

Effect of MLC901 on Red Cell Distribution Width (RDW) in Acute Ischemic Stroke: Literature Review

Muhammad Arya Rifqi Ilham¹, Ilsa Hunaifi^{2*}, & Bayu Tirta Dirja³

¹Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram, Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia;

²Dapartmen Neurologi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram, Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia;

³Dapartmen Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram, Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia;

Article History

Received : April 28th, 2024

Revised : May 01th, 2024

Accepted : June 01th, 2024

*Corresponding Author:

Ilsa Hunaifi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram, Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia;

Email:

ilsahunaifi@unram.ac.id

Abstract: Acute ischemic stroke is an acute episode of neurological dysfunction caused by focal infarction or damage that persists for ≥ 24 hours in the brain, spine, and retinal. Stroke is the second highest cause of death worldwide. The total prevalence of stroke continues to increase in the world and in Indonesia. However, stroke treatment is still less effective, so adjuvant therapy needs to be developed; one of them is MLC901. However, this therapy still needs to be studied further regarding its effect on acute ischemic stroke and the biomarkers used as the prognostic factors, such as red cell distribution width (RDW). This paper aims to determine the effect of MLC901 therapy on RDW values in acute ischemic stroke by analyzing various previous studies from different databases as a reference. Increased RDW values are associated with poor outcomes of acute ischemic stroke. MLC901 was shown to have neuroprotective and neurorestorative abilities in neurons that are under stress due to ischemia. MLC901 also can reduce inflammatory responses, reduce oxidative stress, and increase erythropoietin (EPO) production. So, administration of adjuvant MLC901 therapy can reduce RDW values and improve neurological outcomes in acute ischemic stroke.

Keywords: Acute ischemic stroke, erythropoietin, inflammation, MLC901, red cell distribution width.

Pendahuluan

Stroke iskemik akut merupakan sebuah episode disfungsi neurologis akut yang disebabkan oleh infark atau kerusakan fokal yang menetap ≥ 24 jam pada serebral, spinal, dan retinal (Sacco *et al.*, 2013). Stroke iskemik berperan dalam 87% dari keseluruhan kejadian stroke di amerika serikat, sedangkan jenis stroke lainnya yakni stroke hemoragik intraserebral hanya sebesar 10% dan stroke hemoragik subaraknoid sebesar 3% (Virani *et al.*, 2020).

Stroke berada pada peringkat kedua penyebab kematian di seluruh dunia dan prevalensinya meningkat beberapa dekade terakhir. Berdasarkan data dari *global burden*

disease (GDB), pada tahun 2019 prevalensi total stroke di dunia adalah sebesar 101 juta kasus, dimana 77 juta kasus merupakan stroke iskemik. Prevalensi total tersebut meningkat 85% dari tahun 1990 hingga 2019 (Feigin *et al.*, 2021). Sementara di Indonesia, prevalensi stroke usia ≥ 15 tahun pada tahun 2018 yakni sebesar 10.9 per mil. Prevalensi tersebut juga meningkat dibandingkan dengan pada tahun 2013 yang hanya sebesar 7 per mil (Kemenkes RI, 2013, 2019).

Stroke iskemik akut dapat disebabkan karena gangguan pada pembuluh darah yang dapat berupa aterosklerosis pembuluh darah besar, penyakit pembuluh darah kecil, kardio emboli, etiologi lain yang dapat dijelaskan, dan

etiologi lain yang tidak dapat dijelaskan. Akibat gangguan tersebut, terjadi penurunan perfusi yang menyebabkan neuron di otak mengalami kekurangan glukosa dan oksigen untuk membentuk energi (Jacob *et al.*, 2022).

Kekurangan energi dapat menyebabkan terjadinya stress dan kematian sel yang memicu pelepasan berbagai mediator pro-inflamasi dan anti-inflamasi (Qin *et al.*, 2022). Mediator pro-inflamasi berperan dalam meningkatkan respon inflamasi yang dapat memperparah luaran neurologis pasien. Sedangkan mediator anti-inflamasi berperan dalam mengurangi respon inflamasi sehingga dapat memperbaiki luaran neurologis. Mengeliminasi mediator pro-inflamasi dan meningkatkan mediator anti-inflamasi dapat berpotensi menjadi terapi untuk meningkatkan luaran neurologis stroke iskemik (Jin *et al.*, 2013).

