

TESIS

HUBUNGAN RED BLOOD CELL DISTRIBUTION WIDTH (RDW), MEAN PLATELET VOLUME (MPV) DAN PLATELET DISTRIBUTION WIDTH (PDW) DENGAN MORTALITAS PERDARAHAN INTRASEREBRI

Correlation Between Red Blood Cell Distribution Width (RDW), Mean Platelet Volume (MPV) and Platelet Distribution Width (PDW) with Intracranial Hemorrhage Mortality



ANITA AMIR

C155182007

DEPARTEMEN NEUROLOGI FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

HUBUNGAN *RED BLOOD CELL DISTRIBUTION WIDTH* (RDW), *MEAN PLATELET VOLUME* (MPV) DAN *PLATELET DISTRIBUTION WIDTH* (PDW) DENGAN MORTALITAS PERDARAHAN INTRASEREBRI

KARYA AKHIR

Sebagai syarat untuk mencapai Gelar Spesialis Neurologi

Disusun dan diajukan

ANITA AMIR

Kepada:

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

LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR

**HUBUNGAN RED BLOOD CELL DISTRIBUTION WIDTH (RDW), MEAN
PLATELET VOLUME (MPV) DAN PLATELET DISTRIBUTION WIDTH
(PDW) DENGAN MORTALITAS PERDARAHAN INTRASEREBRI**

Disusun dan diajukan oleh

ANITA AMIR

C155182007

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 **31 JANUARI 2023**
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

Dr. dr. Nadra Maficar, Sp.S(K)
NIP 19621231 198903 2 048

Ketua Program Studi Neurologi
FK Universitas Hasanuddin

dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K), DFM
NIP 19620921 198811 1 001

Pembimbing Pendamping,

Dr. dr. Andi Kumla Bintang, Sp.S(K), MARS
NIP 19640502 199103 2 001

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin

Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK
NIP 19680530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Anita Amir

No. Mahasiswa : C155182007

Program Studi : Neurologi

Jenjang : Program Pendidikan Dokter Spesialis-1

Menyatakan dengan ini bahwa tesis dengan judul Hubungan *Red Blood Cell Distribution Width (RDW)*, *Mean Platelet Volume (MPV)* dan *Platelet Distribution Width (PDW)* dengan Mortalitas Perdarahan Intraserebri 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, 31 Januari 2023

Yang menyatakan



Anita Amir

KATA PENGANTAR

Assalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuhu. Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah Subhanahu Wa Ta'ala atas limpahan rahmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul **HUBUNGAN RED BLOOD CELL DISTRIBUTION WIDTH (RDW), MEAN PLATELET VOLUME (MPV) DAN PLATELET DISTRIBUTION WIDTH (PDW) DENGAN MORTALITAS PERDARAHAN INTRASEREBRI**. 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, Suwaedi, S.E., kedua orang tua saya, Bapak Amir Tang dan Ibu St. Hawang, mertua saya, Bapak Pawennari (Alm) dan Ibu Nurdiah, serta anak-anak saya, Muh. Miftahul Rayyan S., Muh. Quthbie Muhadzdzib S., dan Muh. Ahsan Mutawakkil S., 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, dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K), DFM sebagai Ketua Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin periode 2019–2023, serta Dr. dr. Nadra Maricar, Sp.S(K) sebagai 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. dr. Nadra Maricar, Sp.S(K), sebagai Ketua Komisi Penasihat / Pembimbing Utama, Dr. dr. Andi Kurnia Bintang, Sp.S(K), MARS, sebagai Anggota Penasihat / Sekretaris Pembimbing, dr. Nirwana Fitriani Walenna, Ph.D, sebagai Anggota Komisi Penasihat / Pembimbing Metode Penelitian dan Statistik, dr. Muhammad Yunus Amran, Ph.D, Sp.S(K), FINR, FIPM, FINA sebagai Anggota Tim Penilai, serta dr. Muhammad Iqbal Basri, M.Kes, Sp.S(K) sebagai Anggota Tim Penilai,

yang telah memberikan waktu dan bimbingan sejak proposal hingga seminar hasil penelitian.

Terima kasih yang sebesar-besarnya penulis haturkan kepada semua supervisor Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin: Prof. Dr. dr. Amiruddin Aliah, MM, Sp.S(K); Dr. dr. Susi Aulina, Sp.S(K); dr. Louis Kwandow, Sp.S(K); dr. Abdul Muis, Sp.S(K); Dr. dr. Hasmawaty Basir, Sp.S(K); Dr. dr. 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 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; 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. Teuku Rahmat Irdiansyah, dr. Kasmawati Amin, dr. Fidya Putri, dr. Eva Lusy Anggreni, dr. Ita Purwanti, dr. Helena, 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 Majenne; 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 Allah Subhanahu wa Ta'ala selalu menyertai setiap langkah pengabdian kita.

Makassar, 31 Januari 2023

A handwritten signature in black ink, consisting of several loops and a final horizontal stroke, positioned above the name Anita Amir.

Anita Amir

ABSTRAK

ANITA. *Hubungan Red Blood Cell Distribution Width (RDW), Mean Platelet Volume (MPV) dan Platelet Distribution Width (PDW) dengan Mortalitas Perdarahan Intracerebrali* (dibimbing Nadra Maricar, Andi Kurnia Bintang, Muhammad Yunus Amran, Muhammad Iqbal Basri dan Nirwana Fitriani Walenna).

Pendahuluan: Perdarahan intracerebrali (PIS) merupakan salah satu jenis patologi stroke dengan angka mortalitas-30 hari mencapai 35%. Sebagai subtipe stroke dengan angka mortalitas tinggi, diperlukan sistem prediksi prognosis yang lebih kuat. Peningkatan RDW, MPV dan PDW dikaitkan dengan risiko kematian terkait penyakit serebrovaskular. Di Indonesia, penelitian simultan mengenai hubungan RDW, MPV dan PDW dengan mortalitas perdarahan intracerebrali belum dilakukan.

Tujuan: Mengetahui hubungan RDW, MPV dan PDW dengan mortalitas perdarahan intracerebrali.

Metode: Penelitian ini menggunakan desain retrospective longitudinal study di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar. Data yang diambil berasal dari rekam medis pasien rawat inap bangsal saraf yang mengalami perdarahan intracerebrali pada tahun 2020-2021. Hasil pemeriksaan RDW, MPV dan PDW diperoleh dari data pemeriksaan darah rutin saat pasien pertama masuk rumah sakit. Penilaian mortalitas dilakukan pada onset ke-21 hari.

Hasil: Terdapat hubungan signifikan antara RDW dengan mortalitas 21 hari perdarahan intracerebrali [$p = 0,003$, OR= 1,860 (95% CI 1,239 – 2,794)]. Tidak terdapat hubungan signifikan antara MPV [$p = 0,908$, OR= 1,013 (95% CI 0,808 – 1,271)] dan PDW [$p = 0,470$, OR= 1,063 (95% CI 0,901 – 1,253)] dengan mortalitas perdarahan intracerebrali. Nilai median RDW, MPV dan PDW lebih tinggi pada kelompok meninggal dibanding kelompok hidup. Nilai median RDW menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p=0,002$) pada kedua kelompok.

Kesimpulan: Terdapat hubungan antara RDW dengan mortalitas 21 hari perdarahan intracerebrali, kenaikan median RDW meningkatkan mortalitas sebanyak 1,860 kali. RDW merupakan faktor risiko mortalitas perdarahan intracerebrali. Tidak terdapat hubungan antara MPV dan PDW dengan mortalitas perdarahan intracerebrali. Diperlukan penelitian lebih lanjut dengan pemeriksaan RDW, MPV dan PDW secara serial.

Kata kunci: Perdarahan intracerebrali, RDW, MPV, PDW, Mortalitas.

ABSTRACT

ANITA. *Correlation between Red Blood Cell Distribution Width (RDW), Mean Platelet Volume (MPV) and Platelet Distribution Width (PDW) with Intracerebral Hemorrhage Mortality* (supervised by Nadra Maricar, Andi Kurnia Bintang, Muhammad Yunus Amran, Muhammad Iqbal Basri and Nirwana Fitriani Walenna).

Introduction: *Intracerebral hemorrhage (ICH) is a type of stroke pathology with a 30-day mortality rate of up to 35%. As a stroke subtype with a high mortality rate, a stronger prognostic prediction system is needed. Increased RDW, MPV and PDW are associated with the risk of death related to cerebrovascular disease. In Indonesia, simultaneous studies regarding the relationship of RDW, MPV and PDW with intracerebral hemorrhage mortality have not been carried out.*

Objective: *To determine the correlation between RDW, MPV and PDW with intracerebral hemorrhage mortality.*

Methods: *This research used a retrospective longitudinal study that took place in RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar. The data were deducted from medical records of patients at ward who diagnosed with intracerebral hemorrhage in 2020-2021. The RDW, MPV and PDW were measured from routine blood examination when the patient was admitted to the hospital. Mortality assessment was performed at the 21st day of onset.*

Results: *There was a significant correlation between RDW and 21-day mortality of intracerebral hemorrhage [$p = 0.003$, OR = 1.860 (95% CI 1.239 – 2.794)]. There was no significant relationship between MPV [$p = 0.908$, OR= 1.013 (95% CI 0.808 – 1.271)] and PDW [$p = 0.470$, OR= 1.063 (95% CI 0.901 – 1.253)] with intracerebral hemorrhage mortality. The median values of RDW, MPV and PDW were higher in the dead group than in the survive group. The median RDW value showed a significant difference ($p=0.002$) in both of groups.*

Conclusion: *There is a comparison between RDW and 21-day mortality of intracerebral hemorrhage, an increase in the median RDW increases mortality by 1,860 times. RDW is a risk factor for intracerebral hemorrhage mortality. Meanwhile, there is no correlation between MPV and PDW with intracerebral hemorrhage mortality. Further research is needed with serial RDW, MPV and PDW examinations.*

Keywords: *Intracerebral hemorrhage, RDW, MPV, PDW, Mortality.*

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGAJUAN	ii
LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR TABEL	xixxiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	5
1.3. Hipotesis Penelitian	6
1.4. Tujuan Penelitian	6
1.4.1. Tujuan Umum	6
1.4.2. Tujuan Khusus	6
1.5. Manfaat Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	8
2. 1. Perdarahan Intraserebri	8
2.1.1. Pendahuluan	8
2.1.2. Biomolekular Perdarahan intraserebri	8
2.2. Hematopoiesis	16
2.3. Hemostasis	18
2.4 Red Blood Cell Differentiation Width (RDW)	19
2.4.1. Hubungan RDW dengan perdarahan intraserebri	20
2.5. Mean Platelet Volume (MPV) dan Platelet Distribution Width (PDW)	21
2.5.1 Hubungan MPV dan PDW dengan Perdarahan intraserebri	22
2.6. Faktor yang Mempengaruhi Mortalitas Perdarahan intraserebri	24
2.7. Evolusi Perdarahan intraserebri	27
2.6. Kerangka Teori	29
2.7. Kerangka Konsep	30

BAB III METODOLOGI PENELITIAN	31
3.1 Jenis Penelitian	31
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian	31
3.3 Populasi Penelitian.....	31
3.4 Sampel Penelitian	31
3.5 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	31
3.6 Cara Kerja	32
3.7 Variabel Penelitian.....	32
3.8 Definisi Operasional	32
3.9 Alur Penelitian	34
3.10 Analisis Data dan Uji Statistik	35
3.11 Izin Penelitian dan Kelayakan Etik.....	35
BAB IV HASIL PENELITIAN	36
4.1. Karakteristik Subjek Penelitian	36
4.2. Perbedaan RDW, MPV dan PDW dengan Mortalitas Pasien Perdarahan Intraserebri	39
4.3. Hubungan RDW, MPV dan PDW dengan Mortalitas Pasien Perdarahan Intraserebri	41
BAB V PEMBAHASAN	44
5.1. Karakteristik Subjek Penelitian	44
5.2. Hubungan RDW, MPV dan PDW dengan mortalitas pasien perdarahan intraserebri.....	47
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	52
6.1. Kesimpulan.....	52
6.2. Saran	52
DAFTAR PUSTAKA.....	53
Lampiran 1. Rekomendasi Persetujuan Etik	58
Lampiran 2. Raw Data Penelitian	59
Lampiran 3. Hasil Analisis Data Statistik	63

