

**KARAKTERISTIK PROFIL SEL DARAH  
MERAH SEBAGAI FAKTOR PREDIKTOR  
LUARAN KLINIS 30 HARI PADA PASIEN  
STROKE ISKEMIK**

**KARYA TULIS ILMIAH**

Untuk Memenuhi Sebagian Syarat Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran di  
Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana



Disusun Oleh :

**NATHANIA FADJARSUGENG**

**41180308**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS KRISTEN DUTA WACANA  
YOGYAKARTA**

2021

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI  
SKRIPSI/TESIS/DISERTASI UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademika Universitas Kristen Duta Wacana, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Nathania Fadjarsugeng  
NIM : 41180308  
Program studi : Kedokteran  
Fakultas : Kedokteran  
Jenis Karya : Skripsi

demikian pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Kristen Duta Wacana **Hak Bebas Royalti Noneksklusif** (*None-exclusive Royalty Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul:

**“KARAKTERISTIK PROFIL SEL DARAH MERAH SEBAGAI FAKTOR  
PREDIKTOR LUARAN KLINIS 30 HARI PADA PASIEN STROKE  
ISKEMIK”**

berserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti/Noneksklusif ini Universitas Kristen Duta Wacana berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama kami sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Yogyakarta  
Pada Tanggal : 8 Agustus 2022

Yang menyatakan



(Nathania Fadjarsugeng)  
NIM. 41180308

## LEMBAR PENGESAHAN

Skripsi dengan Judul :

### **KARAKTERISTIK PROFIL SEL DARAH MERAH SEBAGAI FAKTOR PREDIKTOR LUARAN KLINIS 30 HARI PADA PASIEN STROKE ISKEMIK**

Telah diajukan dan dipertahankan oleh :

**NATHANIA FADJARSUGENG**

**41180308**

dalam Ujian Skripsi Program Studi Pendidikan Dokter

Fakultas Kedokteran

Universitas Kristen Duta Wacana

serta telah dikoreksi dan disetujui

untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar

Sarjana Kedokteran pada 8 Maret 2022

**Nama Dosen**

**Tanda Tangan**

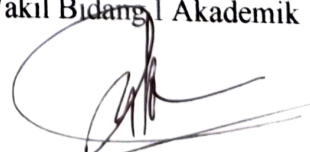
1. Dr. dr. Rizaldy Taslim Pinzon, Sp.S., M. Kes :  
(Dosen Pembimbing I)
2. dr. Sugianto, Sp. S, M.Kes Ph.D :  
(Dosen Pembimbing II)
3. dr. Kriswanto Widyo, Sp. S :  
(Dosen Penguji)

**Yogyakarta, 8 Maret 2022**

**Disahkan Oleh:**

Dekan

Wakil Bidang I Akademik

  
dr. The Maria Merwati Widagdo, Ph. D

dr. Christiane Marlene Sooai, M Biomed

**KOMISI ETIK PENELITIAN KEDOKTERAN DAN KESEHATAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN UKDW**

**SURAT PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN / ANTI  
PLAGIARISME**

Nama / NIM : **Nathania Fadjarsugeng / 41180308**

Instansi : Fakultas Kedokteran UKDW

Alamat : Jalan Dr. Wahidin Sudirohusodo 5-25 Yogyakarta, 55224

E-mail : [nathania.s@students.ukdw.ac.id](mailto:nathania.s@students.ukdw.ac.id)

Judul artikel : **KARAKTERISTIK PROFIL SEL DARAH MERAH  
SEBAGAI FAKTOR PREDIKTOR LUARAN KLINIS  
30 HARI PADA PASIEN STROKE ISKEMIK**

Dengan ini saya menyatakan bahwa tulisan ilmiah saya adalah asli dan hasil karya saya sendiri. Saya telah membaca dan memahami peraturan penulisan ilmiah dan etika karya tulis ilmiah yang telah dikeluarkan oleh FK UKDW. Saya sudah menaati semua peraturan penulisan karya tulis ilmiah yang berlaku. Apabila di kemudian hari, karya tulis ilmiah saya terbukti masuk dalam kategori plagiarisme, maka saya bersedia menerima sanksi sesuai peraturan yang berlaku

Yogyakarta, 8 Maret 2022

Yang menyatakan,



(Nathania Fs / 41180308)

## LEMBAR PENGESAHAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana,  
yang bertanda tangan dibawah ini, saya :

Nama : **Nathania Fadjarsugeng**

NIM : **41180308**

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Kristen Duta Wacana Hak Bebas Royalti Non Eksklusif (*Non Exclusive Royalty-Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul :

### **KARAKTERISTIK PROFIL SEL DARAH MERAH SEBAGAI FAKTOR PREDIKTOR LUARAN KLINIS 30 HARI PADA PASIEN STROKE ISKEMIK**

Dengan Hak Bebas Royalti Non Eksklusif, Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pengkalan data (database), merawat dan mempublikasi Karya Tulis Ilmiah selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis dan sebagai Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya

Yogyakarta, 8 Maret 2022

Yang menyatakan,



Nathania Fs



## KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa oleh karena berkat dan kasih karunia yang telah diberikan kepada penulis sehingga karya tulis ilmiah yang berjudul “Karakteristik Profil Sel Darah Merah sebagai Faktor Prediktor Luaran Klinis 30 Hari pada Pasien Stroke Iskemik” dapat terselesaikan. Penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada banyak pihak yang telah membantu, memberikan dukungan dan doa, serta mengarahkan karya tulis ilmiah ini hingga dapat selesai dengan baik kepada:

1. Tuhan Yesus Kristus atas berkat, bimbingan dan pertolonganNya kepada peneliti sehingga mampu menyelesaikan karya tulis ilmiah ini.
2. dr. The Maria Meiwati Widagdo, Ph. D selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana yang telah memberikan izin dalam penyusunan karya tulis ilmiah ini.
3. Dr, dr, Rizaldy Taslim Pinzon, Sp. S., M. Kes selaku dosen pembimbing I yang telah bersedia memberikan waktu, tenaga, banyak masukan dan dukungan kepada peneliti sehingga karya tulis ilmiah ini dapat tersusun dengan baik.
4. dr. Sugianto, Sp. S, M.Kes Ph.D selaku dosen pembimbing II yang telah bersedia memberikan waktu, tenaga, banyak masukan dan dukungan kepada peneliti sehingga karya tulis ilmiah ini dapat tersusun dengan baik.
5. dr. Kriswanto Widyo, Sp. S selaku dosen penguji yang telah bersedia memberikan waktu dan tenaga dalam memberikan saran serta masukan dalam proses penyusunan karya tulis ilmiah ini.

6. RS Bethesda Yogyakarta, dr. Theresia Avilla Riri Kusumosih, Sp. OG, Pak Yuson, Suster Mulat dan para suster poli saraf Bethesda yang telah memberikan izin dan membantu jalannya penelitian yang dilakukan hingga selesai dengan baik.
7. Wahyuning Angger Mulyowati, Christiana Shelly Budi Suharto, Fergielah Rahel Sampelintin dan Geasella Haylung Yuwono selaku sahabat terkasih penulis yang telah memberikan semangat dan dukungan selama menyusun karya tulis ilmiah ini.
8. Patrick Kurniawan Latumahina selaku kakak tingkat yang telah memberikan bantuan saran dan masukan terkait pertanyaan dari peneliti selama proses penyusunan karya tulis ilmiah ini.
9. Seluruh pihak yang telah ambil bagian dan membantu jalannya penelitian yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Penulis mengucapkan terima kasih untuk seluruh pihak yang terlibat dalam proses pembuatan karya tulis ilmiah ini. Harapannya penelitian ini dapat bermanfaat bagi seluruh pihak serta kemajuan pengetahuan dalam bidang kesehatan. Peneliti menyadari masih terdapat kekurangan dalam proses pembuatan karya tulis ilmiah ini dan terbuka atas kritik dan saran untuk pembuatan karya tulis yang lebih baik.

