

Molecular Biomarkers for Prognosis, Diagnosis, and Therapy in Hemorrhagic Stroke

Aqilla Nasywa Nabiila Sugiyanto^{1*}, Nafisya Ayu Evana¹, Afdhila Anugerah Fawaiz¹

¹Medical Education Study Program, Faculty of Medicine and Health Science, University of Mataram, Mataram, Indonesia;

²Department of Pharmacology, Faculty of Medicine and Health Science, University of Mataram, Mataram, Indonesia;

Article History

Received : September 12th, 2025

Revised : September 25th, 2025

Accepted : September 30th, 2025

*Corresponding Author: **Aqilla Nasywa Nabiila Sugiyanto**, Medical Education Study Program, Faculty of Medicine and Health Science, University of Mataram, Mataram, Indonesia;
Email: aqillanabiila05@gmail.com

Abstract: Hemorrhagic stroke is an acute condition characterized by the rupture of blood vessels in the brain and has a high mortality rate. The bleeding leads to the formation of hematoma and perihematomal edema, which significantly worsen the patient's prognosis. Early diagnosis and management are crucial to improving clinical outcomes. In recent years, blood-based molecular biomarkers have become a major focus of research due to their potential to support diagnosis, evaluate etiology, predict hematoma growth, and assess inflammatory responses. Biomarkers such as GFAP and S100B have proven effective in distinguishing hemorrhagic stroke from ischemic stroke in the hyperacute phase. Meanwhile, β -amyloid and MMP play roles in identifying the etiology of bleeding, especially related to cerebral amyloid angiopathy. Additionally, levels of calcium, magnesium, LDL-C, and ApoE ϵ 2 are known to be associated with the risk of hematoma expansion. Inflammatory biomarkers such as CRP, NLR, gelsolin, and CD163 reflect neuroinflammatory processes and blood-brain barrier damage that worsen secondary injury. The clinical use of these biomarkers opens opportunities for faster, more accurate, and personalized diagnostic and therapeutic approaches in hemorrhagic stroke.

Keywords: Blood biomarkers, hemorrhagic stroke, molecular biomarkers.

Pendahuluan

Stroke hemoragik adalah kondisi gawat darurat akibat pecahnya pembuluh darah otak yang menyebabkan darah masuk ke parenkim atau ruang subaraknoid. Perdarahan ini menimbulkan efek desak ruang, peningkatan tekanan intrakranial, pembentukan hematoma, dan iskemia jaringan sekitar, sehingga menimbulkan gejala neurologis mendadak disertai sakit kepala hebat (Sherina et al., 2022; Setiawan et al., 2021).

Stroke hemoragik terjadi lebih jarang daripada stroke iskemik tetapi memiliki tingkat morbiditas dan mortalitas yang tinggi (sekitar 40%) (Boswell, 2020). Stroke hemoragik terutama terjadi akibat pecahnya pembuluh darah dan ekstrasvasi darah baik di parenkim dan ventrikel otak, yang disebut perdarahan

intracerebral (ICH), atau ruang subaraknoid, yang disebut perdarahan subaraknoid (SAH) (Boccardi *et al.*, 2017; Maida *et al.*, 2024).

ICH juga dapat terjadi setelah stroke iskemik, dan berhubungan dengan perluasan hematoma, edema, dan perdarahan intraventrikular (Chen *et al.*, 2021). Penyebab utama perdarahan termasuk hipertensi, penggunaan antikoagulan dan agen trombolitik, serta cedera kepala (Zeng *et al.*, 2023). Penyebab lain stroke hemoragik dan gangguan serta disabilitas neurologis termasuk aneurisma serebral (Murphy & Werring, 2020). Digambarkan sebagai pembengkakan atau kantong dinding pembuluh darah, aneurisma yang berkembang sempurna dan tidak diobati terus tumbuh dan meluas hingga pecah, yang menyebabkan perdarahan (Franjić, 2025).

