yang memiliki hipertensi menunjukkan nilai RDW > 13,8% memiliki sensitivitas tinggi (80%) dan spesifisitas (75%) dalam memprediksi *non-dipping pattern hypertension*. Sebuah studi tentang pasien migrain menunjukkan bahwa RDW >13.2% memiliki sensitivitas 69% dan spesifisitas 61% untuk diagnosis migrain. Dalam studi lanjutan dari 153 pasien yang memiliki *chronic cardia insufficiency*, RDW >15.2% memiliki sensitivitas 87% dan spesifisitas 74%. Namun, penelitian yang tersedia mengenai hubungan antara stroke dan RDW memiliki data yang terbatas tentang nilai *cut off* RDW pada prediksi kejadian stroke. Penelitian yang dilakukan oleh Hasan Kara, et al , 2015 menunjukkan nilai RDW optimal dengan *cut off* 14,0 % memiliki sensitivitas 71,5 % dan spesifisitas 67,5% untuk stroke iskemik akut (Kara et al., 2015).

2.4. Hubungan Stroke Iskemik, Fungsi Kognitif dan RDW

Pasien stroke memiliki risiko tinggi untuk mengalami gangguan kognitif. Identifikasi faktor risiko, determinan klinis dan penanda laboratorium untuk gangguan kognitif pasca stroke dapat membantu mendeteksi pasien dengan peningkatan risiko penurunan kognitif, dan mencegah progresifitas atau menunda terjadinya gangguan kognitif pasca stroke. Meskipun proses inflamasi telah terlibat dalam patogenesis stroke,

peran mereka dalam mekanisme patofisiologi kompleks gangguan kognitif pasca stroke tidak sepenuhnya dipahami. Bukti menunjukkan bahwa peningkatan CRP dikaitkan dengan peningkatan risiko stroke dan gangguan kognitif pasca stroke. Studi – studi sebelumnya telah menemukan bahwa RDW memiliki hubungan positif dengan biomarker inflamasi plasma, seperti protein C-reaktif (CRP), laju sedimentasi eritrosit (ESR), dan interleukin (IL)-6. RDW yang lebih tinggi, bahkan dalam kisaran normal, dapat memperburuk keadaan inflamasi pada stroke, yang menyebabkan hasil yang lebih buruk setelah stroke iskemik. Selanjutnya, inflamasi diketahui memicu keadaan trombotik, yang mungkin mendasari peningkatan insiden stroke pada pasien dengan peningkatan kadar RDW awal. Secara keseluruhan, peningkatan RDW berfungsi sebagai penanda peningkatan inflamasi, baik yang diinduksi oleh stroke, yang mengarah ke hasil yang buruk setelah stroke, atau menandai keadaan pro-trombotik, yang mengakibatkan peningkatan insiden stroke iskemik(Song et al., 2019).

Berbagai faktor – faktor risiko terjadinya stroke telah diidentifikasi terkait dengan suatu gangguan atau ketidakseimbangan biologis pada manusia yang menyebabkan peningkatan nilai RDW, seperti hipertensi, diabetes, penyakit jantung, dislipidemia, dan lain – lain. Proses inflamasi kronis dan stres oksidatif merupakan proses yang diduga berperan pada kondisi tersebut. Di sisi lain, suatu kondisi anisositosis atau peningkatan nilai RDW dapat berperan aktif dalam proses aterosklerosis, yang kita

ketahui merupakan suatu proses yang penting dalam terjadinya stroke khususnya stroke iskemik.

Secara lebih rinci, sebagian besar mekanisme hubungan antara RDW dan gangguan fungsi kognitif pasca stroke masih belum jelas, beberapa kemungkinan penjelasan harus dipertimbangkan. Pertama, stres oksidatif dan inflamasi sangat terkait dengan penurunan umur eritrosit dan menghambat eritropoiesis sehingga meningkatkan nilai RDW. Selain itu, stres oksidatif dapat berkontribusi pada kerusakan membran eritrosit, peningkatan kerapuhan eritrosit, dan penurunan tingkat pematangan eritroid dan umur eritroid.