Yogyakarta, 8 Maret 2022



Nathania Fs

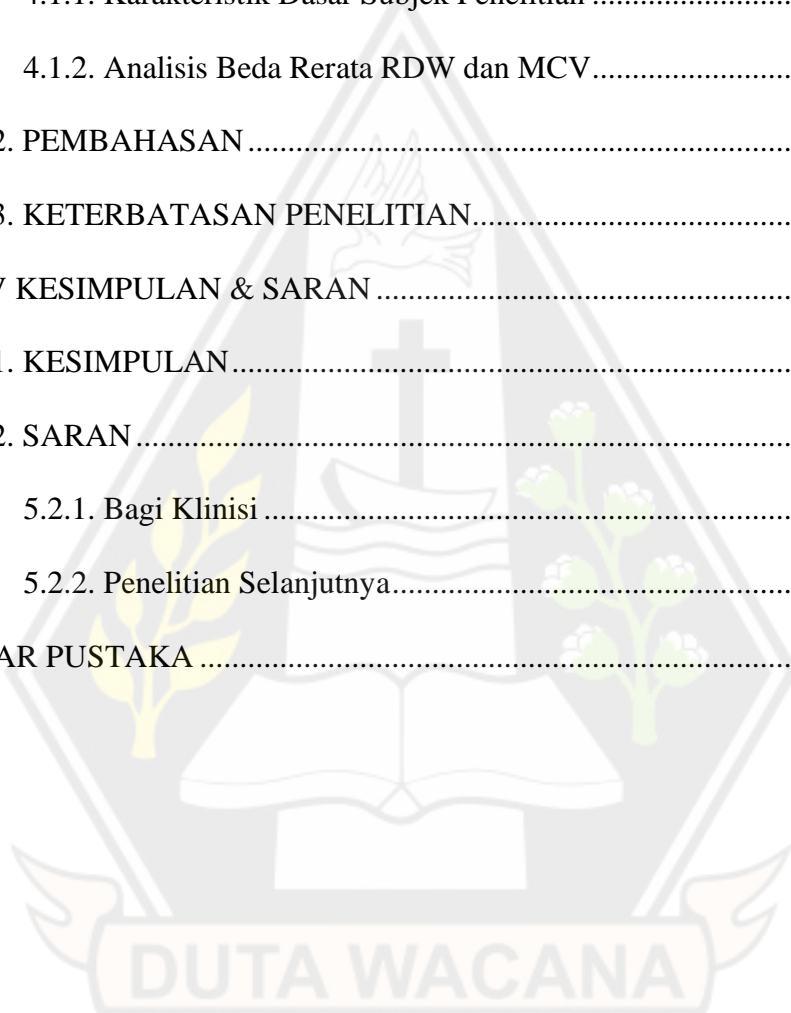
## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN KARYA TULIS ILMIAH .....	ii
SURAT PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN .....	iii
LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI .....	iv
KATA PENGANTAR .....	v
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR GAMBAR .....	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
ABSTRAK .....	xiii
ABSTRACT.....	xiv
BAB 1 PENDAHULUAN .....	1
1.1.LATAR BELAKANG.....	1
1.2.PERUMUSAN MASALAH .....	4
1.3.TUJUAN PENELITIAN .....	4
1.3.1. Tujuan Umum.....	4
1.3.2. Tujuan Khusus.....	5
1.4.MANFAAT PENELITIAN.....	5
1.5.KEASLIAN PENELITIAN.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	11
2.1. TINJAUAN PUSTAKA .....	11



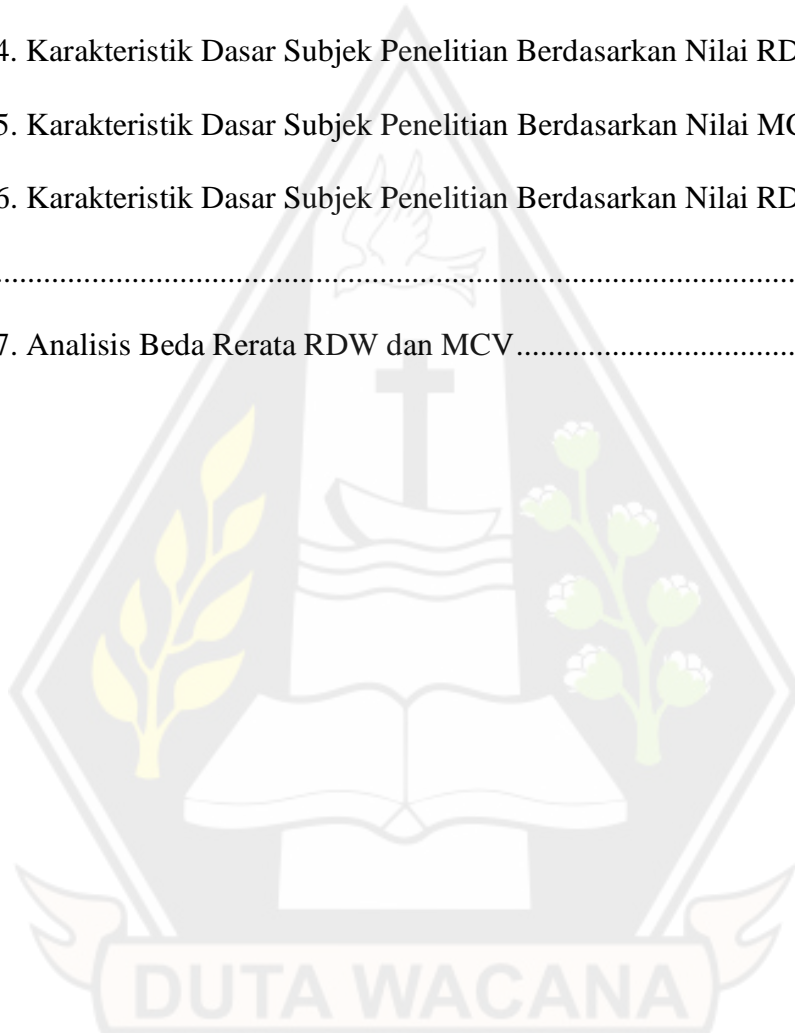
2.1.1. Stroke Iskemik .....	11
2.1.2. mRS ( <i>Modified Rankin Scale</i> ) .....	20
2.1.3. RDW ( <i>Red Blood Cell Distribution Width</i> ) .....	21
2.1.4. MCV ( <i>Mean Corpuscular Volume</i> ) .....	23
2.2. LANDASAN TEORI.....	24
2.3. KERANGKA TEORI .....	26
2.4. KERANGKA KONSEP.....	27
2.5. HIPOTESIS.....	27
BAB III METODE PENELITIAN .....	28
3.1. DESAIN PENELITIAN.....	28
3.2. TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN.....	28
3.3. POPULASI DAN SAMPLING .....	28
3.3.1. Pengambilan Sampel.....	28
3.3.2. Kriteria Inklusi .....	28
3.3.3. Kriteria Eksklusi .....	29
3.3.4. Teknik Sampling.....	29
3.4. VARIABEL PENELITIAN DAN DEFINISI OPERASIONAL.....	29
3.4.1. Variabel Penelitian.....	29
3.4.2. Definisi Operasional .....	30
3.5. JUMLAH SAMPEL.....	31
3.6. BAHAN DAN ALAT .....	32
3.7. PELAKSANAAN PENELITIAN.....	32
3.8. ANALISIS DATA .....	33

3.9. ETIKA PENELITIAN .....	34
3.10. JADWAL PENELITIAN .....	34
<b>BAB IV HASIL &amp; PEMBAHASAN.....</b>	<b>35</b>
4.1. HASIL PENELITIAN.....	35
4.1.1. Karakteristik Dasar Subjek Penelitian .....	36
4.1.2. Analisis Beda Rerata RDW dan MCV.....	43
4.2. PEMBAHASAN .....	44
4.3. KETERBATASAN PENELITIAN.....	52
<b>BAB V KESIMPULAN &amp; SARAN .....</b>	<b>53</b>
5.1. KESIMPULAN.....	53
5.2. SARAN .....	53
5.2.1. Bagi Klinisi .....	53
5.2.2. Penelitian Selanjutnya.....	53
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>54</b>



## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Keaslian Penelitian.....	6
Tabel 2. Definisi Operasional .....	30
Tabel 3. Jadwal Penelitian .....	34
Tabel 4. Karakteristik Dasar Subjek Penelitian Berdasarkan Nilai RDW .....	36
Tabel 5. Karakteristik Dasar Subjek Penelitian Berdasarkan Nilai MCV .....	38
Tabel 6. Karakteristik Dasar Subjek Penelitian Berdasarkan Nilai RDW dan MCV .....	40
Tabel 7. Analisis Beda Rerata RDW dan MCV.....	44



## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Kerangka Teori.....	26
Gambar 2. Kerangka Konsep .....	27
Gambar 3. Alur Penelitian Rerata RDW dan MCV.....	33
Gambar 4. Mekanisme Nilai MCV yang Meningkat dan Menurun pada Stroke Iskemik.....	51



## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 .....	67
Lampiran 2 .....	74
Lampiran 3 .....	75
Lampiran 4 .....	76
Lampiran 5 .....	78



# **KARAKTERISTIK PROFIL SEL DARAH MERAH SEBAGAI FAKTOR PREDIKTOR LUARAN KLINIS 30 HARI PADA PASIEN STROKE ISKEMIK**

Nathania Fadjarsugeng, Rizaldy Taslim Pinzon, Sugianto  
*Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana, Yogyakarta*

Korespondensi: Rizaldy Taslim Pinzon, Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana, Yogyakarta, Jl. Dr. Wahidin Sudirohusodo 5-25 Yogyakarta 552244 Indonesia, Email: [drpinzon17@gmail.com](mailto:drpinzon17@gmail.com)

## **ABSTRAK**

**Latar Belakang:** Stroke iskemik merupakan jenis stroke yang paling banyak ditemukan di Indonesia. Salah satu prediktor luaran klinis yang dapat digunakan adalah biomarker inflamasi (IL-6), namun biaya pemeriksaannya cukup mahal sehingga diperlukan pemeriksaan lain yang dapat mewakili inflamasi yang terjadi pada pasien stroke iskemik. Inflamasi dapat terlihat dari karakteristik profil sel darah merah yang dimiliki (nilai RDW dan MCV) ketika masuk rumah sakit.

**Tujuan:** Mengukur nilai RDW dan MCV ketika masuk rumah sakit serta luaran klinis 30 hari yang muncul, berupa disabilitas pada pasien stroke iskemik.

**Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian kohort retrospektif yang menggunakan data sekunder rekam medis pasien stroke iskemik RS Bethesda Yogyakarta yang tersimpan dalam register stroke elektronik. Jumlah subjek sebanyak 105 orang yang dikategorikan berdasarkan skor mRS yang terukur di hari ke-30, meliputi kelompok mandiri (skor 0-2) dan non mandiri (3-6). Selanjutnya, dari kedua kelompok tersebut dianalisis beda rerata nilai RDW dan MCV ketika masuk rumah sakit dengan uji t independen.

**Hasil:** Nilai RDW yang tinggi dan MCV yang rendah ketika masuk rumah sakit akan meningkatkan risiko terjadinya disabilitas 30 hari pada pasien stroke iskemik. Hubungan bermakna signifikan ditemukan pada nilai RDW dan luaran klinis yang muncul ( $p=0,008$ ), sedangkan pada nilai MCV tidak ditemukan hubungan bermakna signifikan ( $p=0,277$ ).

**Kesimpulan:** Karakteristik profil sel darah merah (nilai RDW dan MCV) ketika masuk rumah sakit dapat dijadikan salah satu prediktor luaran klinis 30 hari pada pasien stroke iskemik

**Kata Kunci:** Stroke iskemik, RDW, MCV, prediktor luaran klinis 30 hari, disabilitas



# CHARACTERISTIC OF RED BLOOD CELL PROFILE AS A PREDICTOR OF 30-DAY CLINICAL OUTCOME IN ISCHEMIC STROKE PATIENTS

Nathania Fadjarsugeng, Rizaldy Taslim Pinzon, Sugianto  
*Faculty of Medicine Duta Wacana Christian University, Yogyakarta*

Correspondence: Rizaldy Taslim Pinzon, Faculty of Medicine Duta Wacana Christian University, Yogyakarta, Dr. Wahidin Sudirohusodo street number 5-25 Yogyakarta 552244 Indonesia,  
Email: [drpinzon17@gmail.com](mailto:drpinzon17@gmail.com)

## ABSTRACT

**Background:** Ischemic stroke is the most common type of stroke in Indonesia. Clinical outcome in ischemic stroke patients can be predicted by measuring inflammatory biomarkers (IL-6), but the laboratory test is very expensive so it needs another test that can represent the inflammation, for the example by measuring RDW and MCV value (characteristic of red blood cell profile) when the patients hospitalized.

**Objective:** Measuring RDW and MCV value of ischemic stroke patients when they hospitalized with 30-day clinical outcome (disability).

**Methods:** This study is a retrospective cohort that used secondary data from medical records of ischemic stroke patients in Bethesda Hospital Yogyakarta and was conducted on 105 subjects. They are divided into 2 groups by their mRS score in 30-day after onset, (1) the independent group who had mRS score 0- 2, (2) the dependent group who had mRS score 3-6. After that, their mean difference of RDW and MCV value when they hospitalized are analyzed with independent t test.

**Results:** High RDW and low MCV value when ischemic stroke patients hospitalized increased 30-day disability risk. There was a statistically significant for RDW value and 30-day clinical outcome ( $p=0,008$ ), but there wasn't a statistically significant for MCV value and 30-day clinical outcome ( $p=0,277$ ).

**Conclusion:** Characteristic of red blood cell profile (RDW and MCV value) when ischemic stroke patients hospitalized can be used as a predictor of 30-day clinical outcome.

**Keywords:** Ischemic stroke, RDW, MCV, predictor of 30-day clinical outcome, disability

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1. LATAR BELAKANG**

Stroke merupakan penyebab kematian dan disabilitas terbanyak kedua di dunia, walaupun demikian, secara garis besar di dunia mengalami penurunan presentase kematian dan disabilitas akibat stroke hingga tahun 2016. Jumlah kasus kematian yang disebabkan oleh stroke, adalah 5,6 juta dengan presentase stroke iskemik (48,8%) dan stroke hemoragik (51,2%). Terkait disabilitas ditemukan adanya penurunan DALY (*Disability Adjusted Life Years*) di dunia sebesar 34.2% dengan presentase stroke iskemik (44,6%) dan stroke hemoragik (55,4%). Hal ini berbanding terbalik dengan yang terjadi di Indonesia, di mana didapatkan peningkatan jumlah kasus kematian sebesar 8,8% dan peningkatan DALY sebesar 6% (Johnson, 2019).

Selain itu, stroke masih menjadi penyakit tidak menular yang paling banyak ditemukan di Indonesia hingga tahun 2018 dengan prevalensi 2.120.362 orang (10,9%) (Dian Saraswati, 2021). Prevalensi tertinggi terdapat di Kalimantan Timur dan DIY dengan jenis stroke yang paling sering terjadi adalah stroke iskemik (Kementerian Kesehatan RI, 2018).

Stroke iskemik merupakan keadaan di mana menurunnya aliran darah ke otak yang berujung pada terganggunya fungsi neurologis (Jauch, 2020). Insidensi stroke iskemik di dunia, yaitu 9,5 juta kasus baru pada tahun 2016 dengan

prevalensi 67,5 juta serta mortalitasnya berkisar lebih dari 2,7 juta tiap tahunnya dunia (Lindsay *et al.*, 2019).

Etiologi yang mendasari terjadinya stroke iskemik adalah adanya thrombosis, emboli dan hipoperfusi sistemik. Thrombosis yang dimaksud adalah adanya obstruksi di arteri yang diakibatkan oleh kelainan dinding pembuluh darah, misalnya arteriosklerosis dan displasia fibromuskular. Emboli merujuk pada debris yang menyumbat arteri yang menuju ke otak dan hipoperfusi sistemik merupakan gangguan sirkulasi yang muncul pada aritmia, henti jantung, emboli pulmonal dan efusi perikardium (Caplan *et al.*, 2021).

Akibat berkurangnya aliran darah yang menuju ke otak, jaringan di otak akan iskemik dan menjadi infark. Luasnya infark berhubungan dengan peningkatan signifikan marker pro-inflamasi yang ada di dalam darah, yaitu IL-6 (Aref *et al.*, 2020). Walaupun demikian, marker pro-inflamasi lain yang dapat ditemukan adalah IL-1 $\beta$  dan TNF- $\alpha$ . Oleh karena itu, dalam perjalanan penyakitnya, munculnya gejala neurologis pada pasien stroke iskemik berhubungan dengan peningkatan kadar IL-6 dalam darah. Selain itu, kadar IL-6 yang sangat tinggi juga ditemukan pada pasien yang meninggal akibat stroke iskemik (Mosarrezai *et al.*, 2020). Dengan demikian, IL-6 dapat dijadikan salah satu indikator luaran klinis pada pasien stroke iskemik. Hal ini ditunjukkan dengan hasil studi sebelumnya terkait adanya luaran klinis yang buruk pada 21 dari 26 pasien pasca stroke iskemik dengan kadar IL-6 yang tinggi di dalam darah (Aref *et al.*, 2020).