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Cedera primer dan sekunder pada perdarahan intraserebri....	9
Gambar 2. Mekanisme toksisitas sel darah merah.....	10
Gambar 3. Mekanisme neuroinflamsi setelah perdarahan intraserebri.....	13
Gambar 4. Mekanisme stress oksidatif setelah perdarahan intraserebri...	14
Gambar 5. Mekanisme neurotoksisitas trombin.....	16
Gambar 6. Hematopoeisis.....	17
Gambar 7. Perbedaan RDW pada volume perdarahan di kedua kelompok	38
Gambar 8. Perbedaan RDW pada perdarahan intraventrikular di kedua kelompok.....	39
Gambar 9. Perbedaan RDW, MPV dan PDW pada kedua kelompok.....	41

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Karakteristik Dasar Subjek penelitian.....	36
Tabel 2. Perbedaan RDW pada Volume Perdarahan di Kedua Kelompok...	38
Tabel 3. Perbedaan RDW pada Perdarahan Intraventrikular di Kedua Kelompok.....	39
Tabel 4. Perbedaan RDW pada Kedua Kelompok.....	40
Tabel 5. Perbedaan MPV pada Kedua Kelompok.....	40
Tabel 6. Perbedaan PDW pada Kedua Kelompok.....	40
Tabel 7. Analisis Bivariat Regresi Logistik RDW dengan Mortalitas Perdarahan Intraserebri.....	42
Tabel 8. Analisis Bivariat Regresi Logistik MPV dengan Mortalitas Perdarahan Intraserebri.....	42
Tabel 9. Analisis Bivariat Regresi Logistik PDW dengan Mortalitas Perdarahan Intraserebri.....	42
Tabel 10. Analisis Multivariat Regresi Logistik RDW, MPV dan PDW dengan Mortalitas Perdarahan Intraserebri.....	43

DAFTAR SINGKATAN

A	: Astrosit
Arg-1	: <i>Arginase-1</i>
ATP	: <i>Adenosin tripospat</i>
AVM	: <i>Arteriovenous Malformation</i>
BBB	: <i>Blood Brain Barrier</i>
CAA	: <i>Cerebral Angiopathy Amiloid</i>
CFU-E	: <i>Colony Forming Unit Erythroid</i>
CI	: <i>Confidence Interval</i>
CKD	: <i>Chronic Kidney Disease</i>
CO	: <i>Carbonmonoksida</i>
CRP	: <i>C-Reactive Protein</i>
CSF	: <i>Cerebrospinal Fluid</i>
CV	: <i>Coefficient Variation</i>
DAMP	: <i>Damage-associated molecular patterns</i>
DC	: Dendritic cells
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
EDTA	: <i>Ethylenediaminetetraacetic Acid</i>
EPO	: <i>Erythropoietin</i>
fL	: Femtoliter
H ₂ O	: Heme oksigenase
Hb	: Hemoglobin
Hp	: Haptoglobin
Hb-Hp	: Hemoglobin-haptoglobin
HMGB1	: <i>High Mobility Group Box 1</i>
HSC	: <i>Hematopoietic stem cell</i>
Hx	: Hemopexin
IFN – γ	: Interferon - γ
IL-1 β	: Interleukin - 1 β
IL-6	: Interleukin – 6
M	: Mkroglia
MCV	: <i>Mean Corpuscular Volume</i>
MMP-9	: <i>Matrix Metalloproteinase-9</i>
MPTP	: <i>Mitochondrial Permeability Transition Pore</i>

MPV : *Mean Platelet Volume*
MRC : *Mitochondrial Respiratory Chain*
MyD88 : *Myeloid Differentiation Primary Response Protein*
NK : *Natural Killer Cell*
NF κ B : *Nuclear Factor- κ B*
NMDAR : *Anti-N-methyl-D-aspartate receptor*
NO : *Nitrit Oxide*
OR : *Odds Ratio*
PDW : *Platelet Distribution Width*
PIS : *Perdarahan Intracerebri*
PIV : *Perdarahan Intraventricel*
PPAR γ : *Peroksisom Proliferator-activated receptor-gamma*
PSA : *Perdarahan Subarakhnoid*
RBC : *Red Blood Cell*
RDW : *Red Blood Cell Distribution Width*
ROS : *Reactive Oxygen Species*
SD : *Standard Deviation*
SDM : *Sel Darah Merah*
SSP : *Susunan Saraf Pusat*
TRIF : *TIR-domain-containing adapter-inducing interferon- β*
TIK : *Tekanan Intrakranial*
TLR : *Toll Like Receptor*
TNF : *Tumor Necrosis Factor*
WHO : *World Health Organization*

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Secara klasik, stroke didefinisikan sebagai defisit neurologis yang dikaitkan dengan cedera fokal akut sistem saraf pusat (SSP) oleh penyebab vaskular, termasuk infark serebri, perdarahan intraserebri (PIS), dan perdarahan subarachnoid (PSA) (Sacco *et al.*, 2013). Stroke merupakan penyebab utama mortalitas dan kecacatan kedua di seluruh dunia dengan lebih dari 13 juta kasus baru setiap tahunnya (Lindsay *et al.*, 2019). Di Indonesia, angka kejadian stroke meningkat dari 7 per 1000 penduduk pada tahun 2013 menjadi 10,9 per 1000 penduduk pada tahun 2018. Provinsi Sulawesi Selatan berada di urutan ke-17 dengan prevalensi stroke sekitar 10,6% dan tertinggi pada kelompok umur ≥ 75 tahun (48,2%) (Risksdas, 2018)

Perdarahan intraserebri (PIS) merupakan salah satu jenis patologi stroke akibat pecahnya pembuluh darah intraserebral. Kondisi tersebut menimbulkan gejala neurologis yang terjadi secara tiba-tiba dan diikuti gejala akibat efek desak ruang atau peningkatan tekanan intrakranial (TIK). Insidens penyakit ini sekitar 4,1 juta orang per tahun di seluruh dunia. Lebih dari setengah mortalitas akibat stroke, sekitar 51% disebabkan oleh PIS. Angka mortalitas 30 hari pasien dengan PIS dilaporkan mencapai 35% (dibandingkan 15,2% pada stroke iskemik) (Hidayat *et al.*, 2022)

Pada PIS, akumulasi darah yang cepat dalam parenkim otak menyebabkan gangguan struktur dan peningkatan tekanan lokal. Tergantung pada ekspansi hematoma, kerusakan primer terjadi dalam beberapa menit sampai jam dari awal mula terjadinya perdarahan. Hematoma yang dihasilkan dalam parenkim kemudian memicu serangkaian proses yang menyebabkan terjadinya cedera sekunder dan defisit neurologis yang parah, seperti toksisitas hematoma, stres oksidatif, dan inflamasi (Aronowski and Zhao, 2011).

Temuan pada CT scan dan MRI dapat membantu menentukan usia hematoma. Selama 48 jam pertama, hematoma yang luas memperlihatkan cairan darah, menunjukkan bahwa hematoma berupa cairan dan belum membeku. Setelah 72 jam pertama atau lebih, edema menghasilkan daerah hipodens di sekitar lesi dan efek massa yang cukup besar. Dari 3 hingga 20 hari setelah perdarahan, area

padat menjadi lebih kecil, dimulai dari perifer. Daerah perbatasan menjadi irregular dan terjadi pengurangan efek edema dan massa selama periode ini (Caplan and Kase, 2016). Fagositosis diperlukan untuk menghilangkan hematoma setelah perdarahan intraserebri. Namun, pelepasan mediator proinflamasi dan radikal bebas selama aktivasi fagosit bersifat toksik bagi jaringan sekitar, yang mengarah ke cedera otak sekunder. Promosi fagositosis secara tepat waktu dan efisien dapat membatasi efek toksik dari produk darah pada jaringan sekitarnya dan mungkin penting dalam pemulihan setelah stroke. Penelitian *Zhao et al.*, (2007) mengemukakan bahwa resolusi hematoma sepenuhnya terjadi dalam waktu sekitar 21 hari (*Zhao et al.*, 2007).

Sebagai subtype stroke dengan angka mortalitas tinggi, perdarahan intraserebri telah dipelajari secara intensif untuk menemukan sistem prediksi prognosis yang lebih kuat. *Red blood cell distribution width* (RDW) beberapa tahun terakhir mendapatkan perhatian yang cukup besar karena kemampuan prognostiknya pada beberapa penyakit dengan mortalitas yang tinggi (*Cui et al.*, 2020). RDW adalah parameter hematologi yang menggambarkan heterogenitas volume eritrosit yang bersirkulasi (anisositosis) dan terutama digunakan untuk diagnosis banding anemia. Studi terbaru menunjukkan bahwa peningkatan RDW terlihat pada berbagai penyakit, termasuk penyakit kardiovaskular, trombosis, dan stroke (*Song et al.*, 2019). Peningkatan RDW disebabkan oleh kondisi yang mengubah bentuk sel darah merah, yaitu yang menyebabkan produksi tidak efektif atau peningkatan penghancuran sel darah merah (*Titcomb*, 2017).

Terdapat beberapa faktor yang berpotensi menghubungkan RDW dengan risiko stroke. Aktivasi sistem renin-angiotensin menyebabkan peningkatan eritropoiesis dan peningkatan RDW dimana aktivasi sistem renin-angiotensin ini meningkatkan risiko stroke iskemik dan perdarahan intraserebri, misalnya dengan meningkatkan tekanan darah (*Söderholm et al.*, 2015). Selain itu, inflamasi memiliki dampak besar pada perkembangan stroke, dan RDW diketahui terkait erat dengan respons inflamasi (*Song et al.*, 2019). Inflamasi sistemik terkait dengan RDW dan penyakit kardiovaskular karena mengganggu pematangan sel darah merah sehingga menyebabkan peningkatan RDW (*Söderholm et al.*, 2015). Sementara stres oksidatif yang tinggi akan memperpanjang kelangsungan hidup sel darah merah dan menyebabkan pelepasan dini sel darah merah besar ke dalam sirkulasi perifer, sehingga meningkatkan RDW (*Mohindra et al.*, 2020).

Peningkatan kadar RDW berkorelasi dengan adanya dan risiko kematian terkait penyakit serebrovaskular. Laju progresi aterosklerosis karotis lebih besar dan risiko stroke dan kematian akibat stroke semakin tinggi seiring dengan peningkatan kadarnya RDW. Peningkatan risiko ini dikaitkan dengan semua jenis stroke kecuali perdarahan subarakhnoid (Titcomb, 2017). Reaksi inflamasi memiliki peran penting karena tingkat RDW yang berbeda mencerminkan tingkat keparahan pada pasien perdarahan intraserebri selama perkembangannya. Altintas et al. (2017) menegaskan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara nilai RDW awal yang tinggi dengan pertumbuhan hematoma dan luaran klinis yang buruk pada pasien perdarahan intraserebri (Altintas et al., 2017). Sementara Paramita, et al., menyimpulkan dalam penelitiannya bahwa tidak ada perbedaan berarti nilai RDW-VC pada luaran klinis pasien stroke iskemik dibandingkan pada pasien perdarahan intraserebri (Paramita et al., 2018). Penelitian lain yang dilakukan oleh Shaafi et al. (2022) mengatakan bahwa RDW yang tinggi berhubungan dengan derajat klinis yang lebih berat tetap tidak dapat dijadikan prediktor prognosis 3 bulan pada pasien stroke perdarahan (Shaafi et al., 2022). Berbeda dengan hasil penelitian yang diperoleh oleh Lorente et al. (2020) bahwa RDW yang tinggi pada minggu pertama dari onset merupakan biomarker prognosis 30 hari pasien perdarahan intraserebri (Lorente et al., 2020).

Trombosit adalah partikel darah dinamis yang fungsi utamanya, bersama dengan faktor koagulasi, adalah hemostasis, atau pencegahan perdarahan (Budak, Polat and Huysal, 2016). Trombosit dapat diaktifkan oleh pecahnya trombosit, inflamasi, dan kondisi lainnya. Trombosit yang teraktivasi memulai pembentukan plak dan memicu jalur koagulasi (Zarmehri et al., 2020). Selain peran penting mereka dalam hemostasis dan trombosis, bukti menunjukkan bahwa trombosit berkontribusi pada proses inflamasi, pertahanan host mikroba, penyembuhan luka, angiogenesis, dan remodeling (Budak, Polat and Huysal, 2016). Ketika teraktivasi, trombosit mengalami perubahan bentuk, meningkatkan luas permukaannya dan molekul bioaktif yang tersimpan di dalam molekul alfa dan granula padatnya dengan cepat disekresikan (Budak, Polat and Huysal, 2016). Disfungsi trombosit dan akibatnya dalam hal ini hiperkoagulasi ditemukan pada pasien dengan stroke iskemik dan hemoragik (Sadeghi et al., 2020).