Jenis utama stroke hemoragik meliputi

perdarahan intraserebral, yang banyak dipicu hipertensi kronis, serta perdarahan subaraknoid yang umumnya disebabkan ruptur aneurisma serebral (Sherina *et al.*, 2022). Meski hanya mencakup sekitar 10–20% dari seluruh stroke, stroke hemoragik memiliki mortalitas sangat tinggi, hingga 50% dalam 30 hari pertama, dan sering menyebabkan kecacatan permanen (Magid-Bernstein *et al.*, 2022). Diagnosis stroke hemoragik saat ini mengandalkan pencitraan otak, namun keterbatasan akses mendorong penelitian biomarker darah sebagai alternatif yang lebih cepat dan minim invasif (di Biase *et al.*, 2023). Biomarker dapat membantu membedakan stroke hemoragik dari stroke iskemik, memprediksi perluasan hematoma, serta menilai inflamasi dan prognosis pasien (Babić *et al.*, 2025; Kamtchum-Tatuene & Jickling, 2019).

GFAP dan S100B terbukti efektif pada fase hiperakut, sedangkan β -amyloid, MMP, CRP, dan NLR berhubungan dengan etiologi, risiko ekspansi hematoma, dan luaran klinis (Rajkovic *et al.*, 2023; Lv, Li & Li, 2023; Ariyanto *et al.*, 2023). Oleh karena itu, biomarker darah memiliki potensi besar untuk meningkatkan diagnosis dan terapi personal pada stroke hemoragik.

Bahan dan Metode

Metode yang digunakan dalam tinjauan pustaka ini adalah dengan menelusuri dan meninjau berbagai sumber kepustakaan dari database online seperti Pubmed, Google Scholar, dan Proquest. Selama pencarian literatur, kata kunci yang digunakan, yaitu (*Hemorrhagic Stroke OR Blood Biomarkers*). Untuk menyaring hasil penelusuran yang didapatkan, digunakan kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi antara lain: (1) memiliki pokok pembahasan yang relevan dengan topik yang ditulis, (2) Menggunakan Bahasa Inggris dan Bahasa Indonesia. Kriteria eksklusi antara lain (1) sumber literatur tidak dapat diakses secara lengkap, (2) Sumber literatur berupa artikel non-ilmiah atau opini.

Hasil dan Pembahasan

Definisi dan Klasifikasi

Stroke hemoragik merupakan kondisi

ketika pembuluh darah di otak pecah, sehingga darah mengalir ke dalam jaringan parenkim otak, ke ruang yang berisi cairan serebrospinal di sekitar otak, atau keduanya. Perdarahan ini dapat mengganggu fungsi serabut saraf otak akibat tekanan pada struktur otak serta pembentukan hematoma yang menimbulkan iskemia pada jaringan di sekitarnya (Sherina *et al.*, 2022). Kondisi tersebut menimbulkan gejala neurologis yang berlaku secara mendadak dan seringkali diikuti gejala nyeri kepala yang berat pada saat melakukan aktivitas akibat efek desak ruang atau peningkatan tekanan intrakranial (Setiawan *et al.*, 2021). Adapun jenis-jenis dari stroke hemoragik menurut (Sherina *et al.*, 2022) antara lain :

Perdarahan Intraserebral (PIS)

PIS terjadi akibat pecahnya pembuluh darah di otak, sehingga darah masuk ke jaringan otak. Penyebab utamanya adalah hipertensi kronis yang merusak dinding pembuluh darah dan memicu mikroaneurisma. Faktor lain meliputi stres fisik/emosional, kelainan pembuluh darah bawaan, dan gangguan pembekuan darah. Sekitar 60–70% kasus disebabkan oleh hipertensi, dan 70% di antaranya berakibat fatal jika perdarahan luas.

Perdarahan Subaraknoid (PSA)

PSA adalah perdarahan ke ruang subaraknoid, baik dari sumber primer maupun sekunder (Gao *et al.*, 2019). Sekitar 51–75% disebabkan oleh ruptur aneurisma, terutama aneurisma sakular bawaan. Penyebab lain meliputi hemangioma, koagulopati, kelainan darah, infeksi, trauma kepala, dan kasus idiopatik. Sepertiga kasus berkaitan dengan aktivitas berat atau stres, seperti mengangkat beban, batuk keras, atau hubungan seksual.