Kadar IL-6 yang tinggi dapat ditemukan pada pasien yang memiliki RDW (*Red Blood Cell Distribution Width*) tinggi. Hal ini dibuktikan dengan hasil studi

yang telah dilakukan oleh Miyamoto *et al.*, (2015), bahwa kelompok pasien yang memiliki RDW lebih dari 15% memiliki kadar IL-6 lebih tinggi dibanding dengan kelompok pasien yang memiliki RDW kurang dari 15%. RDW merupakan bagian dari pemeriksaan profil sel darah merah untuk mengetahui variasi ukuran sel darah merah. Hasil yang lebih dari normal menunjukkan anisositosis sehingga makin tinggi hasil RDW maka makin tinggi pula variasi ukuran sel darahnya. Satuan dari pemeriksaan ini dapat berupa fL (RDW-SD) dan % (RDW-CV), di mana bergantung pada instrumen analisis hematologi yang digunakan. Nilai RDW-CV dapat dihubungkan dengan parameter sel darah merah lain, yaitu MCV (*Mean Corpuscular Volume*), di mana dalam perhitungannya RDW didapatkan dari standar deviasi MCV (Curry, 2015).

MCV yang rendah erat hubungannya dengan pasien stroke, karena perombakan yang lebih lambat dan perubahan masa hidup sel darah merah (Engström *et al.*, 2014). MCV adalah rerata ukuran sel darah merah dengan satuan berupa fL. Hasil yang lebih dari normal menandakan makrositosis (ukuran sel darah merah lebih besar daripada normal) dan kurang dari normal menandakan mikrositosis (ukuran sel darah merah lebih kecil daripada normal) (Curry, 2019).

Nilai RDW yang lebih dari normal dapat meningkatkan risiko terjadinya stroke dan dapat dikaitkan dengan luaran klinis yang muncul pada pasien stroke iskemik (Sarhan *et al.*, 2019). Studi lain juga menunjukkan bahwa RDW yang lebih dari normal dapat dijadikan prediktor kuat mortalitas pada pasien yang berusia lebih dari 45 tahun (Frackiewicz *et al.*, 2018). Hasil analisis parameter hematologis pada pasien stroke iskemik menunjukkan adanya nilai MCV yang lebih dari normal

(Sharif., 2020). Terkait hubungannya dengan luaran klinis yang muncul pada pasien stroke iskemik masih menjadi perdebatan, di mana pada penelitian yang telah dilakukan oleh Wu *et al.*, (2018) dengan metode kohort didapatkan adanya risiko kematian yang meningkat pada pasien yang memiliki nilai MCV lebih dari normal, serta pada hasil studi yang dilakukan oleh Hatamian *et al.*, (2014) dengan metode *cross-sectional*, ditemukan setiap adanya peningkatan 1 nilai MCV, maka risiko terjadinya kematian menurun sebesar 6%. Penelitian terkait nilai RDW dan MCV sebagai faktor prediktor luaran klinis yang muncul telah dilakukan pada pasien gagal ginjal kronik tingkat 3 hingga 5, inflamasi kronis dan kardiovaskular, namun belum spesifik untuk penyakit apa saja, ataupun terdapat pengecualian (Kor *et al.*, 2018).

## **1.2. PERUMUSAN MASALAH**

- a. Apakah nilai RDW ketika masuk rumah sakit dapat menjadi faktor prediktor luaran klinis 30 hari pada pasien stroke iskemik?
- b. Apakah nilai MCV ketika masuk rumah sakit dapat menjadi faktor prediktor luaran klinis 30 hari pada pasien stroke iskemik?

## **1.3. TUJUAN PENELITIAN**

### 1.3.1. Tujuan umum

Mengukur nilai RDW dan MCV ketika masuk rumah sakit dapat menjadi faktor prediktor luaran klinis 30 hari pada pasien stroke iskemik.

### 1.3.2. Tujuan khusus

- a. Mengukur nilai RDW pada pasien stroke iskemik ketika masuk rumah sakit dan disabilitas 30 hari yang muncul
- b. Mengukur nilai MCV pada pasien stroke iskemik ketika masuk rumah sakit dan disabilitas 30 hari yang muncul

## **1.4.MANFAAT PENELITIAN**

### a. Bagi pasien

Apabila dalam penelitian ini menunjukkan adanya hubungan antara profil sel darah merah (RDW dan MCV) ketika masuk rumah sakit dan luaran klinis 30 hari pada pasien stroke iskemik, maka hasil dari penelitian ini dapat memberikan gambaran pada pasien terkait hasil pengobatan yang akan dijalani. Selain itu, pasien akan mengetahui tujuan dari setiap pengobatannya.

### b. Bagi ilmu pengetahuan

Hasil dari penelitian ini dapat menjadi salah satu referensi bagi ilmu kedokteran dalam menentukan tatalaksana stroke iskemik, berdasarkan profil sel darah merah yang dimiliki ketika masuk rumah sakit.

### c. Bagi institusi dan tenaga Kesehatan

Jika telah dapat diketahui hubungan antara profil sel darah merah (RDW dan MCV) pasien stroke iskemik ketika masuk rumah sakit dan luaran klinisnya selama 30 hari akan dapat dijadikan pertimbangan bagi tenaga kesehatan untuk menentukan tatalaksana yang akan dilakukan selanjutnya dan dapat memberikan edukasi pada pasien secara tepat.



## 1.5.KEASLIAN PENELITIAN

Tabel 1. Keaslian Penelitian

Penelitian	Judul	Metode	Subjek	Hasil
(Hatamian <i>et al.</i> , 2014)	<i>The Relationship between Stroke Mortality and Red Blood Cell Parameters</i>	<i>Cross-sectional</i>	98 pasien stroke iskemik dengan rerata usia 71 tahun	Parameter sel darah merah yang berhubungan dengan mortalitas stroke adalah hitung jumlah sel darah merah dan MCV, di mana didapatkan penurunan risiko kematian di minggu pertama sebesar 6% di tiap kenaikan 1 nilai MCV, serta pada kenaikan 1 jumlah sel darah merah akan meningkatkan risiko kematian pada 1 minggu pertama sebesar 3 kali dan kematian pada 1 bulan pertama sebesar 2,5 kali.

(Wu <i>et al.</i> , 2018)	<i>Gradient Relationship between Increased Mean Corpuscular Volume and Mortality Associated with Cerebral Ischemic Stroke and Ischemic Heart Disease: A Longitudinal Study on 66,294 Taiwanese</i>	Kohort	66294 subjek yang diamati selama 9 tahun	Dari 3642 kasus kematian yang terjadi, ditemukan 663 di antaranya memiliki MCV yang tinggi, dengan hubungan signifikan pada stroke iskemik ( $p=0.067$ ) dan penyakit jantung iskemik ( $p=0.0992$ ).
(Kor <i>et al.</i> , 2018)	<i>The Prognostic Value of Interaction between Mean Corpuscular Volume and Red Cell Distribution Width in Mortality in Chronic Kidney Disease</i>	Kohort	1075 subjek yang diamati selama lebih dari 2 tahun	Kasus kematian terbanyak ditemukan pada kelompok pasien gagal ginjal kronis dengan nilai RDW dan MCV tinggi, yaitu 51 dari 158 kasus kematian keseluruhan serta didapatkan hubungan statistik signifikan antara

				luaran klinis dengan nilai RDW dan MCV yang dimiliki ( $p < 0.05$ ).
(Mayshita <i>et al.</i> , 2018)	Hubungan <i>Red Blood Cell Distribution</i> (RDW) dengan <i>National Institutes of Health Stroke Scale</i> (NIHSS) pada Pasien Stroke Iskemik Akut yang Dirawat di Unit Stroke RSUP DR. Sardjito	<i>Cross-sectional</i>	51 pasien stroke iskemik	Diketahui adanya hubungan antara nilai RDW dan NIHSS ketika masuk rumah sakit dengan koefisien korelasi $r=0.296$ serta nilai $p=0.035$ .
(Sarhan <i>et al.</i> , 2019)	<i>Red Blood Cell Distribution Width as a Predictor Clinical Outcome in Acute Ischemic Stroke Patients</i>	<i>Analytical Case Control</i>	150 pasien stroke iskemik dan 150 pasien kontrol dengan usia dan jenis kelamin yang sama	Didapatkan perbedaan signifikan antara RDW pasien stroke iskemik dengan kontrol ( $p = < 0.001$ ) dan hubungan signifikan dengan luaran klinis jangka pendek pasien stroke iskemik ( $p=0.02$ ) sehingga

makin tinggi RDW,  
maka makin buruk  
luaran klinisnya.