Para peneliti mempertimbangkan indeks platelet sebagai biomarker baru dalam diagnosis/prognosis dalam berbagai kondisi akut dan kronis. Peran platelet dalam peradangan dipelajari secara ekstensif dan hasilnya membuktikan

pentingnya trombosit dalam reaksi inflamasi. Indeks platelet yang diperoleh dari pengukuran darah rutin yang mencerminkan fungsi trombosit yang paling penting adalah MPV dan PDW. Dengan demikian MPV dan PDW akan mencerminkan tingkat keparahan peradangan (Khaled *et al.*, 2020).

Pengukuran simultan dari semua indeks trombosit akan memberikan instrumen yang valid dalam mengukur keparahan penyakit. Heterogenitas volume trombosit yang terjadi selama produksi akan meningkatkan *mean platelet volume* (MPV) dan *platelet distribution width* (PDW) secara komparatif, menunjukkan bahwa sumsum tulang memproduksi trombosit dan dengan cepat melepaskannya ke dalam sirkulasi. (Budak *et al.*, 2016). MPV dan PDW adalah dua indikator dari platelet yang masing-masing mencerminkan ukuran dan variabilitas (Kejriwal *et al.*, 2018). Secara umum, diketahui bahwa trombosit yang lebih besar mengandung lebih banyak granula daripada trombosit yang lebih kecil dan memiliki tingkat penanda agregasi trombosit yang lebih tinggi seperti β -*thromboglobulin* dan *thromboxane B2*. Selain itu, trombosit dengan volume yang lebih besar memiliki aktivitas metabolisme dan enzimatis yang lebih tinggi daripada trombosit dengan volume yang lebih rendah (Zarmehri *et al.*, 2020).

MPV menggambarkan volume rata-rata (ukuran) trombosit, yang digunakan sebagai indikator fungsi dan aktivitas trombosit, menunjukkan hiperplasia dan metabolisme megakariositik, produksi trombosit di sumsum tulang, dan usia trombosit yang bersirkulasi (Du *et al.*, 2016). Hubungan MPV dengan stroke mungkin karena aktivitas trombosit yang lebih tinggi, agregasi, dan pergantian pada pasien dengan peningkatan MPV. Telah ditunjukkan bahwa peningkatan MPV terkait dengan trombosit yang lebih aktif secara hemostatik dengan aviditas agregat yang lebih tinggi. Selain itu, peningkatan pergantian trombosit menyebabkan pelepasan trombosit muda, lebih aktif dan lebih besar dari sumsum tulang. Dikatakan bahwa MPV adalah prediktor independen dengan outcome yang buruk pada perdarahan intraserebral (Sadeghi *et al.*, 2020).

Beberapa penelitian sebelumnya telah mengevaluasi peran MPV dalam perdarahan intraserebri, tetapi hubungan antara keduanya masih kontroversial. Penelitian yang dilakukan oleh Du *et al.* (2016) menyatakan bahwa penurunan nilai MPV dapat meningkatkan risiko perdarahan intraserebri, sedangkan peningkatan nilai MPV meningkatkan risiko stroke iskemik. Artinya, pasien dengan penurunan nilai MPV mungkin memiliki risiko perdarahan yang lebih tinggi daripada pasien dengan peningkatan nilai MPV (Du *et al.*, 2016). MPV dapat digunakan untuk

mengevaluasi kemungkinan perdarahan, dan juga dapat menjadi parameter untuk menilai fungsi hematopoietik sumsum tulang (Sunusi et al., 2019). Sama halnya dengan penelitian Arikanoğlu et al. (2012), nilai MPV meningkat pada pasien stroke hemoragik yang mungkin menunjukkan gangguan fungsi trombosit, tetapi tidak ada hubungan signifikan antara peningkatan MPV dengan mortalitas pasien perdarahan intraserebri (Arikanoğlu et al., 2012).

PDW menggambarkan heterogenitas ukuran dari platelet. Heterogenitas ukuran platelet terjadi selama proses produksi dan PDW yang relatif meningkat, mengindikasikan sumsum tulang memproduksi platelet dan melepaskannya ke sirkulasi dengan cepat. Trombositopenia perifer adalah faktor terbesar untuk menginduksi produksi platelet di sumsum tulang. Jumlah PDW dan jumlah platelet perifer berbanding terbalik (Lin et al., 2022). Hipofungsi trombosit dan jumlah trombosit yang rendah dapat mengakibatkan gangguan hemostasis. (Mrochen et al., 2021).

Penelitian Sunusi et al. (2019) mengemukakan bahwa tidak ada perbedaan signifikan dari nilai PDW antara pasien dengan stroke infark dan perdarahan intraserebri (Sunusi et al., 2019). Literatur tentang PDW pada perdarahan intraserebri masih sangat jarang. Penelitian Kejriwal et al. (2018) menyimpulkan bahwa peningkatan PDW sebesar 10% di atas baseline atau lebih dapat menjadi indikator mortalitas pada pasien perdarahan intraserebri (Kejriwal et al., 2018).

Belum adanya penelitian yang menilai RDW, MPV dan PDW secara bersamaan dan dengan kontroversi dari hasil-hasil sebelumnya membuat penulis tertarik melakukan penelitian mengenai hubungan antara RDW, MPV dan PDW dengan mortalitas 21 hari pada pasien perdarahan intraserebri. Pemeriksaan RDW, MPV dan PDW tersedia secara luas, mudah dilakukan dan dengan biaya murah. Oleh karena itu, untuk menilai mortalitas pasien perdarahan intraserebri dapat ditunjukkan dengan jelas melalui penelitian ini, akan sangat berguna untuk membantu para klinis dalam praktek sehari-hari.

1.2. Rumusan Masalah

- 1.2.1** Apakah red blood cell distribution width (RDW), mean platelet volume (MPV) dan platelet distribution width (PDW) memiliki hubungan dengan mortalitas pada pasien perdarahan intraserebri.

1.3. Hipotesis Penelitian

- 1.3.1 Terdapat hubungan antara *red blood cell distribution width* (RDW) dengan mortalitas pada pasien perdarahan intraserebri
- 1.3.2 Terdapat hubungan antara *mean platelet volume* (MPV) dengan mortalitas pada pasien perdarahan intraserebri
- 1.3.3 Terdapat hubungan antara *platelet distribution width* (PDW) dengan mortalitas pada pasien perdarahan intraserebri

1.4. Tujuan Penelitian

1.4.1. Tujuan Umum

Mengetahui hubungan *red blood cell distribution width* (RDW), *mean platelet volume* (MPV) dan *platelet distribution width* (PDW) dengan mortalitas pasien perdarahan intraserebri

1.4.2. Tujuan Khusus

- 1.4.2.1 Menetapkan perbedaan nilai *red blood cell distribution width* (RDW) pasien perdarahan intraserebri pada kelompok meninggal dan kelompok hidup
- 1.4.2.2 Menetapkan perbedaan nilai *mean platelet volume* (MPV) pasien perdarahan intraserebri pada kelompok meninggal dan kelompok hidup
- 1.4.2.3 Menetapkan perbedaan nilai *platelet distribution width* (PDW) pasien perdarahan intraserebri pada kelompok meninggal dan kelompok hidup
- 1.4.2.4 Menentukan hubungan *red blood cell distribution width* (RDW) dengan mortalitas pasien perdarahan intraserebri
- 1.4.2.5 Menentukan hubungan *mean platelet volume* (MPV) dengan mortalitas pasien perdarahan intraserebri
- 1.4.2.6 Menentukan hubungan *platelet distribution width* (PDW) dengan mortalitas pasien perdarahan intraserebri

1.5. Manfaat Penelitian

- 1.5.1 Memberikan informasi ilmiah mengenai hubungan *red blood cell distribution width* (RDW), *mean platelet volume* (MPV) dan *platelet distribution width* (PDW) dengan mortalitas pasien perdarahan intraserebri.

- 1.5.2** Sebagai informasi awal untuk memprediksi prognosis pasien, sehingga terapi yang diberikan lebih maksimal untuk mencegah mortalitas pasien perdarahan intraserebri.
- 1.5.3** Sebagai sumber referensi bagi peneliti lain untuk melakukan penelitian selanjutnya terkait *red blood cell distribution width (RDW)*, *mean platelet volume (MPV)* dan *platelet distribution width (PDW)*

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2. 1. PERDARAHAN INTRASEREBRI

2.1.1. Pendahuluan

Perdarahan intraserebri (PIS) didefinisikan sebagai kumpulan darah fokal di parenkim otak atau sistem ventrikel yang bukan disebabkan oleh trauma (Sacco *et al.*, 2013). Perdarahan intraserebri seraca luas diklasifikasikan berdasarkan lokasinya yaitu terdiri dari perdarahan intraserebri dalam, lobaris dan infratentorial (melibatkan cerebellum dan/atau batang otak). Distribusi anatomis dari perdarahan dan perluasannya ke kompartemen lain (subarachnoid, subdural, intraventrikular) dapat memberikan petunjuk untuk mengidentifikasi penyebab yang mendasari terjadinya perdarahan (Domingues, Rossi and Cordonnier, 2015).

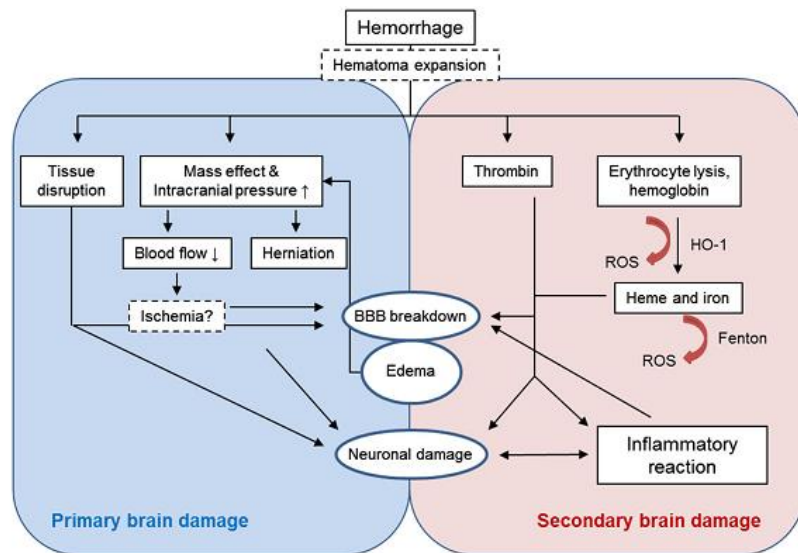
2.1.2. Biomolekular Perdarahan intraserebri

Serangkaian proses molekuler yang terjadi setelah perdarahan intraserebri pada akhirnya menyebabkan kematian sel dan kerusakan jaringan otak. Proses ini mencakup eksitotoksisitas, cedera neurokimia, inflamasi, gangguan sawar darah otak, dan gangguan aliran darah. Eksitotoksisitas akan menyebabkan peningkatan radikal bebas, cedera neurokimia menyebabkan edema otak, inflamasi mengaktifkan mikroglia, dan gangguan aliran darah meningkatkan tekanan intrakranial (TIK) (Hidayat *et al.*, 2022).

Pada perdarahan intraserebri, pecahnya pembuluh darah akan menyebabkan keluarnya darah ke parenkim otak. Cedera otak primer yang setelah perdarahan terjadi akibat akumulasi darah parenkim dan kerusakan mekanis yang terkait dengan efek massa. Terbentuknya edema pada jam-jam pertama terutama karena ekstrasvasi plasma akibat peningkatan tekanan hidrostatik dan kerusakan sawar darah-otak (SDO); edema juga merupakan hasil dari penekanan bekuan serum selama retraksi. Selanjutnya, produksi trombin, lisis eritrosit dan proses inflamasi yang dipicu juga bertanggung jawab dalam pembentukan edema. Segera setelah perdarahan, edema peri-hematoma yang berkembang akan meningkatkan tekanan intrakranial dan berkontribusi pada efek massa. Pada model hewan, puncak edema terjadi 3-4 hari setelah induksi perdarahan. Sebaliknya, perluasan edema setidaknya terjadi sampai 10 hari setelah onset. Edema pada stroke

perdarahan dikaitkan dengan angka kematian di rumah sakit yang lebih tinggi (Mracsko and Veltkamp, 2014).