Terapi stroke iskemik akut hingga saat ini hanya terbatas pada revaskularisasi saja. Tujuan revaskularisasi adalah mengembalikan segera aliran darah ke otak yang terhambat. Revaskularisasi yang direkomendasikan saat ini adalah intravena trombolisis (IVT) dan terapi endovaskular (EVT) (Herpich & Rincon, 2020). Revaskularisasi sebagai terapi utama tidak selalu efektif dalam memperbaiki luaran neurologis pasien, dikarenakan penurunan neurologis setelah revaskularisasi masih dapat terjadi (Gong *et al.*, 2021).

Kekurangan dari terapi stroke saat ini menyebabkan penelitian tentang terapi adjuvan berkembang. Salah satunya adalah terapi neuroproteksi. Neuroproteksi dapat menjaga kelangsungan hidup, pemulihan, dan regenerasi dari sel, baik itu struktur maupun fungsinya dengan menghambat kaskade patologis dari stroke iskemik akut. Neuroproteksi banyak menunjukkan bukti yang baik pada tahap uji coba praklinik, namun untuk saat ini tidak satupun yang berhasil dijadikan sebagai rekomendasi terapi, karena gagal pada uji coba atau masih harus dilakukan uji coba lanjutan (Haupt *et al.*, 2023).

MLC901 (NeuroAID™II) adalah salah satu contoh obat yang biasa digunakan sebagai terapi adjuvant. MLC901 terdiri dari campuran berbagai macam herbal, yang banyak ditunjukkan memiliki kemampuan sebagai neuroprotektif pada model stroke iskemik. MLC901 dapat menstimulasi pembentukan sinaps dan neuron,

sehingga dapat meningkatkan luaran neurologis setelah stroke iskemik terjadi (Gandin *et al.*, 2016). Namun penggunaan MLC901 masih perlu dilakukan evaluasi lebih lanjut untuk menilai perubahan-perubahan yang terjadi pada patologis stroke iskemik.

Perubahan patologis pada stroke iskemik salah satunya adalah perubahan *red cell distribution width* (RDW), yang menunjukkan perubahan dalam persebaran ukuran sel darah merah. Nilai RDW yang tinggi berkaitan dengan perkembangan klinis yang buruk pada pasien stroke dalam 3 bulan setelah pemeriksaan (Turcato *et al.*, 2017; Xue *et al.*, 2022). Selain itu juga RDW yang tinggi juga berkaitan dengan tingginya risiko terjadinya komplikasi dari stroke iskemik akut (C. Wang *et al.*, 2020). Paper ini akan membahas tentang pengaruh MLC901 serta komponen yang ada di dalamnya terhadap RDW pada stroke iskemik akut.

Bahan dan Metode

Metode yang digunakan berupa kajian literatur (*literature review*), yakni mengolah informasi dan data yang didapat dari berbagai artikel yang relevan sehingga dapat ditarik suatu kesimpulan. Artikel yang berkaitan dengan MLC901, RDW, dan stroke iskemik akut diperoleh dengan melakukan pencarian pada basis data PubMed, Google Scholar dan Scencedirect. Kriteria artikel yang digunakan tidak terikat batasan tahun publikasi, selama informasi yang terkandung masih relevan.

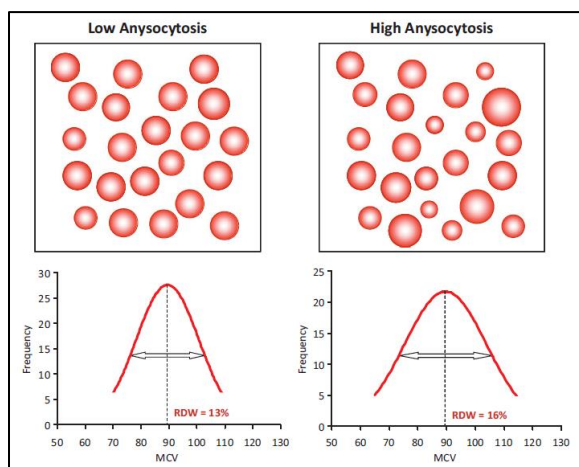
Hasil dan Pembahasan

Red Cell Distribution Width (RDW)

Sel darah merah atau biasa disebut eritrosit, merupakan tipe sel yang berfungsi untuk menghantarkan oksigen dari paru-paru ke jaringan perifer. Mmamalia eritrosit berbentuk bikonkaf tidak memiliki inti sel. Pada manusia, sel darah merah memiliki rentang diameter dari 6 μm hingga 8 μm dan tebal 2 μm . Secara fisiologi volume dari sel darah merah berkisar antara 80 dan 100 fL, dengan luas permukaan kira-kira 136 μm (Salvagno *et al.*, 2014). Volume eritrosit dapat meningkat atau menurun secara signifikan dalam kondisi tertentu. Plastisitas membrane plasma dan isi sitosol yang sederhana memberikan eritrosit kemampuan kontraksi dan

ekspansi sehingga memiliki volume sel yang beragam.