Inflamasi dan stres oksidatif yang terjadi pada stroke iskemik dapat mengganggu eritropoiesis, yang dapat menghambat pematangan sel darah merah, mengakibatkan anisositosis, dan menyebabkan nilai RDW yang lebih tinggi pada pasien. Pasien dengan nilai RDW yang lebih tinggi mungkin mengalami penurunan saturasi oksigen darah dan cadangan fisiologis yang buruk untuk melindungi sel terhadap stres hipoksia, jaringan serebral iskemik dapat menjadi nekrosis tanpa suplai oksigen yang memadai. Selain itu, pasien dengan nilai RDW yang lebih tinggi mungkin memiliki fungsi koagulasi abnormal dan risiko tromboemboli yang lebih tinggi, yang dapat menyebabkan kemungkinan stroke berulang yang lebih besar, dan kerusakan otak yang lebih parah, dan akhirnya menghasilkan hasil yang lebih buruk, termasuk gangguan fungsi kognitif (Wang et al., 2020).

Pada literatur lain disebutkan bahwa mekanisme yang mendasari hubungan RDW dengan demensia tidak sepenuhnya dipahami dan hanya dapat berspekulasi. Pertama, RDW yang tinggi dapat menyebabkan hipoksia karena penurunan deformabilitas sel darah merah. Kekurangan transportasi oksigen dapat memicu perubahan aliran darah otak, hipoperfusi, dan hipometabolisme glukosa. Kondisi ini berkaitan erat dengan lesi serebrovaskular, percepatan deposisi protein amiloid, dan gangguan sawar darah otak. Kedua, sebagai biomarker inflamasi, RDW diketahui berkorelasi dengan neuroinflamasi dan stres oksidatif, jalur yang memainkan peran penting dalam patogenesis demensia dan Alzheimer Disease (AD). Inflamasi sistemik berkontribusi terhadap hipertensi, diabetes, penyakit kardiovaskular, dan stroke, yang dianggap sebagai faktor risiko demensia dan AD. Ketiga, peningkatan RDW cenderung terkait erat dengan anemia defisiensi besi, yang dapat memfasilitasi penurunan kognitif melalui pengaruh sintesis neurotransmitter dan metabolisme katekolamin(Jiang et al., 2021) .

Terdapat beberapa penelitian terkait RDW dan beberapa komplikasi pasca stroke. Salah satu penelitian yang dilakukan oleh Yaqiang Li et al. (2022) yang melakukan investigasi terhadap hubungan antara RDW dan *post-stroke depression* (PSD) menunjukkan hasil yang signifikan antara nilai RDW yang tinggi dalam 24 jam setelah masuk RS dengan kejadian PSD pada 3 bulan setelah stroke. RDW yang diukur dalam 24 jam setelah masuk dapat digunakan sebagai biomarker diagnostik potensial untuk prediksi PSD (Li et al., 2022). Selain itu,

penelitian yang membandingkan nilai RDW pada pasien non-PSD dan pasien PSD juga menunjukkan hasil peningkatan nilai RDW pada kelompok pasien PSD yang berkorelasi positif dengan konsentrasi serum IL-6 (Dai et al., 2021).

Sebuah studi observasional prospektif yang dilakukan oleh Meidy Peng et al. (2022) yang meneliti mengenai hubungan antara RDW pada saat masuk RS dengan kejadian *post-stroke fatigue* (PSF) pada tahap akut stroke iskemik menunjukkan hasil nilai RDW yang kemungkinan dapat dijadikan biomarker baru PSF pada tahap akut stroke, yang bermanfaat bagi ahli saraf (Peng et al., 2022).

Dalam sebuah penelitian yang melibatkan 2.556 orang dengan usia > 65 tahun, dilakukan pemeriksaan RDW secara teratur. Mereka menjalani penilaian kognitif oleh ahli saraf profesional, termasuk arah, atensi, memori, bahasa, dan pengujian persepsi. Sebanyak 525 (20,5%) orang didiagnosis menderita demensia pada akhir siklus penelitian. Para peneliti menemukan bahwa untuk setiap penambahan nilai RDW, risiko demensia meningkat sekitar 6%. Mekanisme yang mendasari abnormalitas RDW pada demensia masih belum jelas. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh peningkatan heterogenitas volume sel darah merah, yang memicu hipoperfusi serebrovaskular, yang menyebabkan stres oksidatif, inflamasi, dan proses neurodegenerasi (Wang et al., 2021).