Selain cedera primer yang disebabkan oleh efek hematoma awal, sel-sel otak yang terluka dan komponen bekuan darah yang terekstrasvasasi memicu terjadinya cedera sekunder. Cedera sekunder memainkan peran penting dalam penurunan kondisi neurologis pasien stroke perdarahan. Hal ini dipicu oleh adanya darah intraparenkim, yang mengaktifkan serangkaian mekanisme yang merusak termasuk jalur sitotoksik (Tschoe *et al.*, 2020), inflamasi dan stres oksidatif (Aronowski and Zhao, 2011).

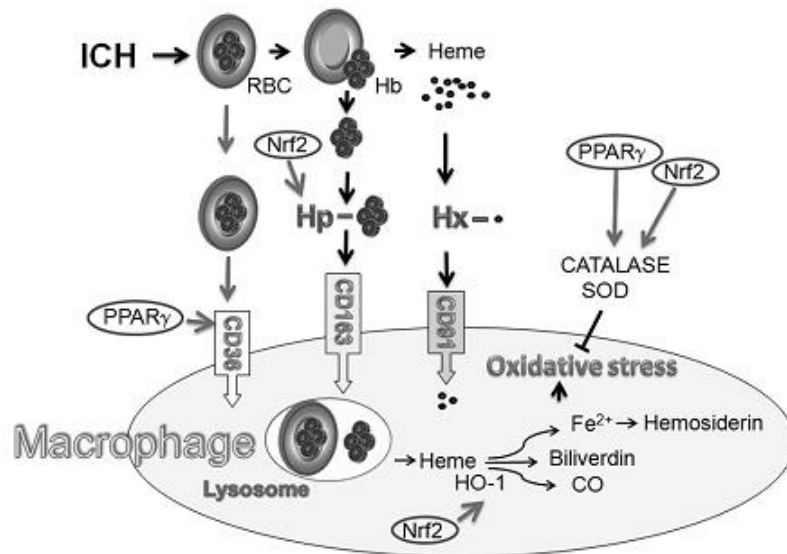


Gambar 1. Cedera primer dan sekunder setelah PIS

Aktivasi mekanisme hemostatik merupakan respon fisiologis jaringan terhadap perdarahan untuk menghentikan perdarahan. Trombin sangat penting untuk proses pembekuan darah dan diaktifkan dalam satu jam pertama setelah perdarahan intraserebri. Konsentrasi tinggi trombin menginduksi kerusakan saraf in vitro, namun konsentrasi rendah bersifat neuroprotektif terhadap berbagai gangguan termasuk iskemia atau stres oksidatif. Selain itu, trombin memiliki peran penting dalam pemulihan otak setelah perdarahan intraserebral mungkin melalui inisiasi neurogenesis dan angiogenesis. Oleh karena itu, peran trombin setelah perdarahan intraserebri masih kontroversial (Mracsko and Veltkamp, 2014)

Sitotoksitas Darah dan Stres Oksidatif sebagai Mediator Kematian Sel Setelah Perdarahan intraserebri

Selama perdarahan, ekstrasvasasi komponen darah (terutama eritrosit dan protein plasma) dan molekul terkait, termasuk asam nukleat, komponen matriks ekstraseluler, protein, mediator lipid, ATP, dan asam urat yang dilepaskan dari jaringan rusak dan nekrotik, menimbulkan efek sitotoksik, pro-oksidatif, dan proinflamasi yang kuat terhadap sel-sel otak yang masih hidup di sekitarnya dan terlihat beberapa menit setelah onset perdarahan. Pada tahap awal, toksisitas komponen plasma darah termasuk faktor koagulasi, komplemen, imunoglobulin, dan molekul bioaktif lainnya diduga berperan dalam kerusakan jaringan yang terkena. Selanjutnya, lisis sel darah merah dimulai pada 24 jam dan berlanjut selama beberapa hari berikutnya, menyebabkan pelepasan hemoglobin (Hb) sitotoksik dengan kerusakan lebih lanjut. Hb dan produk degradasinya, heme dan besi, secara langsung membahayakan sel-sel otak sekitar. Hb dan heme adalah bahan kimia sitotoksik kuat yang mampu menyebabkan kematian banyak sel otak. Yang paling menonjol, mekanisme toksisitas Hb adalah melalui pembentukan radikal bebas dan kerusakan oksidatif besar-besaran pada protein, asam nukleat, karbohidrat, dan lipid (Aronowski and Zhao, 2011).



Gambar 2. Mekanisme Toksisitas Sel Darah Merah

Selama perdarahan, terjadi ekstrasvasi darah ke parenkim otak. Eritrosit (sel darah merah) dibersihkan dari parenkim oleh mikroglia/makrofag melalui fagositosis yang dimediasi reseptor CD36. Pembersihan ekstrasvasi sel darah merah yang tepat waktu dan cedera sel yang bersifat ireversibel akan mencegah terjadinya lisis dan dilepaskannya zat-zat toksik ke parenkim otak. Dalam kasus hemolisis (yang tak terhindarkan), hemoglobin (Hb) dikeluarkan dengan cepat dari ruang ekstraseluler untuk menghindari efek sitotoksiknya. Haptoglobin (Hp), protein yang dihasilkan oleh oligodendroglia, mengikat Hb dengan kuat, membentuk kompleks Hb-Hp yang kurang toksik yang diendositososis oleh mikroglia/makrofag melalui reseptor CD163. Heme bebas ekstraseluler toksik yang dihasilkan dari Hb dapat dinetralkan dengan mengikat hemopexin (Hx). Kompleks heme-Hx selanjutnya dikeluarkan oleh fagosit melalui endositososis yang dimediasi reseptor CD91. Dalam fagosit, heme dimetabolisme oleh heme oksigenase (H2O; terutama, H2O-1) menjadi biliverdin, karbon monoksida (CO), dan besi pro-oksidatif. Untuk mencegah kerusakan sel oksidatif, besi diasingkan dalam fagosit oleh protein pengikat besi seperti hemosiderin atau feritin. Produksi besi yang berlebihan dapat memenuhi kapasitas penyimpanan hemosiderin, yang menyebabkan cedera oksidatif dari besi bebas. CD36 diekspresikan di bawah kendali *peroksisom proliferasi-aktivasi reseptor-gamma* (PPAR) dan ekspresi Hp meningkat dengan faktor-2 terkait NF-E2 (Nrf2). Baik Nrf2 dan PPAR meningkatkan ekspresi protein antioksidan (misalnya, katalase atau superoksida dismutase). (Aronowski and Zhao, 2011)

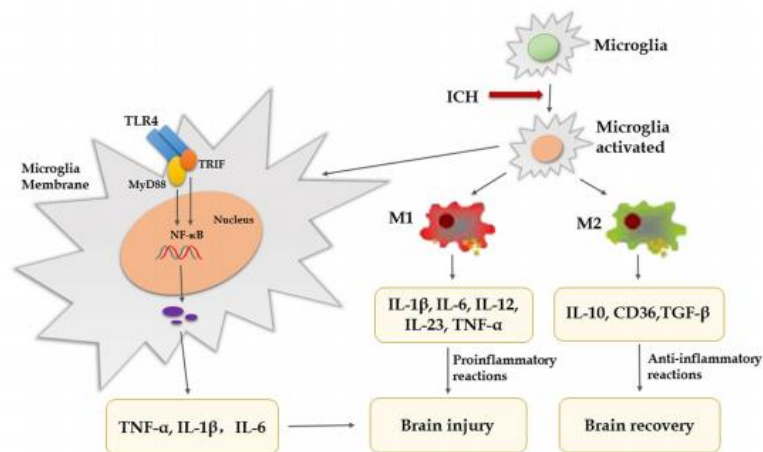
Neuroinflamasi

Respon inflamasi segera terjadi setelah komponen darah terdeteksi dalam parenkim, yang ditandai dengan mobilisasi dan aktivasi sel-sel inflamasi. Diyakini bahwa mikroglia (M) dan astrosit (A) adalah sel inflamasi paling awal yang merespons darah yang terekstrasvasi. Terdapat dua fenotipe mikroglia telah diidentifikasi. Fenotipe M1 dianggap pro-inflamasi/induksi cedera dan diketahui memproduksi sitokin inflamasi (IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-23, dan TNF- α), kemokin, *nitric oxide* (NO), dan *reactive oxygen species* (ROS) yang memulai pemecahan *blood brain barrier* (BBB). Fenotipe M2 dianggap anti-inflamasi (IL-10, CD36, TGF- β) dan umumnya terlibat dalam fagositosis, pelepasan faktor trofik, dan regenerasi jaringan secara keseluruhan dan resolusi peradangan. Kehadiran sitokin antiinflamasi IL-4 memicu polarisasi ke fenotipe M2, yang mengarah pada produksi IL-10 dan peningkatan regulasi penanda fenotipe permukaan *arginase-1* (Arg-1), CD206, Ym-

1, dan CD36. Berbeda dengan stroke iskemik, model murine perdarahan intraserebri telah menunjukkan peningkatan cepat pada mikroglia M1 dalam waktu 6 jam setelah iktus yang perlahan menurun selama 14 hari, sedangkan fenotipe M2 ditemukan pada tingkat rendah pada hari 1 dan meningkat setelah 14 hari. Setelah kejadian stroke, terjadi perubahan fenotipe M1 ke M2 dalam 7 hari pertama, tetapi waktu yang tepat dan faktor pencetus dari perubahan fenotipe masih belum jelas (Tschoe *et al.*, 2020).

Aktivasi mikroglia menyebabkan infiltrasi berbagai sel imun yang bersirkulasi, terutama makrofag dan sel T. Hal ini kemudian menyebabkan pelepasan sitokin inflamasi (misalnya, *interleukin-1 β* [IL-1 β] dan *tumor necrosis factor- α* [TNF- α]), kemokin, radikal bebas, dan bahan kimia berpotensi toksik lainnya yang dikoordinasikan melalui faktor transkripsi *nuclear factor- κ B* (NF κ B). Target NF- κ B termasuk gen sitokin, kemokin, berbagai molekul adhesi, reseptor permukaan sel, dan enzim inflamasi (misalnya *inducible nitric oxide synthase* [iNOS], *cyclooxygenase-2* [COX-2], *phospholipase A2* [PLA2]). Bersama dengan produk degradasi sel, selanjutnya akan mengaktifkan limfosit, menyebabkan peningkatan infiltrasi limfosit dan siklus respons inflamasi yang berkelanjutan. Semakin banyak bukti bahwa respons inflamasi ini berkontribusi pada pembentukan edema melalui peningkatan permeabilitas BBB di sekitar hematoma, yang memperburuk efek massa, menambah proses kematian sel melalui iskemia sekunder, dan selanjutnya menghasilkan gangguan inflamasi ke jaringan otak di sekitarnya (Tschoe *et al.*, 2020).