Derajat keragaman volume sel darah merah ini juga disebut sebagai anisositosis (Gambar 1), derajat keragaman ini kemudian dapat dihitung dengan persamaan sederhana, yakni standar deviasi (SD) dari volume sel darah merah dibagi dengan *mean corpuscular volume* (MCV) dari eritrosit, kemudian jika persamaan ini dikalikan dengan 100 maka didapat data dalam bentuk persentase. Persamaan ini juga disebut sebagai *red cell distribution width* (RDW). Karena RDW secara matematis merupakan turunan dari MCV maka nilainya sangat dipengaruhi oleh rata-rata volume dari sel darah merah (Salvagno *et al.*, 2014). Karena metode pengukuran volume eritrosit, instrumen, pendekatan statistik, dan standar laboratorium yang digunakan berbeda-beda tiap laboratorium, tidak ada referensi rentang nilai universal dari RDW hingga saat ini. Namun rentang normal RDW yang digunakan oleh kebanyakan laboratorium biasanya adalah 11-15% (Li *et al.*, 2017).



Gambar 1. Sisi kiri menunjukkan ukuran sel darah merah yang kurang beragam menghasilkan nilai RDW yang rendah, Sisi kanan menunjukkan ukuran sel darah merah yang lebih beragam sehingga menghasilkan nilai RDW yang tinggi (Salvagno *et al.*, 2014)

Secara fisiologis RDW dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti hormon eritropoietin (EPO) yang mengatur produksi, maturasi, dan kelangsungan hidup eritrosit. EPO sangat penting dalam menentukan nilai RDW. Kelainan dari produksi dan hiposensitivitas eritropoietin

dapat menginduksi kenaikan nilai dari RDW. Selain itu nilai RDW juga dipengaruhi oleh usia, semakin meningkat usia maka semakin tinggi nilai RDW. Peningkatan nilai RDW juga terjadi setelah setelah olahraga intensitas sedang, lari jarak jauh, dan lari yang melelahkan (Salvagno *et al.*, 2014).

RDW juga dapat meningkat dalam beberapa keadaan patologis. Nilai RDW yang tinggi ditemukan pada anemia yang disebabkan oleh kekurangan nutrisi seperti anemia defisiensi besi, folat, dan vitamin B12. Selain pada anemia nilai RDW yang tinggi juga dapat ditemukan pada penyakit kardiovaskular, berbagai macam kanker, penyakit ginjal, penyakit hepar, dan diabetes. Tingginya nilai RDW pada berbagai penyakit tersebut dapat berkaitan dengan tingginya tingkat keparahan dan mortalitas kedepannya, sehingga tak jarang dapat dijadikan biomarker prognosis (Salvagno *et al.*, 2014).

Tingginya nilai RDW dapat disebabkan stress oksidatif yang terjadi di berbagai macam penyakit. Stress oksidatif mempengaruhi homeostasis dan kelangsungan hidup dari eritrosit, kurangnya antioksidan pada stress oksidatif juga dapat menyebabkan tingginya nilai RDW. Selain stress oksidatif, Inflamasi juga dapat menyebabkan tingginya nilai RDW, inflamasi dapat meningkatkan penghancuran eritrosit dan secara bersamaan beberapa sitokin pro-inflamasi dapat menghambat sintesis dari EPO. Gangguan pada respon EPO ini dapat membuat kegagalan maturasi dari eritrosit sehingga menyebabkan eritrosit imatur dapat memasuki aliran darah yang menyebabkan peningkatan keragaman ukuran eritrosit (Salvagno *et al.*, 2014).

RDW pada Stroke Iskemik Akut

Nilai RDW yang tinggi berhubungan dengan tingginya risiko prognosis yang buruk pada penyakit yang berkaitan dengan inflamasi seperti stroke, infark miokard, dan sepsis (Fan *et al.*, 2018). Pada patogenesis stroke iskemik akut proses inflamasi sangat berperan penting. Proses inflamasi pada stroke iskemik akut dapat dimulai dalam hitungan jam, proses seperti aktivasi endotel, terganggunya sawar darah otak, akumulasi mediator inflamasi, and infiltrasi sel imun, berperan penting dalam membuat kerusakan (Tokgoz *et al.*, 2013). Tingginya nilai RDW berkaitan erat dengan proses Inflamasi

pada stroke, berbagai mediator pro-inflamasi yang dilepaskan saat inflamasi dapat mengganggu proses eritropoiesis, pembentukan hormon EPO, dan mengurangi pelepasan zat besi. Selain itu, dari berbagai penelitian RDW memiliki hubungan yang positif dengan biomarker inflamasi lainnya seperti *C-reactive protein* (CRP), *erythrocyte sedimentation rate* (ESR), dan *interleukins* (IL). Sehingga tingginya nilai RDW berhubungan dengan stroke iskemik akut melalui proses inflamasi yang terjadi (Lippi *et al.*, 2009; Song *et al.*, 2019).