Epidemiologi

Stroke masih menjadi salah satu masalah kesehatan utama baik secara global maupun di Indonesia. Secara internasional, diperkirakan satu dari enam orang akan mengalami stroke sepanjang hidupnya. Di negara maju, stroke menyumbang sekitar 10% angka kematian dan menempati urutan ketiga setelah penyakit jantung koroner (13%) serta kanker (12%) (Mutiarasari, 2019).

Lebih dari 795.000 kasus stroke terjadi setiap tahun di Amerika Serikat. Dari jumlah

tersebut, sekitar 610.000 merupakan kasus pertama kali, sementara sisanya merupakan kasus berulang. Setiap 40 detik, satu orang mengalami stroke, dan setiap 3 menit 11 detik, satu orang meninggal akibat kondisi ini (Tsao *et al.*, 2023). Berdasarkan data National Center for Health Statistics, angka kematian akibat stroke menurun dari 41,1 per 100.000 pada tahun 2021 menjadi 39,5 per 100.000 pada tahun 2022 (National Center for Health Statistics, 2024).

Stroke hemoragik sendiri hanya mencakup sekitar 10% dari semua kasus stroke di Amerika Serikat dan 6,5–19,6% di seluruh dunia (Magid-Bernstein *et al.*, 2022). Namun, angka kematian tetap sangat tinggi, mencapai 50% dalam 30 hari pertama setelah onset. Insidensinya meningkat seiring bertambahnya usia, dari 2 per 100.000 populasi per tahun pada usia di bawah 40 tahun menjadi 350 per 100.000 populasi per tahun pada usia di atas 80 tahun (Magid-Bernstein *et al.*, 2022).

Faktor Risiko dan Patofisiologi

Hipertensi dan angiopati amiloid yang berhubungan dengan usia merupakan faktor risiko utama terjadinya perdarahan intraserebral (ICH). Selain itu, kebiasaan merokok, penggunaan warfarin sebagai antikoagulan, konsumsi alkohol berlebihan, serta penggunaan kokain juga diketahui dapat meningkatkan risiko terjadinya stroke hemoragik (Rymer, 2011). Sebagian besar kasus ICH berawal dari kerusakan pembuluh darah kecil otak akibat hipertensi. Hipertensi kronis dapat memicu terbentuknya aneurisma mikro pada arteriol otak. Tekanan darah tinggi yang berlangsung lama menimbulkan perubahan aliran darah sehingga memicu nekrosis fibrinoid, yakni kerusakan jaringan dengan penumpukan fibrin. Kondisi ini menyebabkan kelemahan dinding arteriol, herniasi, hingga ruptur tunika intima yang menghasilkan mikroaneurisma Charcot-Bouchard. Mikroaneurisma tersebut sangat rentan pecah bila terjadi lonjakan tekanan darah mendadak (Anindhita and Wiratman, 2017).

Kasus hipertensi jangka panjang, tekanan darah yang tinggi terus-menerus juga menimbulkan proses hialinisasi pada dinding pembuluh darah serebral (Anindhita and Wiratman, 2017). Akibatnya, elastisitas pembuluh darah hilang dan pembuluh tidak mampu lagi beradaptasi terhadap perubahan

tekanan darah sistemik. Pecahnya pembuluh darah menyebabkan akumulasi darah di parenkim otak dan membentuk hematoma. Volume hematoma yang bertambah dapat menekan jaringan otak, meningkatkan tekanan intrakranial, serta memperburuk kondisi klinis dalam 24–48 jam setelah onset.

Angiopati amiloid serebral, terjadi penumpukan protein amiloid di dinding arteri otak yang mengakibatkan hilangnya sel otot polos dan melemahkan struktur vaskular (Magid-Bernstein *et al.*, 2022). Hal ini meningkatkan risiko perdarahan lobar, disertai nekrosis fibrinoid dan pecahnya pembuluh darah ke dalam parenkim. CAA sering dijumpai pada area lobar atau ruang subaraknoid kortikal dan dikaitkan dengan mikroperdarahan maupun siderosis superfisial. Penggunaan antikoagulan maupun antiplatelet untuk terapi hematologi atau penyakit vaskular juga terbukti menambah risiko perdarahan (Magid-Bernstein *et al.*, 2022).