Mikroglia M1 diaktifkan setelah perdarahan melalui *damage-associated molecular pattern molecules* (DAMPs), termasuk *high mobility group box 1* (HMGB1), *family of extracellular peroxiredoxin proteins*, *galactin-3*, sinyal bahaya lainnya seperti hemoglobin, heme, dan methemoglobin. Hal ini dirasakan oleh *Toll-like receptors* (TLR), dalam jumlah rendah pada mikroglia yang bercabang dan ditingkatkan selama aktivasi. Setelah TLR4 berikatan dengan ligannya, ia berinteraksi dengan protein adaptor *myeloid differentiation primary response protein* (MyD88) dan *TIR-domain-containing adapter-inducing interferon- β* (TRIF) untuk mengaktifkan dua jalur paralel yang memulai aktivasi faktor transkripsi ke regulasi gen sitokin proinflamasi. Jalur MyD88 sangat penting untuk aktivasi jalur NF- κ B, yang terjadi dalam waktu 15 menit dari ictus dengan upregulasi berikutnya dari gen target IL-1 β , TNF- α , dan *heme oxygenase-1*

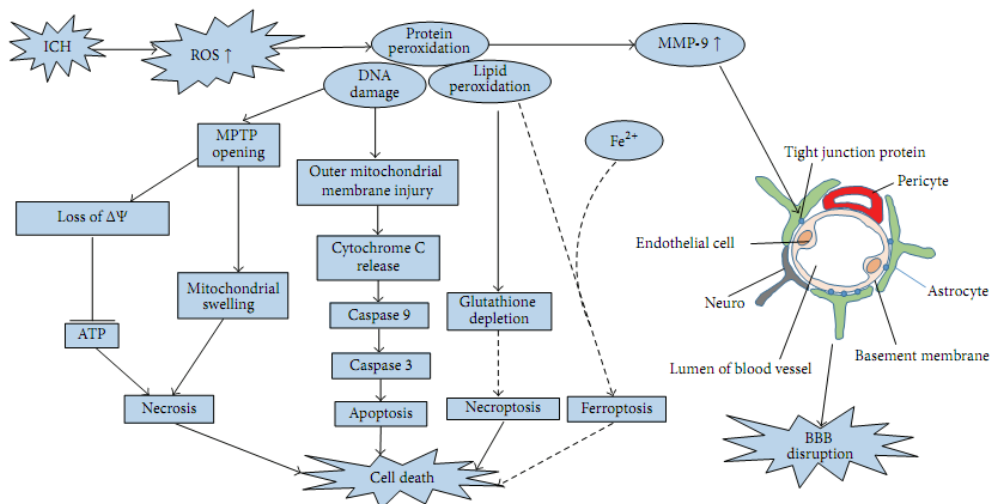


Gambar 3. Mekanisme Neuroinflamsi Setelah PIS

Sitokin anti inflamasi (IL-4, IL-10 dan IL-13) Fenotipe M2 dapat dipecah menjadi sub tipe M2a, M2b, dan M2c, masing-masing dengan fungsi biologis dan penanda permukaan sel yang unik. IL-4 dan IL-13 menginduksi proses anti-inflamasi, seperti upregulasi Arg-1 (bagian penting dari penyembuhan luka dan deposisi matriks), penghambatan isoform NFκB (mengarah pada penghambatan fenotipe M1), dan peningkatan produksi reseptor CD36 melalui peningkatan regulasi faktor transkripsi *peroxisome proliferator-activated receptor γ* (PPAR-γ), komponen kunci fagositosis eritrosit ekstrasvasasi dan resorpsi hematoma. Fungsi-fungsi ini telah digambarkan sebagai aktivasi M2a, kebalikan dari fenotipe M1 dengan peran yang dijelaskan dalam penekanan peradangan dan kontribusi untuk regenerasi sel. Fenotipe kedua, M2c, menjadi aktif ketika terekpose dengan IL-10, TGF-β, dan glukokortikoid, yang terlibat dalam remodeling (melalui penghapusan sinapsis disfungsi untuk memungkinkan pembentukan sinapsis fungsional baru) dan deposisi matriks setelah peradangan ditekan. Sub-fenotipe M2 ketiga, M2b, telah dijelaskan pada tahap terakhir cedera dan paling tidak dipahami. Tampaknya memiliki sifat pro-inflamasi dan antiinflamasi, tetapi paling mirip dengan fenotipe M1. M2b tidak memiliki penanda M2 yang khas seperti Arg-1, Ym-1, atau ditemukan di zona inflamasi 1 (FIZZ1), tetapi mengekspresikan sitokin anti-inflamasi IL-10 yang biasa. M2b juga memiliki tingkat MHCII dan CD86 yang lebih tinggi, sehingga memiliki kemampuan untuk merangsang sel T dan memulai respon M2. Aktivasi M2b juga mengarah pada perekrutan sel T.

Stres Oksidatif

Reactive Oxygen Species (ROS) dapat menyebabkan cedera seluler dalam bentuk peroksidasi lipid, kerusakan DNA, dan peroksidasi protein, tetapi setiap organisme memiliki serangkaian pertahanan antioksidan untuk melindungi dirinya terhadap kerusakan oksidatif. ROS yang diinduksi perdarahan intraserebri sangat tinggi sehingga pertahanan antioksidan tidak dapat menetralkannya, menyebabkan terjadinya apoptosis melalui beberapa mekanisme. Mekanisme apoptosis pada umumnya adalah kematian yang bergantung pada caspase dimana stres oksidatif yang disebabkan oleh ROS telah terbukti menginduksi pelepasan sitokrom c, yang seringkali merupakan inisiasi apoptosis. ROS dapat menembus membran luar mitokondria, memobilisasi sitokrom c dari ruang antar membran ke dalam sitosol. Pelepasan sitokrom c menyebabkan pembentukan apoptosom dan mengaktifkan inisiator caspase 9, yang kemudian mengaktifkan caspase 3, yang mengarah pada onset kematian apoptosis yang tak terhindarkan (Qu *et al.*, 2016).



Gambar 4. Mekanisme stress oksidatif setelah PIS

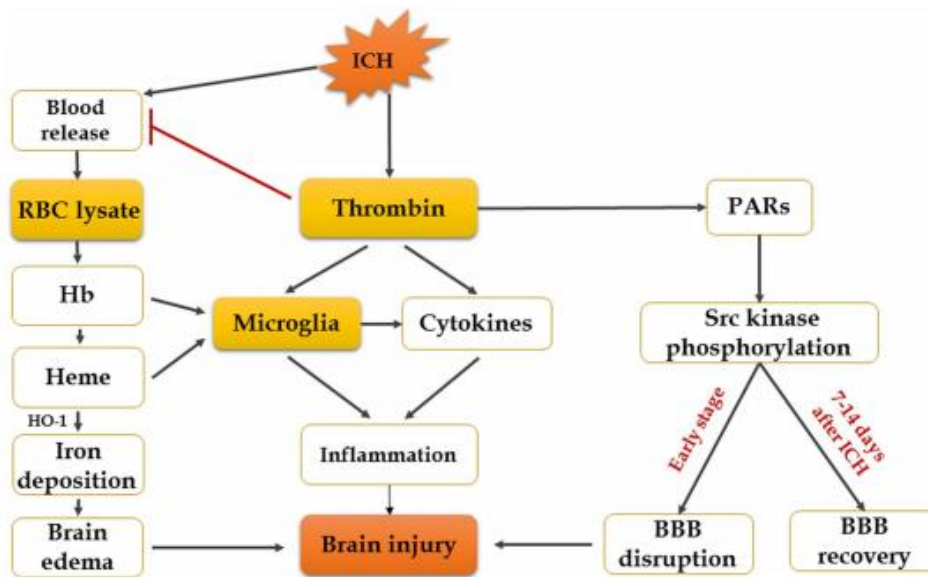
Aktivasi *mitochondrial permeability transition pore* (MPTP) juga menjadi mekanisme potensial untuk nekrosis dan apoptosis. ROS yang dihasilkan selama perdarahan intraserebri dapat menyerang mPTP. Setelah mPTP terbuka, akan memungkinkan air, molekul besar, dan ion besi masuk ke dalam matriks mitokondria, yang menyebabkan kerusakan *mitochondrial respiratory chain* (MRC), yang menghasilkan pelepasan *mitochondrial reactive oxygen species* (mROS) yang lebih besar dan kematian sel. Proses ini telah ditunjukkan pada stroke iskemik,

tetapi sedikit penelitian tentang MPTP pada perdarahan intraserebri. Dalam model tikus, Ma et al., membuktikan bahwa setelah perdarahan intraserebri, MPTP diaktifkan, menyebabkan peningkatan mROS. Namun, masih diperlukan lebih banyak bukti untuk menunjukkan bahwa MPTP dapat diaktifkan oleh ROS setelah perdarahan intraserebri. ROS yang berlebihan juga dapat menyebabkan penipisan glutathione, yang menyebabkan nekroptosis. Ferroptosis, yang ditandai dengan akumulasi ROS yang bergantung pada besi, mungkin merupakan mekanisme apoptosis potensial selama perdarahan intraserebri. ROS juga dapat meningkatkan ekspresi *matrix metalloproteinase-9* (MMP-9), menurunkan *tight junction proteins* dan protein laminar basal, yang menyebabkan gangguan BBB (Qu et al., 2016).

Neurotoksisitas Trombin

Trombin adalah komponen penting dalam kaskade pembekuan, dan diproduksi di otak segera setelah terjadinya PIS. Namun, trombin juga dapat berperan dalam cedera yang diinduksi PIS. Efek neurotoksik atau neuroprotektif dari trombin tergantung pada konsentrasinya. Pada konsentrasi yang sangat rendah trombin memiliki efek neuroprotektif terhadap stress oksidatif dan cedera iskemik, sementara konsentrasi trombin dalam jumlah yang besar dapat menyebabkan sel-sel inflamasi masuk ke otak, proliferasi sel mesenkim, pembentukan jaringan parut dan edema otak. Pada saat pemecahan fibrinogen menjadi fibrin efek trombin dimediasi oleh non-reseptor, sedangkan pada aktivasi mitogen p44/42 protein kinase, efek thrombin dimediasi oleh reseptor yang mengandung tiga protease activated receptor (PAR) yang terdiri dari PAR-1, PAR-3, dan PAR-4. PAR-1 terkait erat dengan kerusakan jaringan otak setelah PIS. (Shao, Tu and Shao, 2019)

PAR-1 terlibat dalam respons inflamasi dan berperan sebagai mediator pro-inflamasi. Aktivasi berlebihan PAR-1 menyebabkan kematian neuron dan terkait dengan cedera otak pada berbagai penyakit neurodegeneratif termasuk PIS. PIS dapat menginduksi aktivasi dan polarisasi mikroglia dan PAR-1. Aktivasi PAR-1 berkontribusi pada cedera otak inflamasi yang dimediasi mikroglia/makrofag, melalui modulasi polarisasi mikroglia/makrofag yang menyebabkan pelepasan sitokin pro-inflamasi serta MMP-9, yang penting untuk pengaturan gangguan BBB setelah cedera. Sehingga menyebabkan terjadinya kerusakan DNA dan kematian neuron, dan memperburuk edema otak (Wan et al., 2016).



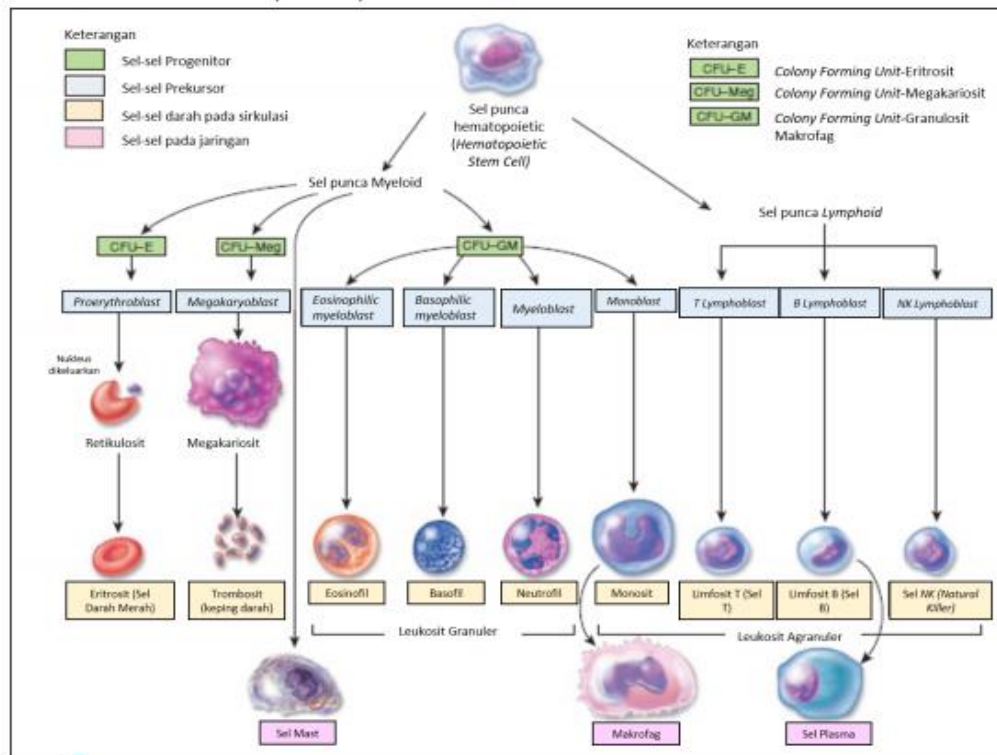
Gambar 5. Mekanisme Neurotoksisitas Trombin

Trombin juga dapat mengaktifkan Src kinase yang berkontribusi pada gangguan BBB dan pembentukan edema melalui PAR. Src kinase adalah regulator utama yang penting dalam proses transduksi sinyal mitogenik. Signal mitogenik mendorong sel untuk masuk kembali ke dalam siklus sel yang menyebabkan terjadinya kematian sel postmitosis, yang disebabkan oleh hambatan proliferasi sel progenitor sehingga terjadi hambatan neurogenesis dari sel dan apoptosis neuron (Liu et al., 2011).