2.5. Instrument Penilaian Fungsi Kognitif

Idealnya *assessment* kognitif itu komprehensif, memuat semua domain, yaitu performa intelektual sebelumnya, mood, motivasi, atensi, orientasi, memori, bahasa, visuospasial/kemampuan konstruksional, kalkulasi, berpikiran abstrak dan insight. Namun demikian, pemilihan skala *assessment* harus disesuaikan dengan waktu dan fasilitas kesehatan yang ada. Evaluasi kognitif dini setelah stroke diinginkan untuk menentukan adanya defisit mengingat bahwa rehabilitasi dini dan tepat dapat meningkatkan kemungkinan pasien untuk kembali bekerja dan meningkatkan kualitas hidup mereka. Namun, evaluasi kognitif bukan bagian dari penilaian rutin dalam penilaian stroke akut dan item penilaian fungsi kognitif yang paling sering digunakan kurang dapat mewakili pada stroke akut (Suda et al., 2020).

Suatu penelitian yang dilakukan oleh Suda et al., (2020) yang membandingkan penggunaan Mini Mental Stase Examination (MMSE) dan Montreal Cognitive Assessment (MOCA) pada tahap akut stroke didapatkan bahwa MMSE dan MoCA dapat diterapkan pada 70% dari semua pasien yang dirawat dan dilakukan pemeriksaan fungsi kognitif dalam waktu 5 hari setelah onset stroke. Kelayakan penyelesaian tes dalam penelitian tersebut lebih rendah dibandingkan dengan laporan sebelumnya (sekitar 80%). Gangguan kognitif terjadi pada 87,6% (*cut-off* MoCA <26) pasien dalam 3 hari (median) dari onset stroke. Dalam penelitian ini, ditetapkan *cut-off* kurang dari 24 pada MMSE atau MoCA kurang dari 26 untuk diagnosis gangguan kognitif, yang pada dasarnya

digunakan untuk mendeteksi gangguan kognitif kronis seperti penyakit Alzheimer di klinik memori. Nilai batas yang pasti belum diidentifikasi pada pasien dengan stroke iskemik akut. Namun, beberapa penelitian telah menggunakan nilai batas yang sama pada pasien dengan stroke akut atau subakut (Suda et al., 2020). Hal ini sesuai dengan yang dipaparkan oleh Li et al., (2020) yang menggunakan The Changsha version of the MoCA (MoCA-CS) dengan cut off point 26/27 (sensitivitas 96,1% , spesifisitas 75,6%) untuk mendeteksi gangguan fungsi kognitif pada pasien stroke iskemik akut.

Awal tahun 2000, mulai dikembangkan *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA). MoCA tes pertama kali dikembangkan di institusi klinik Quebec Kanada, tahun 2000 oleh Nasreddine Ziad S, MD, dibimbing oleh guru besar dari UCLA, Jeffrey Cummings. MoCA dibuat berdasarkan gangguan domain yang sering dijumpai pada *mild cognitive impairment* (MCI). Pemeriksaan MOCA mencakup domain kognitif multiple, terdiri dari memori, bahasa, fungsi eksekutif, visuospasial, kalkulasi, abstraksi, atensi, konsentrasi dan orientasi. Tes ini lebih sensitif dalam mendeteksi Mild Cognitive Impairment (MCI) dan demensia Alzheimer ringan dibanding MMSE. MoCA juga lebih sensitif untuk mendeteksi gangguan kognisi ringan pasca stroke karena memiliki subtes fungsi eksekutif dan visuospasial. Walaupun MMSE merupakan assessment kognisi yang paling banyak dipakai sampai saat ini tetapi MMSE memiliki kelemahan yaitu tidak terdapatnya subtes fungsi eksekutif , sehingga pemeriksaan ini kurang sensitif untuk mendeteksi gangguan kognisi ringan pasca stroke,

dimana fungsi eksekutif merupakan domain kognitif yang paling sering terdampak (Anam and Yustiani Dikot, 2020) .