Inflamasi juga berperan dalam produksi berlebih radikal bebas sehingga menyebabkan stress oksidatif. Stress oksidatif muncul karena ketidak seimbangan antara oksidan dan antioksidan. Antioksidan yang rendah pada stress oksidatif berkaitan dengan peningkatan nilai RDW (Salvagno *et al.*, 2014; C. Wang *et al.*, 2020). Selain itu stress oksidatif juga dapat menyebabkan kerusakan pada asam nukleat, protein, dan lipid sehingga dapat mempengaruhi keberlangsungan hidup eritrosit. Keadaan ini berpengaruh pada kerusakan membran, peningkatan kerapuhan sel, penurunan umur sel, dan penurunan maturasi sel, sehingga dapat meningkatkan nilai RDW (Feng *et al.*, 2017). Beberapa penelitian secara langsung membahas hubungan stroke dengan RDW.

Penelitian yang dilakukan oleh Mohindra *et al.*, menunjukkan bahwa nilai RDW yang tinggi berpengaruh pada derajat keparahan stroke dan dapat dilihat dari *glasgow coma scale* (GCS) dan *national institute of health stroke scale* (NIHSS). Pasien dengan median RDW 13.5 hingga 13.8 memiliki derajat stroke ringan hingga sedang, sementara pasien dengan median RDW 14.7 hingga 15.5 memiliki derajat stroke yang sedang-berat hingga berat (Mohindra *et al.*, 2020). Penelitian tersebut sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Xue *et al.*, yang membagi besar RDW menjadi empat kelompok (< 12.4, 12.4–12.9, 13.0–13.4, > 13.4). dimana kelompok dengan RDW >13.4 berkaitan dengan stroke dengan keparahan sedang hingga berat serta memiliki prognosis yang lebih buruk dalam 3 bulan kemudian (Xue *et al.*, 2022). Kedua penelitian tersebut menunjukkan nilai RDW lebih tinggi pada pasien dengan derajat keparahan berat dibandingkan dengan derajat ringan.

Prognosis yang buruk dapat terjadi karena adanya perubahan stroke iskemik menjadi stroke

hemoragik atau biasa disebut *hemorrhagic transformation* (HT) yang merupakan perdarahan pada area otak yang iskemik, biasanya terjadi pada 10 hingga 40% pasien stroke iskemik (Jickling *et al.*, 2014). Pada penelitian Wang *et al.*, nilai RDW yang meningkat secara drastik menunjukkan nilai statistik yang signifikan terhadap tingginya risiko kejadian HT (OR 1.60, 95% CI:1.04, $p = 0.031$). HT dapat terjadi karena kerusakan oksidatif akibat stress oksidatif, dimana inflamasi berperan dalam produksi berlebih radikal bebas, yang dapat membuat kerusakan dan kebocoran pada sawar darah otak (Wang *et al.*, 2020).

Penelitian yang dilakukan oleh Jia *et al.*, menunjukkan bahwa nilai RDW yang tinggi berkaitan dengan adanya aterosklerosis arteri karotis pada pasien stroke iskemik. Pada penelitian tersebut nilai RDW dibagi menjadi empat kuartil, perbandingan *odds ratio* (OR) aterosklerosis arteri karotis kuartil terendah dengan kuartil kedua hingga keempat masing-masing 1.13 (95% CI: 1.13-3.05, $p = 0.040$), 2.02 (95% CI: 1,66-4,67, $p = 0,004$), dan 3.10 (95% CI: 2.46-7.65, $p = 0.010$), hal tersebut berarti semakin tinggi nilai RDW maka semakin tinggi risiko terjadinya aterosklerosis arteri karotis (Jia *et al.*, 2015). Selain penelitian diatas, penelitian lain juga menunjukkan hubungan RDW dengan faktor risiko dari terjadinya stroke iskemik akut.