2.2. HEMATOPOIESIS

Hematopoiesis biasa juga disebut hemopoiesis merupakan proses pembentukan sel-sel darah secara keseluruhan, yang meliputi proses pembentukan eritrosit, leukosit dan trombosit. Pada embrio, hematopoiesis terjadi pertama kali pada yolk sac lalu berlanjut terjadi pada liver, limpa, timus dan nodus limfatikus ketika sudah menjadi janin. Selanjutnya proses hematopoiesis terjadi pada sumsum merah pada tulang tepat tiga bulan sebelum kelahiran janin dan berlanjut setelah proses kelahiran hingga sepanjang hidup. Proses pembentukan sel-sel darah tersebut dibagi menjadi Eritropoiesis (untuk pembentukan eritrosit), Granulositopoiesis, Monositopoiesis dan Limfositopoiesis (untuk pembentukan leukosit granuler, monosit dan limfosit) serta Plateletopoiesis (untuk pembentukan platelet). Eritropoiesis dan plateletopoiesis merupakan dua proses yang berjalan secara terpisah (Rosita, Cahya and Arfira, 2019).

Seluruh sel-sel darah berasal dari sel punca hematopoietik (*Hematopoietic stem cell*) yang bersifat pluripoten. Sel punca hematopoietik tersebut kemudian berdiferensiasi menghasilkan dua jenis sel induk progenitor yang memiliki potensi terbatas (hanya akan berdiferensiasi menjadi sel tertentu) yaitu *Myeloid stem cell* dan *Lymphoid stem cell* (atau biasa disebut sebagai *Common Myeloid Progenitor* dan *Common Lymphoid Progenitor*). *Myeloid stem cells* akan berdiferensiasi lebih lanjut dan membentuk sel eritrosit, platelet, granulosit dan monosit.



Gambar 6. Hematopoiesis Sel Darah

Secara normal pada orang dewasa terjadi proses destruksi eritrosit setiap 120 hari. Laju eritropoiesis atau pembentukan eritrosit secara normal harus seimbang dengan laju destruksi eritrosit. Apabila terdapat ketidakseimbangan antara kedua proses ini akan menyebabkan terjadinya kondisi patologis yang berkaitan dengan jumlah eritrosit yang beredar pada sirkulasi. Kondisi patologis ini dapat berakibat fatal karena kaitannya dengan proses pengangkutan oksigen ke seluruh tubuh yang akan terganggu apabila terdapat abnormalitas jumlah eritrosit.

Plateletopoiesis merupakan proses pembentukan platelet atau keping darah yang berasal dari *Hematopoietic Stem Cell* (HSC). HSC berdiferensiasi menjadi *myeloid stem cell* atau *common myeloid progenitor* (CMP) yang selanjutnya

dipengaruhi oleh beberapa sitokin seperti SCF, IL-3, IL-6, IL-11, LIF (*Leukemia Inhibitory Factor*), G-CSF dan EPO (eritropoietin), dapat berdiferensiasi menjadi CFU-Meg (*Colony Forming Unit-Megakaryoblast*). Selanjutnya CFU-Meg yang merupakan koloni sel progenitor berdiferensiasi lebih lanjut membentuk sel prekursor berupa pro-megakaryoblast. Kemudian dilanjutkan dengan tahapan pembentukan megakaryoblast dan dipengaruhi terutama oleh trombopoietin (TPO). Megakaryoblast ditandai dengan bentuk sel besar dengan diameter 25-50 μm , nukleus yang besar berbentuk seperti ginjal dan sitoplasmanya bersifat basofilik yang disebabkan oleh banyaknya sintesis protein yang terjadi di dalam sel tersebut. Megakaryoblast lalu berdiferensiasi menjadi pro-megakaryocyte yang memiliki bentuk sel sedikit lebih besar dengan nukleus yang seakan berlobus dan sitoplasmanya dipenuhi dengan granula spesifik keping darah (platelet specific granules). Maturasi pro-megakaryocyte berlanjut hingga menghasilkan megakaryocyte dengan ciri-ciri nukleus sel yang memiliki banyak lobus serta poliploid dan terletak pada daerah tepi sel.

Trombosit (platelet) merupakan fragmen sel dengan ukuran yang sangat kecil, berbentuk kepingan dengan diameter sekitar 2-4 μm . Trombosit terbentuk dari hasil pemisahan tonjolan sitoplasma megakaryocyte, sebuah sel poliploid berukuran besar di sumsum tulang merah yang dapat menghasilkan sekitar 2000-3000 fragmen sel. Setiap fragmen sel tersebut kemudian memasuki sirkulasi sebagai trombosit dengan densitas 150.000 hingga 400.000 keping per μL (mm^3) darah. Trombosit memiliki banyak vesikel tetapi tidak memiliki nukleus. Umur trombosit di sirkulasi tergolong singkat, sekitar 5 sampai 9 hari sebelum mengalami kematian dan difagosit oleh makrofag di hati dan limpa (Tortora & Derrickson, 2012). Trombosit yang baru dilepaskan dari sumsum tulang merah untuk menggantikan trombosit tua yang mati atau rusak. Hormon trombopoietin (TPO) yang dihasilkan hati berperan sangat penting dalam proses pembentukan megakaryocytes dan trombosit baru

2.3. HEMOSTASIS

Hemostasis (hemo: darah, stasis: tetap/seimbang) adalah proses di mana darah dipertahankan dalam keadaan cair, yang dapat berupa berhentinya perdarahan dari pembuluh darah yang mengalami kerusakan (bocor, robek maupun pecah). Saat terjadi kerusakan pada pembuluh darah, respon hemostasis oleh tubuh harus cepat terlokalisir pada daerah yang rusak atau daerah terjadinya

perdarahan dan terkontrol dengan baik. Terdapat tiga mekanisme hemostasis yang dapat dilakukan oleh tubuh yaitu spasme vaskular (vascular spasm), pembentukan sumbatan platelet (platelet plug) dan pembekuan darah (blood clotting/blood coagulation). Platelet berperan penting terutama pada pembentukan sumbatan platelet, juga memiliki peranan yang penting pada kedua mekanisme hemostasis lainnya.

Bila luka pada pembuluh darah ukurannya kecil, sumbat trombosit saja sudah cukup untuk menghentikan perdarahan. Tetapi bila lukanya besar, sebagai tambahan diperlukan bekuan darah untuk menghentikan pendarahan. Bekuan mulai terbentuk dalam waktu 15 sampai 30 detik bila trauma pembuluh darah sangat hebat dan dalam 1 sampai 2 menit bila traumanya kecil. Zat-zat aktivator dari dinding pembuluh darah yang rusak dan dari trombosit juga protein-protein darah yang melekat pada dinding pembuluh darah yang rusak akan mengawali proses pembekuan darah. Dalam waktu 3-6 menit setelah pembuluh darah pecah, bila luka pada pembuluh tidak terlalu besar, maka seluruh bagian yang terluka atau ujung pembuluh darah yang terbuka akan diisi oleh bekuan darah setelah 20 menit sampai 1 jam, bekuan akan mengalami retraksi, ini akan menutup tempat luka.

2.4 RED BLOOD CELL DISTRIBUTION WIDTH

Sel darah merah (RBC) adalah *non-nucleated blood cells* yang ditandai dengan bentuk oval bikonkaf, dengan diameter 6 hingga 8 μm dan ketebalan 2 μm . Volume normal RBC berkisar antara 80 hingga 100 femtoliter (fL), tetapi kondisi fisiologis dan patologis yang berbeda dapat meningkatkan tingkat anisositosis. RDW adalah ukuran kuantitatif variasi dalam ukuran RBC yang beredar, yang peningkatannya digunakan sebagai penanda diagnostik dan prognostik dalam berbagai gangguan manusia (Arkew *et al.*, 2022).

RDW merupakan pengukuran dari variasi volume sel darah merah. RDW dinyatakan sebagai standar deviasi dalam femtoliter (fl) atau sebagai koefisien variasi (CV) sebagai persentase 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 $\text{SD/MCV} \times 100$. Rentang referensi normal RDW pada $12,8\% \pm 1,2\%$ sebagai CV dan $42,5 \pm 3,5\text{fl}$ sebagai standar deviasi.

Nilai RDW di bawah rentang referensi telah dipertimbangkan tanpa relevansi klinis, sedangkan nilai RDW yang meningkat mencerminkan perbedaan yang lebih besar dalam ukuran RBC, yang dapat disebabkan oleh adanya RBC yang lebih kecil

atau lebih besar, atau keduanya (Arkew *et al.*, 2022). Peningkatan RDW mencerminkan deregulasi mendalam homeostasis eritrosit yang melibatkan gangguan eritropoiesis dan kelangsungan hidup sel darah merah yang abnormal, yang dapat dikaitkan dengan berbagai kelainan metabolik yang mendasari seperti stres oksidatif, inflamasi, status gizi buruk, dislipidemia, hipertensi, fragmentasi eritrosit dan perubahan fungsi eritropoietin. Selain penyebab patologis yang dapat meningkatkan heterogenitas ukuran sel darah merah, RDW dapat bervariasi di sejumlah kondisi fisiologis yang berbeda (Salvagno *et al.*, 2015).

2.4.1. Hubungan RDW dengan Perdarahan Intracerebrali

Perubahan RDW terjadi akibat berbagai mekanisme, seperti peradangan, stres oksidatif, dan defisiensi nutrisi (Cui *et al.*, 2020). Dalam penelitian Scharte *et al.*, (2003) dan Pierce *et al.*, (2005) menemukan bahwa terdapat hubungan positif antara RDW dengan kadar TNF- α darah pada pasien kritis dan antara kadar TNF- α darah tinggi dengan kematian pasien PIS. Selain itu, Fang *et al.*, (2007) melaporkan bahwa hubungan positif juga ditemukan antara RDW dengan stres oksidatif pada model hewan dan antara kadar malondialdehid (biomarker peroksidasi lipid) darah dengan kematian pasien PIS. Penelitian yang dilakukan oleh Lorente *et al.*, menemukan bahwa nilai RDW yang meningkat selama minggu pertama setelah onset merupakan biomarker mortalitas pada perdarahan intracerebrali (Lorente *et al.*, 2020). Dalam penelitian tersebut, pasien yang bertahan hidup, memiliki nilai RDW, kadar TNF- α dan malondialdehid yang lebih rendah dalam darah selama minggu pertama sejak onset dibanding dengan pasien yang meninggal. Temuan baru lain yang menarik dari penelitian mereka adalah hubungan positif selama minggu pertama pada pasien perdarahan intracerebrali, antara RDW dengan kadar TNF- α dalam darah, dan antara RDW dengan malondialdehid. Oleh karena itu, Lorente *et al.*, melaporkan bahwa hubungan antara RDW dengan mortalitas pada PIS terkait dengan keadaan inflamasi dan oksidasi yang tinggi (Lorente *et al.*, 2020). Hasil penelitian yang sama juga dikemukakan oleh Cui *et al.*, bahwa RDW yang tinggi (AUC: 0,764 dan 0,784) secara signifikan berkorelasi dengan *short-term outcome* (mortalitas 30 hari dan prognosis yang tidak menguntungkan) pada perdarahan intracerebrali (Cui *et al.*, 2020).