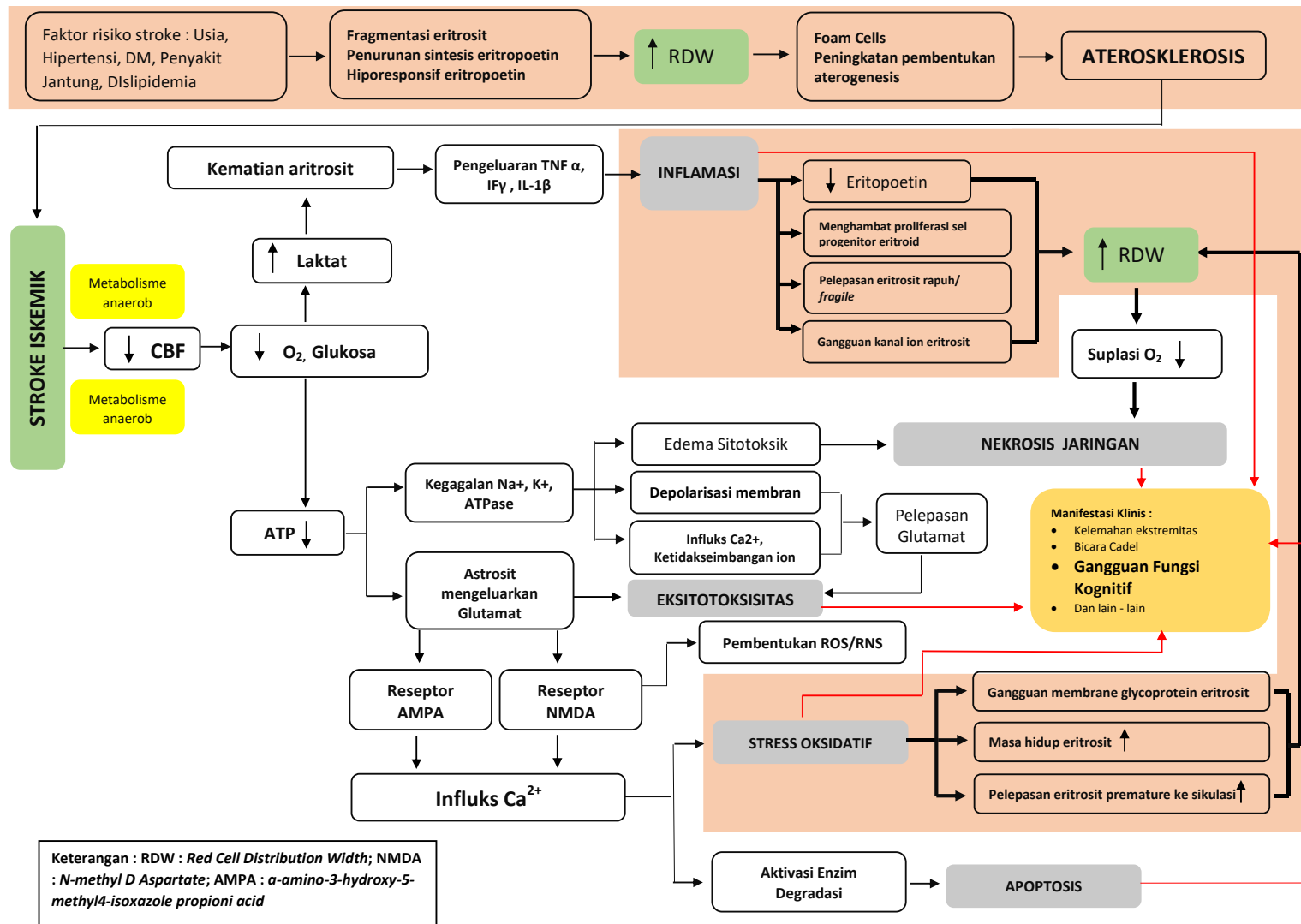
Pasien dengan stroke ringan memiliki kesulitan motorik minimal dan kesulitan mengelola tugas dasar sehari-hari, tetapi berjuang dengan aktivitas yang lebih kompleks yang melibatkan pekerjaan, waktu luang, dan tanggung jawab keluarga. Namun, pasien ini sering dipulangkan tanpa penilaian yang tepat, dengan sedikit atau tanpa tindak lanjut, karena mereka tampak berfungsi dengan baik. Dengan demikian, MoCA dapat sangat berguna pada pasien dengan stroke ringan yang defisit kognitifnya mungkin tidak terdeteksi dengan MMSE pada stroke akut (Suda et al., 2020).