Penggunaan zat simpatomimetik seperti amfetamin dan kokain memiliki hubungan erat dengan pecahnya pembuluh darah otak. Senyawa fenilpropanolamin, yang sebelumnya terdapat dalam obat batuk dan penekan nafsu makan, juga dilaporkan meningkatkan risiko ICH. Mekanisme yang diduga adalah peningkatan tekanan darah yang ekstrem secara tiba-tiba sehingga memicu ruptur pembuluh. Kokain bahkan berkaitan dengan arteriopati aneurismal. Meski belum banyak diteliti, obat-obatan terlarang lain juga diperkirakan dapat menimbulkan vaskulitis, melemahkan dinding arteri, dan memicu perdarahan serebral.

Peran Molekular Marker

Biomarker adalah indikator objektif yang digunakan untuk menilai proses normal atau patologis, mengevaluasi respons terhadap pengobatan dan memprediksi hasil (Babić, A. *et al.*, 2025). Biomarker darah berpotensi besar dalam diagnosis, memperkirakan prognosis, prediksi komplikasi, stratifikasi risiko, serta menentukan terapi atau manajemen pada stroke (Lv, X.N., Li, Z.Q. and Li, Q. 2023; Troiani, Z. *et al.*, 2021; Katan, M. and Elkind, M.S. 2018)). Biomarker ini menyediakan pendekatan minim invasif untuk deteksi dini stroke dan prediksi luaran pasien (Babić, A. *et al.*, 2025).

Banyak biomarker darah sudah memandu pengambilan keputusan dalam praktik klinis.

Mereka dapat merujuk pada molekul yang ada dalam cairan tubuh (darah, cairan serebrospinal, urin) tetapi juga untuk pengukuran fisik pada jaringan (misalnya pencitraan, elektrofisiologi). Biomarker molekul termasuk protein, metabolit, lipid, dan asam ribonukleat (RNA) (Kamtchum-Tatuene and Jickling, 2019).

Jenis molekular marker

Biomarker darah diagnostic

Biomarker berbasis darah menawarkan keuntungan praktis karena mudah diakses dan diterima dalam praktik klinis dibandingkan cairan tubuh lainnya.

Marker Diagnostik

Beberapa biomarker telah menunjukkan potensi diagnostik dalam membedakan stroke hemoragik. Di antaranya,

Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) merupakan biomarker spesifik astrosit yang dapat digunakan untuk membedakan secara cepat antara stroke hemoragik dan iskemik, terutama pada fase hiperakut (Rajkovic *et al.*, 2023). GFAP salah satu biomarker paling menonjol, yang secara signifikan meningkat dalam darah pada pasien fase awal ICH dan berkorelasi dengan volume hematoma serta keparahan neurologis (Lv *et al.*, 2023). Menurut penelitian oleh Katan & Elkind, (2018), GFAP merupakan marker yang konsisten mendeteksi ICH dalam waktu 6 jam setelah timbul gejala, dengan sensitivitas sebesar 81% dan spesifitas mencapai 95%.

S100B merupakan protein glia menunjukkan pola pelepasan berbeda antara stroke hemoragik dan iskemik, yang memungkinkan diagnosis lebih cepat dan akurat pada fase akut. S100B merupakan protein yang diekspresikan oleh astrosit yang dapat berkorelasi dengan volume hematoma dan outcome klinis (Troiani, *et al.*, 2021).

NT-proBNP adalah fragmen inaktif dari molekul proBNP yang dilepaskan salah satunya ke dalam darah terutama oleh jantung, khususnya ventrikel, dengan kadar tinggi dikaitkan sebagai respons terhadap gagal jantung atau kerusakan otot jantung (di Biase *et al.*, 2023).

Marker Etiologi

Konteks stroke hemoragik, biomarker

etiologi berperan penting dalam mengungkap penyebab dasar dari perdarahan intraserebral, terutama yang berkaitan dengan gangguan vaskular seperti cerebral amyloid angiopathy (CAA).

β -amyloid-40 dan β -amyloid-42, merupakan salah satu biomarker yang banyak diteliti yang ditemukan dalam kadar tinggi pada pasien dengan ICH akibat CAA. Biomarker ini mencerminkan akumulasi protein amyloid pada dinding pembuluh darah otak yang menyebabkan fragilitas vaskular dan risiko perdarahan (Lv *et al.*, 2023).