---

Penelitian yang telah dilakukan oleh Sarhan *et al.*, (2019) menggunakan metode *case control*, dengan 150 pasien stroke iskemik dan 150 pasien kontrol yang diambil sampel darahnya dan dianalisis dengan *automated blood cell counter* (SYSMEX K1000 *hematology analyzer*). Selain itu, dilakukan pula pemeriksaan fisik dan neurologis dengan GCS (*Glasgow Coma Scale*), mRS (*Modified Rankin Scale*) dan NIHSS (*National Institutes of Health Stroke Scale*). Hasilnya ditemukan bahwa terdapat perbedaan signifikan antara rata-rata RDW pada pasien stroke iskemik dan kontrol ( $p \leq 0.001$ ) dengan hubungan signifikan antara luaran klinis jangka pendek dan nilai RDW ( $p=0.02$ ). Selanjutnya, di Indonesia baru terdapat penelitian terkait nilai RDW dan NIHSS ketika masuk rumah sakit yang telah dilakukan oleh Mayshita *et al.*, di mana didapatkan nilai rerata RDW sebesar 13.7% dan nilai rerata NIHSS sebesar 6.7% yang memiliki hubungan korelasi  $r=0.296$  dengan nilai  $p=0.035$ . Penelitian ini hanya meneliti antara nilai RDW dan NIHSS ketika masuk rumah sakit sehingga belum diteliti terkait hubungannya dengan luaran klinis yang muncul.

Selama 9 tahun, Wu *et al.*, (2018) meneliti 66,294 subjek yang mengalami stroke iskemik ataupun penyakit jantung iskemik, dengan metode kohort dan diteliti terkait nilai MCV dan mortalitasnya. Oleh karena mortalitas dipengaruhi oleh faktor lain, (usia, profil lipid, aktivitas fisik, merokok, tekanan darah) dalam penelitian ini juga dianalisis dan didapatkan hubungan signifikan antara mortalitas

dan MCV pada pasien stroke iskemik ( $p=0.067$ ) dan penyakit jantung iskemik ( $p=0.0992$ ). Hal ini diperkuat dengan ditemukannya 663 dari 3642 kasus kematian memiliki nilai MCV yang tinggi, namun pada hasil penelitian yang telah dilakukan oleh Hatamian *et al.*, (2014) dengan metode *cross-sectional*, didapatkan setiap kenaikan 1 nilai MCV akan menurunkan risiko kematian sebesar 6%.

Sebanyak 1075 pasien gagal ginjal kronis yang diteliti dalam kurun waktu lebih dari 2 tahun oleh Kor *et al.*, (2018) dengan metode kohort dibagi menjadi 4 kelompok berdasarkan nilai RDW dan MCV yang dimiliki, meliputi grup A (RDW  $\leq 14.9\%$  ; MCV  $\leq 91.6$  fL), B (RDW  $> 14.9\%$  ; MCV  $\leq 91.6$  fL), C (RDW  $\leq 14.9\%$  ; MCV  $> 91.6$  fL) dan D (RDW  $> 14.9\%$  ; MCV  $> 91.6$  fL). Dari keempat kelompok tersebut, kasus kematian paling banyak ditemukan di grup D, yaitu 51 kasus, di mana jumlah kasus kematian keseluruhan 158 pasien. Setelah dianalisis, diketahui bahwa terdapat hubungan statistik signifikan antara luaran klinis dengan nilai RDW dan MCV yang dimiliki ( $p < 0.05$ ).

Hal yang membedakan penelitian ini dari penelitian sebelumnya, adalah penelitian ini meneliti profil sel darah merah yang mencakup RDW dan MCV dengan metode retrospektif kohort. Luaran klinis yang diteliti adalah disabilitas 30 hari yang muncul dengan bantuan sistem skoring mRS (*Modified Rankin Scale*).

## **BAB V**

### **KESIMPULAN & SARAN**

#### **5.1. Kesimpulan**

Nilai RDW yang meningkat ketika masuk rumah sakit akan meningkatkan risiko disabilitas 30 hari pada pasien stroke iskemik ringan dan sedang, namun, nilai MCV yang meningkat tidak meningkatkan risiko disabilitas 30 hari pada pasien stroke iskemik ringan dan sedang.

#### **5.2. Saran**

##### 5.2.1. Bagi Klinisi

Pemeriksaan profil sel darah merah terbukti berhubungan dengan luaran klinis 30 hari pada pasien stroke iskemik sehingga nilai RDW dan MCV ketika masuk rumah sakit dapat dijadikan salah satu pertimbangan terkait disabilitas 30 hari yang akan muncul.

##### 5.2.2. Penelitian Selanjutnya

Pada penelitian selanjutnya dapat dilakukan pada pasien stroke iskemik berat dengan luaran klinis yang diteliti tidak hanya disabilitas. Oleh karena kadar IL-6 yang meningkat dapat bertahan hingga 90 hari setelah onset, maka dapat diteliti terkait karakteristik profil sel darah merah dengan luaran klinis 90 hari yang muncul.



**DAFTAR PUSTAKA**

- Adams, H. P. and Biller, J. (2015) 'Classification of Subtypes of Ischemic Stroke', *Stroke*, 46(5), pp. 114-117.
- Alamri, B. N. Bahabri, A., Aldereihim, A.A., Alabduljabbar, B., Alsubaie, M. M., Alnaqeb, D. *et al.* (2019) 'Hyperglycemia effect on red blood cells indices', *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 23, pp. 2139-2150.
- Alexandru, R., Terecoasa, E. O., Bajenaru, O. A. and Tiu, C. (2017) 'Etiologic classification of ischemic stroke: Where do we stand?', *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 159, pp. 93-106.
- Alis, R., Fuster, O., Rivera, L., Romagnoli, M. and Vaya, A. (2015) 'Influence of age and gender on red blood cell distribution width', *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 53(2), pp. 25–28.
- Aminoff, M. J. and Josephson, S. A. (2021) , 'Aminoff's neurology and general medicine', 6<sup>th</sup> Edition. United States: Elsevier, pp. 87-100.
- Amort, M., Fluri, F., Weisskopf, F., Gensicke, H., Bonati, L. H., Lyrer, P.A. *et al* (2012) 'Etiological classifications of transient ischemic attacks: Subtype classification by toast, ccs and asco-a pilot study', *Cerebrovascular Diseases*, 33, pp. 508-516
- Aref, H. M. A., Fahmy, N.A., Khalil, S.H., Ahmed, M. F., Elsadek, A. and Abdulghani, M. O. (2020) 'Role of interleukin-6 in ischemic stroke outcome', *Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*, 56(12), pp. 1-7.
- Bai, Q., Lyu, Z., Yang, X., Pan, Z., Lou, J. and Dong, T. 'Epi- gallicocatechin-3-gallate promotes angiogenesis via up- regulation of Nfr2 signaling pathway in a mouse model of ischemic stroke', *Behavioural Brain Research*, 321, pp. 79–86.