RDW yang tinggi merupakan penanda inflamasi. Inflamasi ditemui selama perkembangan perdarahan intracerebrali. Di sisi lain, mediator inflamasi dapat menghambat pematangan sel darah merah, melalui penurunan produksi

eritropoietin dan bioavailabilitas besi, serta menghambat proliferasi sel progenitor eritroid. Sebuah studi baru-baru ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang kuat antara RDW dan biomarker inflamasi. Allen et al (2010) menjelaskan bahwa peningkatan RDW terkait erat dengan Interleukin 6 (IL-6), yang mendukung bahwa RDW merupakan penanda penting terjadinya proses inflamasi (Cui *et al.*, 2020).

Selain itu, stres oksidatif berperan dalam proses perdarahan intraserebri dan peningkatan RDW. Homeostasis dan kelangsungan hidup eritrosit dipengaruhi oleh stres oksidatif (Cui *et al.*, 2020). Stres oksidatif adalah suatu kondisi yang berkembang dari ketidakseimbangan antara pembentukan radikal bebas dan pertahanan antioksidan tubuh, yang mengakibatkan kerusakan makromolekul (asam nukleat, protein, dan lipid) dan cedera jaringan. Stres oksidatif memberikan efek terhadap peningkatan kelangsungan hidup sel darah merah dan meningkatkan pelepasan sel darah merah yang prematur ke sirkulasi sehingga menyebabkan peningkatan RDW. Beberapa studi menyimpulkan bahwa stres oksidatif dapat menghasilkan perubahan ukuran sel darah merah, meningkatkan heterogenitasnya dan oleh karena itu nilai RDW meningkat (Arkew *et al.*, 2022). Lebih khusus lagi, pertahanan antioksidan yang rendah, tidak hanya berbanding terbalik dengan RDW tetapi juga merupakan faktor risiko independen untuk semua penyebab kematian, terutama pada perdarahan intraserebri (Cui *et al.*, 2020).

2.5. MEAN PLATELET VOLUME DAN PLATELET DISTRIBUTION WIDTH

Mean platelet volume (MPV) mencerminkan ukuran rata-rata platelet yang beredar dalam darah tepi. MPV berkorelasi dengan fungsi platelet dan mungkin lebih sensitif daripada *platelet count* sebagai biomarker pada berbagai kelainan (Schmoeller *et al.*, 2017) Ketika produksi platelet berkurang, ukuran platelet muda menjadi lebih besar dan lebih aktif (Budak, Polat and Huysal, 2016). Oleh karena platelet muda berukuran lebih besar maka nilai MPV yang tinggi merupakan petanda peningkatan produksi platelet atau mungkin sebagai kompensasi lebih cepatnya penghancuran platelet. Platelet yang berukuran besar lebih reaktif, menghasilkan lebih banyak faktor protrombotik, dan agregasi lebih mudah. Mereka juga mengandung granula yang lebih padat dan melepaskan lebih banyak serotonin dan β -*thromboglobulin* daripada platelet yang berukuran kecil (O'Malley *et al.*, 1995).

Saat ini, evaluasi MPV banyak tersedia di laboratorium klinis karena diukur secara rutin dalam tes hitung darah lengkap (CBC). MPV normal berkisar 7,5 dan

12,0 fl, sedangkan persentase platelet berukuran besar harus memenuhi 0,2-5,0% dari keseluruhan jumlah platelet. Meskipun parameter ini telah dievaluasi selama beberapa dekade, perbandingan nilai normal MPV antar senter masih kurang terstandarisasi dan kurangnya kalibrasi eksternal. Masalah lain yang harus diperhatikan adalah nilai ambang batas MPV, literatur menyajikan *cut-off point* yang berbeda tergantung pada metode dan penganalisis hematologi yang digunakan. Meskipun demikian, MPV diterima secara umum dan direkomendasikan oleh *International Committee for Standardization in Hematology (ICSH)* (Korniluk *et al.*, 2019).

Platelet distribution width (PDW) mencerminkan variabilitas ukuran platelet, dan dianggap sebagai penanda fungsi dan aktivasi platelet. PDW merupakan parameter rutin dalam pemeriksaan darah rutin yang menunjukkan variasi distribusi ukuran platelet dengan rentang normal 8,3% - 56,6% atau 8,1 - 25 Fl (Ransing, Patil and Grigo, 2017). Peningkatan nilai PDW telah dilaporkan pada pasien dengan diabetes melitus, kanker, dan gangguan kardio-serebrovaskular dan pernapasan. Selain itu, tingkat PDW yang lebih tinggi baru-baru ini dilaporkan terkait dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas di antara pasien dengan penyakit kritis, penyakit arteri koroner, kanker, emboli paru, dan penyakit paru obstruktif kronik.

Irma Tzur

PDW merupakan penanda aktivasi platelet yang lebih spesifik daripada MPV karena tidak dipengaruhi dengan pembengkakan platelet (Ransing, Patil and Grigo, 2017). Nilai PDW yang tinggi menandakan adanya sel-sel yang imatur dan matur secara simultan dalam sirkulasi. Hal tersebut menyiratkan bahwa peningkatan PDW merupakan akibat dari proses trombosis yang abnormal dan atau dari demarkasi heterogen megakariosit. (Takeuchi *et al.*, 2017)

2.5.1 Hubungan Mean Platelet Volume dan Platelet Distribution Width dengan Perdarahan intraserebri

Trombosit adalah sel berinti dan memiliki sedikit atau tidak ada kapasitas sintetik protein. Trombosit heterogen dalam hal ukuran, densitas, dan potensi hemostatiknya. Potensi reaktivitas hemostatik mereka ditetapkan pada atau sebelum trombopoiesis oleh sel prekursor mereka, megakariosit sumsum tulang. Dalam beberapa kondisi patologis, aksis megakariosit-platelet-hemostatik (MPHA) menjadi terganggu, mengakibatkan pembentukan trombosit hiperfungsi yang dapat

berkontribusi pada perkembangan penyakit vaskular atau kejadian trombotik akut seperti stroke iskemik atau infark miokard (Smith, Pathansali and Bath, 1999).

Perdarahan intraserebri diyakini berhubungan dengan sistem koagulasi, kerapuhan pembuluh darah, dan plateletopenia (Mayda-Domaç, Mısırlı and Yılmaz, 2010). Penyebab paling umum dari perdarahan intraserebri adalah hipertensi dan cerebral amiloid angiopati dimana hipertensi berhubungan dengan kelainan pada dinding pembuluh darah, kelainan pada konstituen darah, dan kelainan aliran darah. Hipertensi memediasi keadaan protrombotik yang menyebabkan perubahan pada trombosit, endotel vaskular, dan jalur koagulasi dan fibrinolitik (Emiru *et al.*, 2013). Cedera sekunder memainkan peran penting dalam penurunan kondisi neurologis pasien stroke hemoragik. Hal ini dipicu oleh adanya darah intraparenkim, yang mengaktifkan serangkaian mekanisme yang merusak termasuk jalur sitotoksik (Tschoe *et al.*, 2020), inflamasi dan stres oksidatif (Aronowski and Zhao, 2011).

Inflamasi dan hemostasis adalah proses patofisiologi yang saling terkait erat dan sangat mempengaruhi satu sama lain. Dalam hubungan dua arah ini, inflamasi menyebabkan aktivasi sistem hemostatik yang pada gilirannya juga sangat mempengaruhi aktivitas inflamasi. Tujuan inflamasi adalah untuk mengembalikan integritas jaringan yang terancam atau rusak karena cedera atau patogen infeksius. Di sisi lain, hemostasis adalah mekanisme pertahanan fisiologis untuk menghentikan pendarahan akibat kerusakan dinding pembuluh darah (Margetic, 2012).

Crosstalk ekstensif antara sistem imun dan hemostatik terjadi pada semua tingkat komponen sistem hemostatik termasuk *vascular endothelial cells*, trombosit, kaskade koagulasi plasma, jalur antikoagulan fisiologis dan aktivitas fibrinolitik. Selama respon inflamasi, mediator inflamasi, khususnya sitokin proinflamasi, memainkan peran sentral dalam efek sistem hemostatik. Mediator utama dari aktivasi sistem hemostatik yang diinduksi inflamasi adalah sitokin proinflamasi *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α), *interleukin 1* (IL-1) dan *interleukin 6* (IL-6) yang juga ditemukan meningkat pasca kejadian perdarahan intraserebri. Mediator inflamasi memicu gangguan sistem hemostatik dalam sejumlah mekanisme termasuk disfungsi sel endotel, peningkatan aktivasi trombosit, aktivasi yang dimediasi faktor jaringan (TF) dari kaskade koagulasi plasma, gangguan fungsi jalur antikoagulan fisiologis dan penekanan aktivitas fibrinolitik. Setelah teraktivasi, trombosit mengalami perubahan bentuk dari sel berbentuk cakram menjadi sel berbentuk bola dan mengekspresikan pada permukaannya atau mensekresikan ke

lingkungan lokal sejumlah zat proinflamasi dan prokoagulan (Margetic, 2012). Selain itu, pada pasien dengan peradangan yang sedang berlangsung, peningkatan konsentrasi sitokin proinflamasi, terutama IL-6, dapat menyebabkan pelepasan platelet. Hal ini terkait dengan stimulasi pembentukan trombopoietin oleh IL-6 dan dengan efek langsung sitokin ini pada megakariosit. IL-6 menyebabkan peningkatan ploidi inti megakariositik dan peningkatan volume sitoplasma, yang akibatnya terjadi produksi sejumlah besar platelet darah (Korniluk *et al.*, 2019). Saat platelet teraktivasi, maka akan terjadi perubahan bentuk yang akan meningkatkan PDW dan MPV (Kejriwal, Singh Chouhan and Ghanekar, 2018).

2.6. Faktor yang Mempengaruhi Mortalitas Perdarahan intraserebri

Prognosis jangka pendek pasien perdarahan intraserebri dapat diperkirakan dengan menggunakan skor PIS. Selain itu, terdapat beberapa faktor yang merupakan penanda prognosis buruk pada perdarahan intraserebri, yaitu ekspansi hematoma, perifocal edema, hiperglikemia, dan penyakit ginjal kronis. Studi lainnya meneliti prognosis jangka Panjang pasien perdarahan intraserebri selama 4 tahun, dan ditemukan faktor prognosis yang buruk meliputi usia lanjut, terdapatnya komorbiditas, komplikasi di rumah sakit, dan PIS berulang. (UI)

PIS skor

Skor PIS adalah skala penilaian klinis sederhana yang memungkinkan stratifikasi hasil dengan cepat dan akurat pada saat presentasi PIS, terutama oleh personel yang tidak terlatih secara khusus dalam neurologi stroke. Terdapat 5 indikator yang ditentukan sebagai prediktor independen mortalitas 30 hari (dan oleh karena itu termasuk dalam model regresi logistik) yang masing-masing diberi poin berdasarkan kekuatan hubungan dengan hasil. Skor PIS total adalah jumlah poin dari berbagai karakteristik.

Dari kelima indikator PIS, GCS merupakan indikator paling kuat terkait dengan hasil, sehingga diberi bobot paling besar dalam skala. GCS dibagi menjadi 3 subkelompok (skor GCS 3 sampai 4, 5 sampai 12, dan 13 sampai 15) untuk lebih akurat mencerminkan pengaruh yang sangat kuat dari skor GCS pada hasil. Sebagai catatan, pada kohort UCSF PIS, hanya 1 dari 35 pasien dengan skor GCS 3 atau 4 yang bertahan hingga 30 hari, dan hanya 5 dari 60 pasien dengan skor GCS 5 sampai 12 meninggal, sedangkan 29 dari 57 pasien dengan skor GCS 13 hingga 15 meninggal dalam waktu 30 hari. Usia ≥ 80 tahun juga sangat terkait

dengan mortalitas 30 hari. Karena usia dibagi dalam model prediksi memiliki *cut point* sekitar 80 tahun dan tidak terkait dengan hasil pada kelompok pasien infratentorial, hanya 1 point yang ditetapkan untuk pasien berusia 80 tahun. PIV, PIS infratentorial, dan volume PIS semuanya memiliki kekuatan hubungan hasil yang relatif sama dan oleh karena itu bobotnya sama dalam Skor PIS. PIV dan PIS infratentorial adalah variabel sesuai dengan poin yang ditetapkan saat ada. Volume PIS dibagi menjadi <30 dan ≥ 30 cm³. Nilai ini dipilih karena mewakili *cut point* untuk peningkatan mortalitas pada kohort PIS UCSF, mudah diingat, dan mirip dengan *cut point* volume PIS yang digunakan pada model sebelumnya. Selanjutnya, tidak ada pasien dengan asal PIS infratentorial di Kohort UCSF PIS memiliki volume hematoma 30 cm³. Poin tambahan tidak diberikan untuk hematoma yang lebih besar (misalnya, > 60 cm³) karena, ketika diuji, ini tidak meningkatkan akurasi Skor PIS dan akan mewakili bobot yang sama dengan skor GCS, yang tidak dibenarkan berdasarkan kekuatan hubungan hasil dalam model regresi logistik. Rentang penuh Skor PIS adalah 0 sampai 6, tetapi hanya pasien yang mengalami PIS infratentorial dan volume >30 ml akan memiliki skor maksimal. Hemphil et al, mengemukakan angka kematian 30 hari untuk 0%, 13%, 26%, 72%, 97 %, dan 100% untuk Skor PIS masing-masing 0, 1, 2, 3, 4, dan 5-6. (Hemphil III et al., 2001).