Matrix Metalloproteinases (MMP-2 dan MMP-9) juga dilaporkan meningkat di area perdarahan yang berhubungan dengan CAA, dan berperan dalam kerusakan struktur vaskular serta degradasi matriks ekstraseluler. Ekspresi MMP di otak, terutama oleh astrosit reaktif dan sel endotel, menandakan keterlibatan aktif dalam proses patologi yang mendasari ICH (Lv *et al.*, 2023).

Oleh karena itu, biomarker etiologi seperti β -amyloid dan MMP dapat membantu mengarahkan diagnosis etiologi ICH secara lebih spesifik dan mendalam, serta berpotensi membuka jalan untuk terapi yang lebih terarah (Lv *et al.*, 2023).

Marker pertumbuhan hematoma

Pertumbuhan hematoma salah satu determinan utama dari perburukan klinis dan peningkatan mortalitas pada pasien dengan stroke hemoragik. Oleh karena itu, identifikasi biomarker darah yang dapat memprediksi ekspansi hematoma menjadi sangat penting dalam manajemen dini pasien. Sejumlah studi menunjukkan bahwa kadar kalsium serum yang rendah saat masuk rumah sakit berkorelasi dengan peningkatan risiko pertumbuhan hematoma. Hipokalsemia diduga mengganggu proses koagulasi dan memperparah perdarahan. Selain itu, kadar magnesium yang rendah juga telah dikaitkan dengan peningkatan volume perdarahan dan hasil neurologis yang lebih buruk, meskipun hasil studi masih bervariasi.

Kolesterol LDL (LDL-C) juga muncul sebagai faktor penting, di mana kadar LDL-C yang rendah diasosiasikan dengan lemahnya integritas dinding pembuluh darah dan risiko perdarahan berulang atau ekspansi hematoma (Gurevitz *et al.*, 2022). Sisi lain, genotipe

apolipoprotein E ϵ 2 khususnya pada ICH lobar yang berhubungan dengan cerebral amyloid angiopathy, juga menunjukkan hubungan dengan peningkatan risiko pertumbuhan hematoma (Pan *et al.*, 2022). Secara keseluruhan, biomarker-biomarker ini membuka peluang untuk skrining dini terhadap pasien dengan risiko ekspansi hematoma yang tinggi, dan dapat menjadi dasar bagi strategi intervensi awal yang lebih agresif.

Marker inflamasi dan perihematomal edema (PHE)

Perkembangan edema perihematomal (PHE) pasca-ICH merupakan proses kompleks yang melibatkan berbagai mekanisme biologis. Dalam 24–72 jam pertama, PHE disebabkan oleh edema vasogenik akibat difusi protein serum. Pada minggu berikutnya, proses ini diperburuk oleh pelepasan trombin, zat besi dari eritrosit, serta respons inflamasi (Magid-Bernstein *et al.*, 2022). Respons inflamasi pasca stroke hemoragik berperan penting dalam memperburuk cedera otak sekunder, terutama melalui pembentukan edema perihematoma dan disfungsi sawar darah otak (blood-brain barrier) (Duan *et al.*, 2024). Berbagai biomarker inflamasi berbasis darah telah diidentifikasi sebagai indikator penting dari keparahan dan prognosis ICH (Lv *et al.*, 2023).

Trombin memainkan peran ganda: dosis rendah bersifat protektif, tetapi kadar tinggi justru memperparah PHE melalui aktivasi koagulasi dan peradangan (Magid-Bernstein *et al.*, 2022). Fibrin juga turut berkontribusi pada neuroinflamasi. Selain itu, kerusakan sawar darah otak oleh MMP memungkinkan masuknya sel imun sistemik, seperti neutrofil dan sel T, yang memperparah peradangan melalui jalur TLR4 dan NF- κ B. Setelah fase peradangan awal, aktivasi jalur anti-inflamasi dan fagositosis eritrosit oleh makrofag membantu resolusi edema. Namun, pelepasan hemoglobin dan zat besi dari sel darah merah memicu stres oksidatif, peroksidasi lipid, dan kerusakan DNA, yang memicu kematian sel melalui ferroptosis. Meskipun kelasi besi (misalnya dengan deferoksamin) menjanjikan dalam model hewan, uji klinis manusia belum menunjukkan manfaat klinis yang jelas.