- Benjamin, E. J., Muntner, P., Alonso, A., Bittencourt, M. S., Callaway, C. W., Carson, A. P. *et al* (2019) 'Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association', *Circulation*, 139(10), pp. 56-528.
- Borah, M., Dhar, S., Gogoi, D.M. and Ruram, A.A. (2016) 'Association of serum calcium levels with infarct size in acute ischemic stroke: Observations from Northeast India', *Journal of Neurosciences in Rural Practice*, 7(1), pp. 41-45.
- Bots, S. H., Peters, S. A. E. and Woodward, M. (2017) 'Sex differences in coronary heart disease and stroke mortality: A global assessment of the effect of ageing between 1980 and 2010', *BMJ Global Health*, 2(2), pp. 1-8
- Bustamante, A., Sobrino, T., Giralt, D., Berrocoso, T. G., Liombart, V., Ugarriza, I. *et al* (2014) 'Prognostic value of blood interleukin-6 in the prediction of functional outcome after stroke: a systematic review and meta-analysis', *J Neuroimmunol*, 274(1-2), pp. 215-224.
- Cameron, P., Little, M., Mitra, B. and Deasy, C. (2020) , 'Textbook of Adult Emergency Medicine', 5<sup>th</sup> Edition. Australia: Elsevier, pp 356-364
- Campbell, B. C. V., Silva, D. A D., Macleod, M. R., Coutts, S. B., Schwamm, L. H., Davis, S. M. *et al* (2019) 'Ischaemic stroke', *Nature Reviews Disease Primers*, 5(1), pp. 70.
- Caplan, L. R., Kasner, S. E. and Dashe, J. F. (2021) 'Etiology, classification, and epidemiology of stroke'. Available at : [https://www.uptodate.com/contents/etiology-classification-and-epidemiology-of-stroke?sectionName=EPIDEMIOLOGY&search=ischemic%20stroke&topicRef=14086&anchor=H7719405&source=see\\_link#H11](https://www.uptodate.com/contents/etiology-classification-and-epidemiology-of-stroke?sectionName=EPIDEMIOLOGY&search=ischemic%20stroke&topicRef=14086&anchor=H7719405&source=see_link#H11) (Accessed: 25 September 2021)
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2021) 'Types of Stroke'. Available at : [https://www.cdc.gov/stroke/types\\_of\\_stroke.htm](https://www.cdc.gov/stroke/types_of_stroke.htm) (Accessed: 25 September 2021)

- Chen, R., Ovbiagele, B. and Feng, W. (2016) 'Diabetes and Stroke: Epidemiology, Pathophysiology, Pharmaceuticals and Outcomes', *American Journal of the Medical Sciences*, 351(4), pp. 380-386.
- Chernecky, C. C. and Berger, B. J. (2013), *Laboratory Tests and Diagnostic Procedures*, 6<sup>th</sup> Edition. Australia: Elsevier, pp. 181-266
- Christensen, B. (2018) 'Modified Rankin Scale' Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/2172455-overview#a1> (Accessed: 25 September 2021)
- Courties, G., Herisson, F., Sager, H. B., Heidt, T., Ye, Y., Wei, Y. *et al* (2015) 'Ischemic Stroke Activates Hematopoietic Bone Marrow Stem Cells', *Circulation Research*, 116(3), pp. 407-417.
- Crapser, J., Ritzel, R., Verma, R., Venna, V. R., Liu, F., Chauhan, A. *et al* (2016) 'Ischemic stroke induces gut permeability and enhances bacterial translocation leading to sepsis in aged mice', 8(5), pp. 1049-1063.
- Culafic, J. Kolarovic, J., Pezo, L., Cabarkapa, V., Nikolic, S., Stojadinovic, A. *et al.* (2018) 'Serum Concentration of Hepcidin as an Indicator of Iron Reserves in Children', *Journal of Medical Biochemistry*, 37(4), pp. 456-464.
- Curry, C. V. (2015) 'Red Cell Distribution Width (RDW) Test'. Available at : <https://emedicine.medscape.com/article/2098635-overview#a1> (Accessed: 26 September 2021)
- Curry, C. V. (2019) 'Mean Corpuscular Volume (MCV)'. Available at : <https://emedicine.medscape.com/article/2085770-overview#a1> (Accessed: 26 September 2021)
- Dai, L., Mick, S. L., McCrae, K. R. , Houghtaling, P. L., Blackstone., E. H. and Koch, C.G. (2019) 'Prognostic Value of Preoperative Red Cell Distribution Width: Fine-Tuning by Mean Corpuscular Volume', *Annals of Thoracic Surgery*, 108(6), pp. 1830-1838.

- Dankbaar, J. W., Horsch, A. D., van den Hoven, A. F., Kappelle, L. J., van der Schaff, I. C., van Seeters, T. *et al* (2017) 'Prediction of Clinical Outcome after Acute Ischemic Stroke: The Value of Repeated Noncontrast Computed Tomography, Computed Tomographic Angiography, and Computed Tomographic Perfusion', *Stroke*, 48(9), p dp. 2593-2596.
- Davis, A. G., Nightingale, S., Springer, P. E., Solomons, R., Arenivas, A., Wilkinson, R. J. *et al* (2019) 'Neurocognitive and functional impairment in adult and paediatric tuberculous meningitis', *Wellcome Open Research*, 4(178), pp. 1-15.
- Dean A.G., Sullivan K.M. and Soe M.M. (2013) 'OpenEpi: Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health, Version'. Available at: [www.OpenEpi.com](http://www.OpenEpi.com) (Accessed: 25 September 2021)
- Denorme, F. Wyseure, T., Peeters, M., Vandeputte, N., Gils, A., Deckmyn, H. *et al*. (2016) 'Inhibition of Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor and Plasminogen Activator Inhibitor-1 Reduces Ischemic Brain Damage in Mice', *Stroke*, 47(9), pp, 2419-2422.
- Dian Saraswati, R. (2021) 'Transisi Epidemiologi Stroke sebagai Penyebab Kematian pada Semua Kelompok Usia di Indonesia', *Seminar Nasional Riset Kedokteran (SENSORIK) II*, 2(1), pp. 81-86.
- Duan, Y., Chen, F., Lin, L., Wei, W. and Huang, Y. (2015) 'Leukoaraiosis rather than lacunes predict poor outcome and chest infection in acute ischemic stroke patients', *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 8(10), pp. 19304-19310.
- Drieu, A., Levard, D., Vivien, D. and Rubio, M. (2018) 'Anti-inflammatory treatments for stroke: from bench to bedside', *Therapeutic Advances in Neurological Disorder*, 11, pp. 1-15.
- Engström, G., Smith, J. G., Persson, M., Nilsson, P. M., Melander, O. and Hedblad, B. (2014) 'Red cell distribution width, haemoglobin A1c and incidence of diabetes mellitus', *Journal of Internal Medicine*, 276(2), pp. 174-183

- Fava, C., Cattazzo, F., Hu Z. D., Lippi, G. and Montagnana, M. (2019) 'The role of red blood cell distribution width (RDW) in cardiovascular risk assessment: useful or hype?', *Annals of Translational Medicine*, 7(20), pp. 581.
- Feng, G. H., Li, H. P., Li, Q. L., Fu, Y. and Huang, R. B. (2017) 'Red blood cell distribution width and ischaemic stroke', *Stroke and Vascular Neurology*, 2(3), pp. 172-175.
- Frackiewicz, J., Wlodarek, D., Brzozowska, A., Wierzbicka, E., Slowinska, M., Wadolowska, L. *et al* (2018) 'Hematological parameters and all-cause mortality: A prospective study of older people', *Aging Clinical and Experimental Research*, 30, pp. 517-526
- Gabriel, F., Dannug, A. and Noble, P. (2017) 'Leukocytosis as a predictor of poor outcomes in acute ischemic stroke among adults: A meta analysis', *Journal of the Neurological Sciences*, 381, pp. 505-506.
- Gao, J., Parsons, M. W., Kawano, H., Levi, C. R., Evans, T. J., Lin, L. *et al.* (2017) 'Visibility of CT early ischemic change is significantly associated with time from stroke onset to baseline scan beyond the first 3 hours of stroke onset', *Journal of Stroke*, 19(3), pp. 340-346.
- Gong L., Gu, Y., Yu, Q., Wang, H., Zhu, X., Dong, Q. *et al* (2020) 'Prognostic Factors for Cognitive Recovery Beyond Early Poststroke Cognitive Impairment (PSCI): A Prospective Cohort Study of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage', *frontiers in Neurology*, 11, pp. 1-10.
- Hall, C. N., Reynell, C., Gesslein, B., Hamilton, N. B., Mishra, A., Sutherland, B. A. *et al* (2014) 'Capillary pericytes regulate cerebral blood flow in health and disease', *Nature*, 508, pp. 55-60.
- Han, J., Wang, M., Jing, H., Wang, M., Shi, M. Ren, M. *et al* (2014) 'Epigallocatechin gallate protects against cerebral ischemia-induced oxidative stress via Nrf2/ARE signaling', *Neurochemical Research*, 39(7), pp. 1292-1299.
- Harrison, J. K., McArthur, K. S. and Quinn, T. J. (2013) 'Assessment scales in stroke: clinimetric and clinical considerations', *Clinical Interventions in*



*Aging*, 8, pp. 201-211.