Skor PIS merupakan prediktor akurat untuk penilaian angka mortalitas dalam 30 hari. Skor PIS dapat dijadikan sebagai alat prediksi mortalitas 30 hari pada pasien stroke perdarahan intraserebral akut serta memperlihatkan bahwa semakin tinggi skor PIS semakin tinggi tingkat mortalitas sesuai dengan penelitian sebelumnya. Skor PIS berkisar antara 0-6. Tidak ada pasien dengan skor PIS 0 yang meninggal, sedangkan semua pasien dengan skor 4 meninggal. Pasien-pasien dengan skor PIS ≥ 3 memiliki mortalitas lebih tinggi dibandingkan dengan mereka dengan skor yang lebih rendah (Arifin I. et al., 2014). Namun penemuan terbaru dari Taiwan Joint Commission on Hospital Accreditation memvalidasi skor PIS untuk penilaian tingkat severitas pasien dengan perdarahan intraserebri sedini mungkin setelah masuk ke rumah sakit untuk memastikan kualitas perawatan. Skor PIS yang ditemukan oleh Hemphil dkk pada tahun 2001, telah banyak digunakan untuk menilai severitas dan luaran klinis pada pasien dengan perdarahan intraserebri. Hemphill dkk. menyarankan bahwa skor PIS dapat membantu menstratifikasi risiko untuk studi pengobatan perdarahan intraserebri tetapi tidak sebagai prediktor yang tepat untuk luaran klinis (Hsu H. T. et al., 2022).

Ekspansi Hematoma

Ekspansi hematoma mengacu pada ekspansi volume hemoragik dalam 3-72 jam pertama, sebagian besar dalam 6 jam. Dideteksi dengan metode neuroimaging, ekspansi ini terjadi pada 13-40% pada semua pasien yang dilaporkan. Definisi ekspansi hematoma belum disepakati secara universal, dan definisi yang umum digunakan adalah peningkatan volume perdarahan intraparenkim [33% antara baseline dan CT berulang, peningkatan volume sebesar $C12,5 \text{ cm}^3$ atau sebesar $C1,4$] waktu. Ekspansi hematoma tidak hanya menyumbang sebagian besar dari perkembangan akut pada fase akut perdarahan intraserebral, tetapi juga secara independen terkait dengan hasil yang buruk.

Perifokal Edema

Volume edema perihematoma meningkat secara signifikan setelah onset dalam 24 jam pertama setelah PIS spontan [56]. Gambar CT kronologis menunjukkan bahwa perihematoma edema meningkat dengan cepat dalam 3 hari setelah onset dan mencapai puncak awalnya pada hari keempat atau kelima [79, 165]. Efek massa awal yang sangat jelas juga dapat berkontribusi pada perkembangan awal perdarahan intraserebri

Hiperglikemia

Hiperglikemia saat masuk merupakan faktor predisposisi penting untuk ekspansi hematoma, Kueri dkk. menganalisis glukosa darah pasien PIS yang diukur berulang kali setelah masuk rumah sakit selama 3 hari, dan hasilnya menunjukkan bahwa mereka yang mengalami peningkatan glukosa darah mengalami peningkatan ekspansi hematoma dan edema perihematoma, dibandingkan dengan mereka yang mengalami penurunan pengukuran glukosa darah. Korelasi linier dari perdarahan intraventrikular dan hiperglikemia saat masuk rumah sakit juga telah dideteksi oleh Appelboom et al., Dalam model eksperimental, Liu et al., menunjukkan bahwa hiperglikemia meningkatkan ekspansi hematoma melalui efek peningkatan kallikrein, yang menghambat agregasi trombosit. Hiperglikemia dapat terjadi akibat riwayat diabetes, atau reaksi stres PIS. Banyak penelitian telah menunjukkan bahwa hiperglikemia pada saat masuk rumah sakit dikaitkan dengan kematian dini dan hasil yang buruk pada pasien PIS.

Gagal Ginjal Konik (GGK)

GGK merupakan faktor risiko independen baik untuk stroke iskemik maupun perdarahan intraserebri. Selain itu, gangguan ginjal dikaitkan dengan defisit neurologis yang lebih besar setelah stroke iskemik, hasil fungsional yang buruk dan kematian yang lebih besar. Setelah stroke iskemik akut, GGK lanjut (eGFR <30 ml/menit) telah dikaitkan dengan risiko transformasi hemoragik yang lebih tinggi (rasio odds [OR] 2,90, 95% CI – 1,26-6,68, P = 0,01). Pada pasien dengan perdarahan intraserebri, GGK sedang-berat telah dikaitkan dengan volume hematoma 2,3 kali lebih besar. Temuan ini mungkin mewakili profil komorbiditas yang lebih besar dari pasien dengan GGK yang mengalami stroke atau mencerminkan beban penyakit pembuluh darah otak subklinis terlihat pada pasien dengan gagal ginjal.

2.7. Evolusi Perdarahan intraserebri

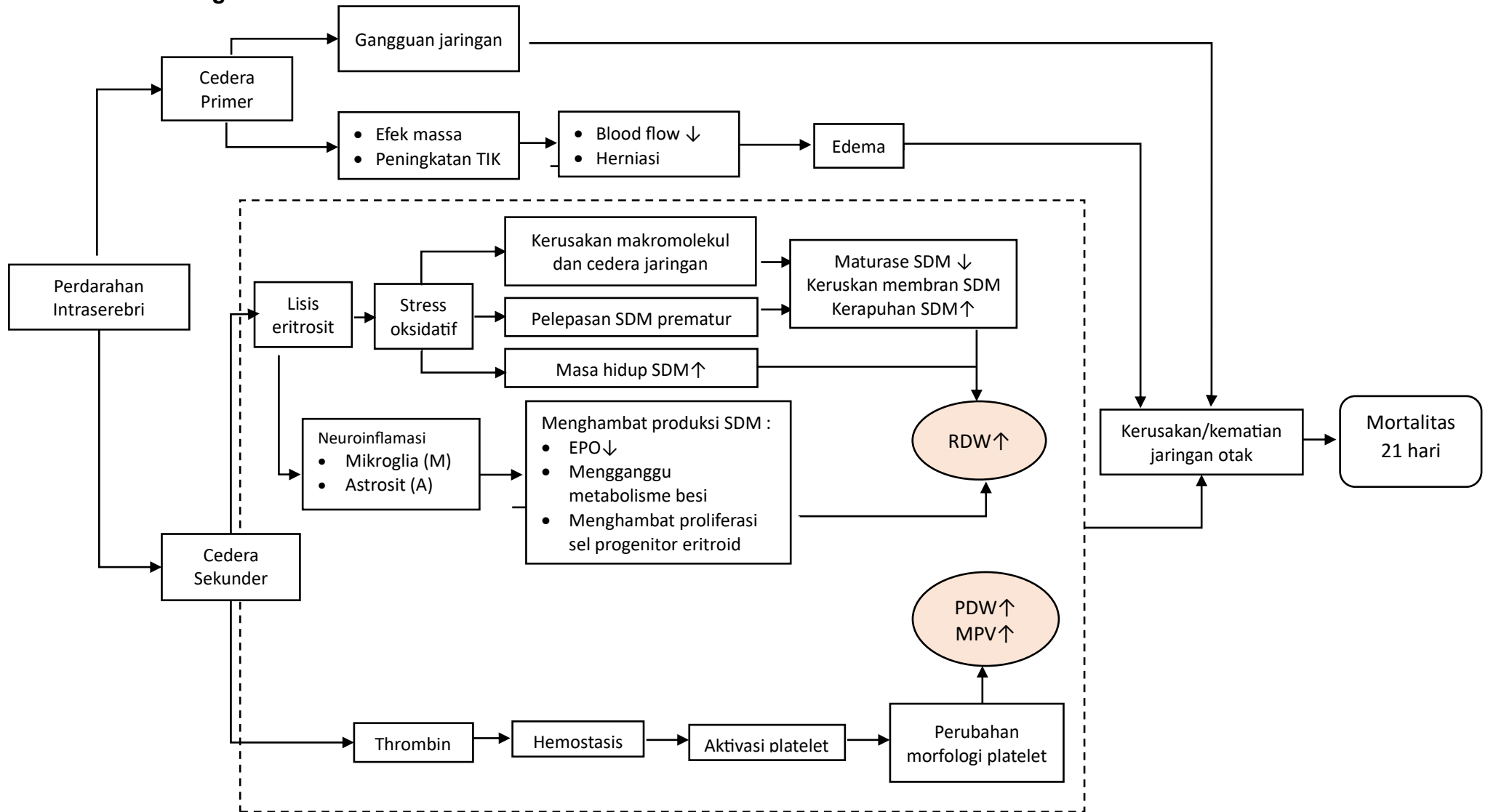
Proses patofisiologis evolusi dan resorpsi pada PIS yang melibatkan lima fase berbeda: hiperakut (<12 jam); akut (12 jam sampai 2 hari); subakut awal (2-7 hari); subakut terlambat (8 hari sampai 1 bulan); kronis (>1 bulan sampai tahun). Proses evolusi dan resorpsi ini secara langsung atau tidak langsung dipengaruhi oleh banyak faktor, termasuk lokasi hematoma, etiologi spesifik, ukuran, dan berbagai faktor biologis, termasuk penyakit penyerta, fisik umum, perawatan dan intervensi medis, hematokrit, dan tingkat pH.

Hematoma hiperakut adalah campuran sel darah merah bikonkaf normal (RBC), sel darah putih, dan trombosit. Hemoglobin intraseluler tetap teroksigenasi selama tahap ini. Pada fase akut, sel darah merah kehilangan energi dan menyusut, tetapi membrannya tetap utuh. Hemoglobin intraseluler mulai terdeoksigenasi selama fase ini. Fase subakut melibatkan transformasi hemoglobin terdeoksigenasi menjadi methemoglobin. Awalnya, membran sel darah merah tetap utuh, menyebabkan akumulasi methemoglobin intraseluler, tetapi pada fase subakut akhir, membran terdegradasi, dan methemoglobin dilepaskan ke ruang ekstraseluler. Fase kronis melibatkan konversi methemoglobin menjadi hemosiderin dan feritin, yang disimpan dalam makrofag.

Dalam referensi lain dikatakan bahwa evolusi lesi perdarahan intraserebri terdiri dari 3 tahap: deformasi, edema, dan nekrosis jaringan sekitarnya (tahap I); resorpsi hematoma (stadium II); dan resolusi penuh hematoma menghasilkan rongga berisi cairan (stadium III). Temuan pada CT scan dan MRI dapat membantu

menentukan usia hematoma. Selama 48 jam pertama, hematom yang luas memperlihatkan cairan darah, menunjukkan bahwa hematom berupa cairan dan belum membeku. Setelah 72 jam pertama atau lebih, edema menghasilkan daerah hipodens di sekitar lesi dan efek massa yang cukup besar. Dari 3 hingga 20 hari setelah perdarahan, area padat menjadi lebih kecil, dimulai dari perifer. Daerah perbatasan menjadi irregular dan terjadi pengurangan efek edema dan massa selama periode ini (Caplan and Kase, 2016). Penelitian *Zhao et al.*, (2007) mengemukakan bahwa resolusi hematoma sepenuhnya terjadi dalam waktu sekitar 21 hari (*Zhao et al.*, 2007).

2.6. Kerangka Teori



2.7. Kerangka Konsep



○ : Variabel Independen

■ : Variabel Antara

▭ : Variabel Dependen