C-reactive protein (CRP), merupakan biomarker yang banyak diteliti. CRP merupakan protein fase akut dihasilkan oleh hati yang secara

normal tidak ada dalam darah (Ariyanto, C.R. *et al.*, 2023). Kadar CRP meningkat dalam waktu 6 jam sejak awal peradangan memungkinkan protein ini mengonfirmasi adanya inflamasi dalam tubuh (Ariyanto *et al.*, 2023). CRP secara konsisten ditemukan meningkat pada pasien ICH, dan terbukti menjadi prediktor independen dari kematian dan hasil fungsional yang buruk, serta berkaitan dengan ekspansi hematoma (Lv *et al.*, 2023).

Neutrofil Limfosit Ratio (NLR) mencerminkan derajat inflamasi sistemik dan telah dikaitkan dengan edema perihematoma yang lebih besar serta outcome jangka pendek yang buruk. Jumlah monosit perifer juga menunjukkan korelasi positif dengan angka kematian 30 hari dan pertumbuhan hematoma (Lv *et al.*, 2023).

Gelsolin adalah protein yang berperan dalam regulasi dinamika aktin sitoskeleton dan memiliki fungsi protektif terhadap kerusakan sel, termasuk dalam konteks neuroinflamasi dan cedera otak. Stroke hemoragik, gelsolin berperan dalam mengatur inflamasi dan apoptosis sel saraf, serta membantu dalam proses perbaikan jaringan otak yang rusak akibat perdarahan (Ding *et al.*, 2021). Kadar gelsolin sering kali menurun setelah cedera otak, sehingga dapat digunakan sebagai biomarker untuk menilai tingkat kerusakan dan proses inflamasi pada stroke hemoragik (Lv *et al.*, 2023).

CD163: CD163 adalah reseptor scavenger yang berperan penting dalam proses pembersihan hemoglobin bebas setelah terjadinya perdarahan di otak, seperti pada stroke hemoragik (ICH) (Roy-O'Reilly *et al.*, 2017). Molecular marker yang berhubungan dengan CD163 terdiri dari dua bentuk utama: CD163 membran. Diekspresikan pada permukaan sel monosit/makrofag, dan juga ditemukan pada neuron serta beberapa tipe sel glia setelah terjadi perdarahan otak (Garton *et al.*, 2017). Soluble CD163 (sCD163): Merupakan bentuk terlarut yang dilepaskan ke sirkulasi darah atau cairan serebrospinal (CSF) melalui proses shedding, biasanya akibat stimulasi inflamasi atau kerusakan jaringan (Xie *et al.*, 2016)

Biomarker lain seperti S100A12, S100B, dan HMGB-1 juga dilaporkan meningkat setelah ICH dan berhubungan dengan tingkat keparahan neurologis serta disfungsi sawar darah otak. Secara keseluruhan, biomarker inflamasi ini tidak hanya menggambarkan jalur patofisiologis

yang kompleks dalam ICH, tetapi juga menawarkan potensi sebagai alat prediksi untuk stratifikasi risiko dan perencanaan terapi yang lebih personal.

Kesimpulan

Stroke hemoragik adalah kondisi pecahnya pembuluh darah di otak yang menyebabkan perdarahan dan kerusakan jaringan otak, dengan risiko kematian tinggi. Faktor risiko utama adalah hipertensi dan angiopati amiloid serebral. Biomarker molekular, terutama protein darah seperti GFAP dan S100B, sangat membantu dalam diagnosis cepat, membedakan stroke hemoragik dari iskemik, serta memprediksi tingkat keparahan dan prognosis. Biomarker lain seperti β -amyloid dan MMP membantu mengidentifikasi penyebab perdarahan dan membuka peluang terapi yang lebih spesifik. Deteksi biomarker pertumbuhan hematoma dan inflamasi perihematomal juga penting untuk mengantisipasi perburukan klinis dan menentukan strategi pengobatan. Pengembangan biomarker ini berpotensi meningkatkan penanganan stroke hemoragik secara lebih cepat, tepat, dan personal.

Ucapan Terima Kasih

Terima kasih penulis ucapkan kepada Program Studi Pendidikan Dokter yang telah memberikan bantuan dan bimbingan dalam menyelesaikan studi literature ini.