Hashem, S. S., Helmy. S. M., El-Fayomy, N. M., Oraby, M. I., Meshawy, M., Dawood, N. A. *et al* (2018) 'Predictors of stroke outcome: the role of hemorheology, natural anticoagulants, and serum albumin', *Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*, 54(18), pp. 1-7.

Hatamian H, Saberi A, Pourghasem M. (2014) 'The relationship between stroke mortality and red blood cell parameters', *Iran J Neurol*, 13(4), pp. 237-240.

He, Z., Shen, C., Wang, B., and Luo, Y. (2017) 'An Acute Ischemic Stroke Resulting from Aortic Dissection', *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 26(12), pp. 221-223

Hoffman, R., Benz, E. J., Silberstein, L. E., Heslop, H. E., Weitz, J. I., Anastasi, J. *et al* (2018) *Hematology: Basic Principles and Practice*, 7<sup>th</sup> Edition. Philadelphia: Elsevier, pp. 458-476.

Huang, H., Chen, Y. M., Zhu, F., Tang, S. T., Xiao, J. D., Li, L. L. *et al* (2015) 'Down-regulated Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase activity in ischemic penumbra after focal cerebral ischemia/reperfusion in rats', *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 8(10), pp. 12708-12717.

Jadav, D. S. (2018) 'Stress hyperglycemia affecting clinical outcome in ischemic stroke patients', *Journal of Medical Science And clinical Research*, 6(11), pp 637-641.

Jauch, E. C. (2020) 'Ischemic Stroke'. Available at : <https://emedicine.medscape.com/article/1916852-overview#a2> (Accessed: 25 September 2021)

Johnson, C. O. (2019) 'Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016', *The Lancet Neurology*, 18(5), pp. 439-458



- Jomrich, G., Hollenstein, M., John, M., Risti, R., Paireder, M., Kristo, I. *et al* (2018) 'Elevated Mean Corpuscular Volume Predicts Poor Outcome in Patients With Adenocarcinomas of the Esophagogastric Junction', *Journal of the American College of Surgeons*, 227(4), pp. 1-8.
- Kementerian Kesehatan RI (2018) 'Laporan Riskesdas 2018', *Laporan Nasional Riskesdas 2018*, Jakarta: Lembaga Penerbit Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan
- Khongkhatithum, C., Kadegasem, P., Sasanakul, W., Thampratankul, L., Chuansumrit, A. and Sirachainan, N. (2019) 'Abnormal red blood cell indices increase the risk of arterial ischemic stroke in children', *Journal of Clinical Neuroscience*, 62, pp. 117-120.
- Kim, D. Y., Hong, D. Y., Kim, S. Y., Park, J. J., Kim, J. W., Park, S. O. *et al* (2021) 'Prognostic value of red blood cell distribution width in predicting 3-month functional outcome of patients undergoing thrombolysis treatment for acute ischemic stroke', *Medicine (United States)*, 100(37), pp. 1-7.
- Kor, C. T., Hsieh, Y. P., Chang, C. C. and Chiu, P. F. (2018) 'The prognostic value of interaction between mean corpuscular volume and red cell distribution width in mortality in chronic kidney disease', *Scientific Reports*, 8(11870), pp. 1-8.
- Kuriakose, D. and Xiao, Z. (2020) 'Pathophysiology and treatment of stroke: Present status and future perspectives', *International Journal of Molecular Sciences*, 21(20), pp. 7609.
- Lee, H. Bin, Kim, J., Oh, S. Hun, Kim, S. Heum, Kim, H. Sook, Kim, W. Chan *et al* (2016) 'Red blood cell distribution width is associated with severity of leukoaraiosis', *PLoS ONE*, 11(2), pp. 1-11.
- Li, W.H., Yang, Y. L., Cheng, X., Liu, M., Zhang, S. S., Wang, Y. H. *et al* (2020) 'Baicalein attenuates caspase-independent cells death via inhibiting PARP-1 activation and AIF nuclear translocation in cerebral ischemia/reperfusion rats', *Apoptosis*, 25(5-6), pp. 354-369.

- Liang, G., Shi, B., Luo, W. and Yang, J. (2015) 'The protective effect of caffeic acid on global cerebral ischemia- reperfusion injury in rats', *Behavioral and Brain Functions*, 11(18), pp. 1-10.
- Lindsay, M. P., Norrving, B., Sacco, R. L., Brainin, M., Hacke, W., Martins, S. *et al* (2019) 'World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2019', *International Journal of Stroke*, 14(8), pp. 806-817.
- Lippi, G., Salvagno, G. L. and Guidi, G. C. (2014) 'Red blood cell distribution width is significantly associated with aging and gender', *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 52(9), pp. 197-199.
- Mondal, N. K., Behera, J., Kelly, K. E., George, A. K., Tyagi, P. K. and Tyagi, N. (2019) 'Tetrahydrocurcumin epigenetically mitigates mitochondrial dysfunction in brain vasculature during ischemic stroke', *Neurochemistry International*, 122, pp. 120- 138.
- Mayashita, A., Asmedi, A., Rachmat, T. and Farida, S. (2018) 'Hubungan Red Blood Cell Distribution (RDW) dengan National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) pada Pasien Stroke Iskemik Akut yang Dirawat di Unit Stroke RSUP DR. Sardjito', *Callosum Neurology*, 1(2), pp. 61-64.
- Mehndiratta, P., Chapman Smith, S. and Worrall, B. B. (2015) 'Etiologic Stroke Subtypes: Updated Definition and Efficient Workup Strategies', *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*, 17(1), pp. 357.
- Meschia, J. F., Bushnell, C., Albala, B. B., Braun, L. T., Bravata, D. M., Chaturvedi, S. *et al* (2014) 'Guidelines for the primary prevention of stroke: A statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association', *Stroke*, 45(12), pp. 3754-3832 .
- Miyamoto, K., Inai, K., Takeuchi, D., Shinohara, T., Nakanishi, T. (2015) 'Relationships among red cell distribution width, anemia, and interleukin-6 in adult congenital heart disease', *Circulation Journal*, 79(5), pp. 1100-1106.
- Mosarrezaii, A., Nikpour, M. R. A., Mehryar, H. R., Anzali, B. C., Zadeh, S. N., Babaei, S. *et al* (2020) 'Investigating the relationship between interleukin-6

serum levels and outcome in acute ischemic CVA', *Brain and Behavior*, 10(8), pp. 1-9.

Mozaffarian, D., Benjamin, E. J., Go, A. S., Arnett, D. K., Blaha, M. J., Cushman, M. *et al* (2016) 'Heart disease and stroke statistics-2016 update a report from the American Heart Association', *Circulation*, 133(4), pp. 38-360.

Nan, W., Zhonghang, X., Keyan, C., Tongtong, L., Wanshu, G. and Zhongxin, X. (2018) 'Epigallocatechin-3-gallate reduces neuronal apoptosis in rats after middle cerebral artery occlusion injury via PI3K/AKT/eNOS signaling pathway', *BioMed Research International*, 2018, pp.1-9.

Noguchi-Sasaki, M., Sasaki, Y., Shimonaka, Y., Mori, K. and Fujimoto-Ouchi, K. (2016) 'Treatment with anti-IL-6 receptor antibody prevented increase in serum hepcidin levels and improved anemia in mice inoculated with IL-6-producing lung carcinoma cells', *BMC Cancer*, 16(270), pp. 1-11.

Ojaghihaghghi, S., Vahdati, S. S., Mikaeipour, A. and Ramouz, A. (2017) 'Comparison of neurological clinical manifestation in patients with hemorrhagic and ischemic stroke', *World Journal of Emergency Medicine*, 8(1), pp. 34-38.

Powers, W. J., Rabinstein, A. A., Ackerson, T., Adeoye, O. M., Bambakidis, N. C., Becker, K. *et al* (2019) 'Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association', *Stroke*, 50(12), pp. 344-418.

Quinn, T. J., Rowan, M. T., Coyte, A., Clark, A. B., Musgrave, S. D., Metcalf, A. K. *et al* (2017) 'Pre-stroke modified Rankin Scale: Evaluation of validity, prognostic accuracy, and association with treatment', *Frontiers in Neurology*, 8(275), pp. 1-7.

Ramiro, L., Simats, A., Berrocoso, T. G. and Montaner, J. (2018) 'Inflammatory molecules might become both biomarkers and therapeutic targets for stroke management', *Therapeutic Advances in Neurological Disorder*, 11, pp. 1-24.