MoCa terdiri dari 30 poin yang akan di ujikan dengan menilai beberapa domain kognitif, yaitu (Panentu et al., 2013):

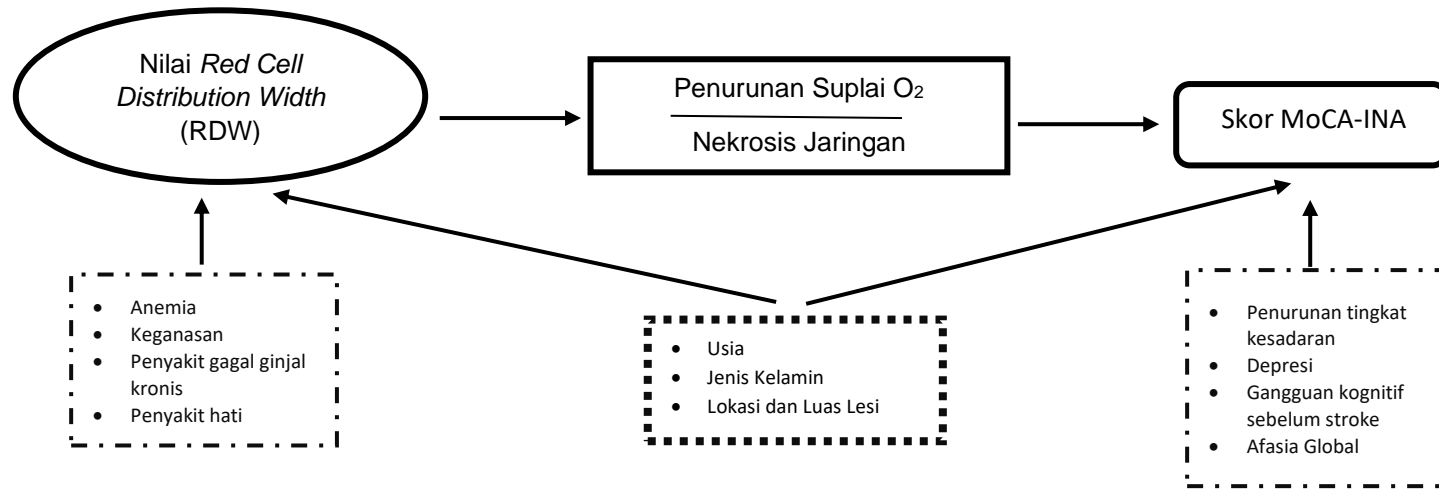
- a. Fungsi eksekutif: dinilai dengan *trail-making B* (1 poin), *phonemic fluency test* (1 poin), dan *two item verbal abstraction* (1 poin).
- b. Visuospasial: dinilai dengan *clock drawing test* (3 poin) dan menggambar kubus 3 dimensi (1 poin)
- c. Bahasa: menyebutkan 3 nama binatang (singa, unta, badak; 3 poin), mengulang 2 kalimat (2 poin), kelancaran berbahasa (1 poin)
- d. Delayed recall: menyebutkan 5 kata (5 poin), menyebutkan kembali setelah 5 menit (5 poin)
- e. Atensi: menilai kewaspadaan (1 poin), mengurangi berurutan (3 poin), *digit forward and backward* (masing-masing 1 poin)
- f. Abstraksi: menilai kesamaan suatu benda (2 poin)

- g. Orientasi: menilai menyebutkan tanggal, bulan, tahun, hari, tempat dan kota (masing-masing 1 poin).

2.6. Kerangka Teori



2.7. Kerangka Konsep



Keterangan :