Referensi

- Anindhita, T. & Wiratman, W. (2017). *Buku Ajar Neurologi, Jilid 2*. Edisi Pertama. Jakarta: Departemen Neurologi FK UI.
- Ariyanto, C.R., Novela, C., Yohan, D., Wahyu, I.D. & Alhaq, I., (2023). Biomarker terkini untuk membedakan diagnosis stroke iskemik dan hemoragik pada pasien dewasa dan lansia: Sebuah review. *HJJP: Health Information Jurnal Penelitian*, 15. Available at: <https://myjurnal.poltekkes-kdi.ac.id/index.php/hjip>
- Babić, A., Bonifačić, D., Komen, V., Kovačić, S., Mamić, M., & Vuletić, V. (2025). Blood Biomarkers in Ischemic Stroke Diagnostics and Treatment—Future Perspectives. *Medicina*, 61(3), 514. <https://doi.org/10.3390/medicina61030514>
- Boccardi, E., Cenzato, M., Curto, F., Longoni, M., Motto, C., Oppo, V., ... & Vidale, S. (2017). *Hemorrhagic stroke* (No. 25033). Springer International Publishing. 10.1007/978-3-319-32130-1
- Boswell, K. (2020). Stroke: ischemic and hemorrhagic. In *Emergency Department Critical Care* (pp. 359-372). Cham: Springer International Publishing.
- Chen, Y., Chen, S., Chang, J., Wei, J., Feng, M., & Wang, R. (2021). Perihematomal edema after intracerebral hemorrhage: an update on pathogenesis, risk factors, and therapeutic advances. *Frontiers in immunology*, 12, 740632. 10.3389/fimmu.2021.740632
- Dagonnier, M., Donnan, G. A., Davis, S. M., Dewey, H. M., & Howells, D. W. (2021). Acute stroke biomarkers: are we there yet?. *Frontiers in neurology*, 12, 619721. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.619721>
- di Biase, L., Bonura, A., Pecoraro, P. M., Carbone, S. P., & Di Lazzaro, V. (2023). Unlocking the potential of stroke blood biomarkers: early diagnosis, ischemic vs. haemorrhagic differentiation and haemorrhagic transformation risk: a comprehensive review. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(14), 11545. <https://doi.org/10.3390/ijms241411545>
- Ding, S., Chen, Q., Chen, H., Luo, B., Li, C., Wang, L., & Asakawa, T. (2021). The neuroprotective role of neuroserpin in ischemic and hemorrhagic stroke. *Current Neuropharmacology*, 19(8), 1367-1378. 10.2174/1570159X18666201008113052
- Duan, M., Xu, Y., Li, Y., Feng, H., & Chen, Y. (2024). Targeting brain-peripheral immune responses for secondary brain injury after ischemic and hemorrhagic stroke. *Journal of Neuroinflammation*, 21(1), 102. <https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12974-024-03101-y>
- Franjić, S. (2025). Aneurysm is the Name for the Expansion of Blood Vessels. *International*