- Sacco, R. L., Kasner, S. E., Broderick, J. P., Caplan, L. R., Connors, J. J., Culebras, A. *et al* (2013) 'An Updated Definition of Stroke for the 21st Century', *Stroke*, 44, pp. 2064-2089.
- Salvagno, G. L., Gomar, F. S., Picanza, A. and Lippi, G. (2015) 'Red blood cell distribution width: A simple parameter with multiple clinical applications', *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 52(2), pp. 86-105.
- Sarhan, A., El-Sharkawy, K. A., Elkhatib, T. H. M. and Hassan, A. A. M. (2019) 'Red Blood Cell Distribution Width as a Predictor of Clinical Outcome in Acute Ischemic Stroke Patients', *International Journal of Clinical and Experimental Neurology*, 7(1), pp. 1-6.
- Sreenivas, G. B. and Krishna, B. V. (2021) 'Red Blood Cell Distribution Width as a prognosticator of Clinical Outcome in Acute Ischemic Stroke', *European Journal of Molecular & Clinical Medicine*, 8(4), pp. 1052-1057.
- Choudhary, S., Chowdhury, D., Mishra, T. K. and Agarwal, S. (2018) 'Temporal profile of serum levels of IL-6 in acute ischemic stroke and its relationship with stroke severity and outcome in Indian population', *International Journal of Integrative Medical Sciences*, 5(1), pp. 555-560.
- Shao, Q., Li, L., Li, G. and Liu, T. (2015) 'Prognostic value of red blood cell distribution width in heart failure patients: A meta-analysis', *International Journal of Cardiology*, 20(179), pp. 495-499.
- Shaafi, S., Sharifipour, E., Rahmanifar, R., Hejazi, S., Andalib, S., Nikanfar, M. *et al* (2014) 'Interleukin-6, a reliable prognostic factor for ischemic stroke', *Iran J Neurol*, 13(2), pp. 70-76.
- Sharif, S. (2020) 'Analysis of hematological parameters in patients with ischemic stroke', *International Journal of Endocrinology and Metabolism*, 8(1), pp. 17-20.
- Smith, C.J., Hulme, S., Vail, A., Heal, C., Parry-Jones, A. R., Scarth, S. *et al* (2018) 'SCIL-STROKE (Subcutaneous Interleukin-1 Receptor Antagonist in Ischemic Stroke): A Randomized Controlled Phase 2 Trial', *Stroke*, 49(5),

pp. 1210-1216

- Soliman, R. H. *et al.* (2018) 'Risk factors of acute ischemic stroke in patients presented to Beni-Suef University Hospital: prevalence and relation to stroke severity at presentation', *Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*, 54(8), pp. 1-9.
- Tajuddin, S. M., Nalls, M. A., Zonderman, A. B. and Evans, M. K. (2017) 'Association of red cell distribution width with all-cause and cardiovascular-specific mortality in African American and white adults: A prospective cohort study', *Journal of Translational Medicine*, 15(208), pp. 1-10.
- Tenekecioglu, E., Yilmaz, M., Yontar, O. C., Bekler, A., Peker, T., Karaagac, K. *et al* (2015) 'Red blood cell distribution width is associated with myocardial injury in non-st-elevation acute coronary syndrome', *Clinics*, 70(1), pp. 18-23.
- Turcato G, Cappellari M, Follador L, Dilda A, Bonora A, Zannoni M, *et al* (2017) 'Red blood cell distribution width is an independent predictor of outcome in patients undergoing thrombolysis for ischemic stroke', *Semin Thromb Hemost*, 43(1), pp. 30–35.
- Vaya, A., Alis, R., Romagnoli, M., Perez, R., Bautista, D., Alonso, R. *et al.* (2013) 'Rheological blood behavior is not only influenced by cardiovascular risk factors but also by aging itself. Research into 927 healthy Spanish Mediterranean subjects', *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, 54(3), pp. 287–296.
- Vaya, A., Alis, R., Hernandez-Mijares, A., Sola, E., Camara, R., Rivera, L. *et al.* (2014) 'Red blood cell distribution width is not related with inflammatory parameters in morbidly obese patients', *Clinical Biochemistry*, 47, pp. 464-466.
- Visentin, D. C., Cleary, M. and Hunt, G. E. (2020) 'The earnestness of being important: Reporting non-significant statistical results', *Journal of Advanced Nursing*, 76, pp. 917-919.



- Wang, J., Huang, R., Yan, X., Li, M., Chen, Y., Xia, J. *et al* (2020) 'Red blood cell distribution width: A promising index for evaluating the severity and long-term prognosis of hepatitis B virus-related diseases', *Digestive and Liver Disease*, 52(4), pp. 440-446.
- Wicha, P., Tocharus, J., Janyouetal, A., Jittiwat, J., Changtam, C., Suksamrarn, A. *et al* (2017) 'Hexahydrocurcumin protects against cerebral ischemia/reperfusion injury, attenuates inflammation, and improves antioxidant defenses in a rat stroke model', *PLoS One*, 12(12), pp. 1-19.
- Winn, H. R. (2017) '*Youmans & Winn Neurological Surgery*', 7<sup>th</sup> Edition. Australia: Elsevier, pp. 142-148
- Wu, Q. J. and Tymianski, M. (2018) 'Targeting NMDA Receptors in Stroke: New Hope in Neuroprotection Tim Bliss', *Molecular Brain*, 11(15), pp. 1-14.
- Wu, T. H., Fann, J. C. Y., Chen, S. L. S., Yen, A. M. F., Wen, C. J., Lu, Y. R. *et al* (2018) 'Gradient Relationship between Increased Mean Corpuscular Volume and Mortality Associated with Cerebral Ischemic Stroke and Ischemic Heart Disease: A Longitudinal Study on 66,294 Taiwanese', *Scientific Reports*, 8(1), pp. 16517
- Xiong, X. F., Yang, Y., Chen, X., Zhu, X., Hu, C., Han, Y. *et al* (2017) 'Red cell distribution width as a significant indicator of medication and prognosis in type 2 diabetic patients', *Scientific Reports*, 7(2709), pp. 1-9.
- Yang, J. L., Mukda, S. and Chen, S. D. (2018) 'Diverse roles of mitochondria in ischemic stroke', *Redox biology*, 16, pp. 263-275.
- Yao, X. Y., Lin, Y., Geng, J. L., Sun, Y., Chen, Y., Shi, G. *et al* (2012) 'Age- and gender-specific prevalence of risk factors in patients with first-ever ischemic stroke in China', *Stroke Research and Treatment*, 136398, pp. 1-6.
- Yogitha, C. and Kumar, A. S. (2019) 'Relationship Between Red Cell Distribution Width and Clinical Stroke Scoring Systems in Acute Ischemic Stroke', *International Journal of Advanced Research (IJAR)*, 7, pp. 356-360.

- Yousufuddin, M. Bartley, A. C., Alsawas, M., Sheely, H. L., Shultz, J., Takahashi, P. Y. *et al* (2017) 'Impact of Multiple Chronic Conditions in Patients Hospitalized with Stroke and Transient Ischemic Attack', *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 26(6), pp. 1239-1248.
- Yu, X. S., Chen, Z. Q., Hu, Y. F., Chen, J. X., Xu, W. W., Shu, J. *et al* (2020) 'Red blood cell distribution width is associated with mortality risk in patients with acute respiratory distress syndrome based on the Berlin definition: A propensity score matched cohort study', *Heart and Lung*, 49(5), pp. 641-645.
- Yuan, Y., Men, W., Shan, X., Zhai, H., Qiao, X., Geng, L. *et al* (2020) 'Baicalein exerts neuroprotective effect against ischaemic/reperfusion injury via alteration of NF- $\kappa$ B and LOX and AMPK/Nrf2 pathway', *Inflammopharmacology*, 28(5), pp. 1327-1341.
- Zhang, J., Zhang, R., Wang, Y., Li, H., Han, Q., Wu, Y. *et al* (2018) 'The association between the red cell distribution width and diabetic nephropathy in patients with type-2 diabetes mellitus', *Renal failure*, 40(1), pp. 590-596.
- Zrzavy, T., Santos, J. M., Christine, S., Baumgartner, C., Weiner, H. L., Butovsky, O. *et al* (2018) 'Dominant role of microglial and macrophage innate immune responses in human ischemic infarcts', *Brain Pathology*, 28(6), pp. 791-805.