- journal of Complementary and Internal Medicine*, 6(2), 332-342.
<https://doi.org/10.35702/gas.10013>
- Gao, Y., Zhang, M., Li, X., Zeng, P., Wang, P., & Zhang, L. (2019). Serum PSA levels in patients with prostate cancer and other 33 different types of diseases. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 162, 377-390.
 10.1016/bs.pmbts.2018.12.013
- Garton, T., Keep, R. F., Hua, Y., & Xi, G. (2017). CD163, a hemoglobin/haptoglobin scavenger receptor, after intracerebral hemorrhage: functions in microglia/macrophages versus neurons. *Translational stroke research*, 8(6), 612-616.
<https://link.springer.com/article/10.1007/s12975-017-0535-5>
- Gurevitz, C., Auriel, E., Elis, A., & Kornowski, R. (2022). The association between low levels of low density lipoprotein cholesterol and intracerebral hemorrhage: cause for concern?. *Journal of Clinical Medicine*, 11(3), 536.
 10.3390/jcm11030536
- Kamtchum-Tatuene, J., & Jickling, G. C. (2019). Blood biomarkers for stroke diagnosis and management. *Neuromolecular medicine*, 21(4), 344-368.
<https://doi.org/10.1007/s12017-019-08530-0>
- Lv, X. N., Li, Z. Q., & Li, Q. (2023). Blood-based biomarkers in intracerebral hemorrhage. *Journal of Clinical Medicine*, 12(20), 6562.
<https://doi.org/10.3390/jcm12206562>
- Magid-Bernstein, J., Girard, R., Polster, S., Srinath, A., Romanos, S., Awad, I. A., & Sansing, L. H. (2022). Cerebral hemorrhage: pathophysiology, treatment, and future directions. *Circulation research*, 130(8), 1204-1229.
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.319949>
- Maida, C. D., Norrito, R. L., Rizzica, S., Mazzola, M., Scarantino, E. R., & Tuttolomondo, A. (2024). Molecular pathogenesis of ischemic and hemorrhagic strokes: background and therapeutic approaches. *International journal of molecular sciences*, 25(12), 6297.
 10.3390/ijms25126297
- Murphy, S. J., & Werring, D. J. (2020). Stroke: causes and clinical features. *Medicine*, 48(9), 561-566.
 10.1016/j.mpmed.2020.06.002
- Mutiarasari, D. (2019). Ischemic Stroke: Symptoms, Risk Factors, and Prevention. *Medika Tadulako: Jurnal Ilmiah Kedokteran Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan*, 6 (1), 60–73.
<https://scispace.com/pdf/ischemic-stroke-symptoms-risk-factors-and-prevention-2p7ng32k0f.pdf>
- National Center for Health Statistics, 2024. Multiple Cause of Death 2018–2022 on CDC WONDER Database. [online] Available at: <https://wonder.cdc.gov/mcd.html> .
- Roy-O'Reilly, M., Zhu, L., Atadja, L., Torres, G., Aronowski, J., McCullough, L., & Edwards, N. J. (2017). Soluble CD163 in intracerebral hemorrhage: biomarker for perihematomal edema. *Annals of clinical and translational neurology*, 4(11), 793-800. <https://doi.org/10.1002/acn3.485>
- Rymer, M. M. (2011). Hemorrhagic stroke: intracerebral hemorrhage. *Missouri medicine*, 108(1), 50.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21462612/>
- Setiawan, P. A. (2021). Diagnosis dan tatalaksana stroke hemoragik. *Jurnal Medika Utama*, 3(01 Oktober), 1660-1665.
<https://jurnalmedikahutama.com/index.php/JMH/article/view/336>
- Sherina, N., Ramdan, D., Hidayat, N., Madani, M., & Ciamis, M. (2022). Assistancy of medical surgical nursing for patients with nervous system disorders (hemorrhagic stroke) in Flamboyant Room, General Hospital of Banjar. *Kolaborasi Jurnal Pengabdian Masyarakat*, 2(2), 175-197.
<https://doi.org/10.56359/kolaborasi.v2i2.55>
- T Pan, W., Zhang, M., Guo, Z., Xiao, W., You, C., & Xue, L. (2022). Association between apolipoprotein E polymorphism and clinical outcome after ischemic stroke, intracerebral hemorrhage, and subarachnoid hemorrhage.

- Cerebrovascular Diseases*, 51(3), 313-322. 10.1159/000520053
- Troiani, Z., Ascanio, L., Rossitto, C. P., Ali, M., Mohammadi, N., Majidi, S., ... & Kellner, C. P. (2021). Prognostic utility of serum biomarkers in intracerebral hemorrhage: a systematic review. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 35(11), 946-959. <https://doi.org/10.1177/15459683211041314>
- Tsao, C.W. et al., 2023. Heart disease and stroke statistics—2023 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*, 147, pp.e93–e621.
- Xie, W. J., Yu, H. Q., Zhang, Y., Liu, Q., & Meng, H. M. (2016). CD163 promotes hematoma absorption and improves neurological functions in patients with intracerebral hemorrhage. *Neural Regeneration Research*, 11(7), 1122-1127. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.187047>
- Zeng, Z., Chen, J., Qian, J., Ma, F., Lv, M., & Zhang, J. (2023). Risk factors for anticoagulant-associated intracranial hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Neurocritical Care*, 38(3), 812-820. 10.1007/s12028-022-01671-4.