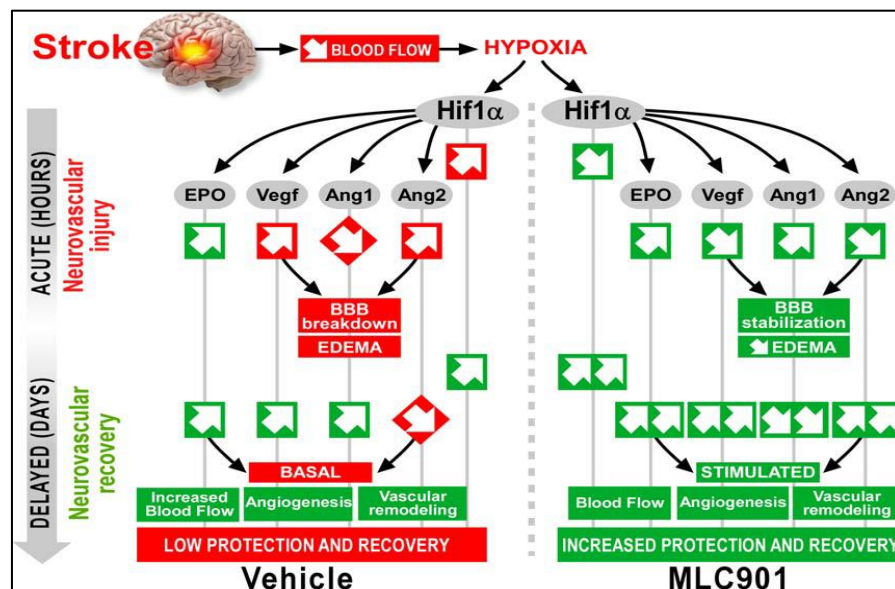
RDW juga berhubungan dengan Hipertensi sebagai faktor risiko stroke. RDW merupakan biomarker yang efektif untuk memprediksi terjadinya hipertensi (Reddy & Rao, 2016). Hasil penelitian Seo *et al.*, (2020) membagi RDW menjadi empat kuartil Q1 (≤ 12.2), Q2 (12.3-12.6), Q3 (12.7-13.0), dan Q4 (> 13.1), kemudian didapatkan hasil dimana prevalensi hipertensi 4.66%, 5.66%, 5.99%, dan 5.46% untuk Q1, Q2, Q3, dan Q4. Tingginya nilai RDW secara signifikan dan independent berkaitan dengan terjadinya hipertensi. Ada peningkatan signifikan nilai RDW pada kelompok reverse dippers (13.52 ± 1.05) dibandingkan dengan kelompok dippers (13.25 ± 0.85) hipertensi ($p=0.012$) (Su *et al.*, 2016).

MLC901 pada Stroke Iskemik Akut

MLC901 (NeuroAID™II) merupakan obat herbal yang terdiri dari 9 ekstrak herbal mentah yakni *Radix angelicae sinensis* 0.16 g, *Radix salvia milriorrhizae* 0.16 g, *Carthamus tinctorius*

0.16 g, *Rhizoma chuanxiong* 0.16 g, *radix paeoniae rubra* 0.16 g, *Radix astragali* 0.8 g, *Prunus persica* 0.16 g, *Rhizoma acori tatarinowii* 0.16 g, dan *Radix polygalae* 0.16 g, yang banyak di tunjukan memiliki kemampuan sebagai neuroprotektif dan neurorestoratif pada model stroke iskemik. MLC901 dapat menurunkan volume infark dan pembengkakan hemisfer otak, serta mengurangi kerusakan pada *blood-brain barrier* (BBB) akibat stroke. MLC901 juga dapat meningkatkan luaran neurologis setelah stroke iskemik terjadi, MLC901 dapat menstimulasi pembentukan sinaps dan neuron serta meningkatkan *brain*

derived neurotrophic factor (BDNF) yang dapat mencegah kerusakan jaringan dan menstimulasi plastisitas serta perbaikan neuron setelah kerusakan otak (Gandin *et al.*, 2016). Penelitian yang dilakukan pada pasien penderita stroke dengan keparahan sedang dengan skor *national institute of health stroke scale* (NIHSS) ≤ 14 perbaikan setelah diberikan MLC901 tidak begitu berarti dibandingkan kelompok kontrol. Namun pasien dengan keparahan berat dengan skor NIHSS >14 , pemberian MLC901 menunjukkan perbaikan yang sangat signifikan (Murie-Fernández & Marzo, 2020).



Gambar 2. Mekanisme kerja dari MLC901 pada pathogenesis stroke iskemik akut fase awal dan fase lanjut (Gandin *et al.*, 2016)

MLC901 juga dapat memodulasi ekspresi dari faktor terkait angiogenesis seperti *hypoxia-inducible factor-1 alpha* (HIF1 α), EPO, *vascular endothelial growth factor* (VEGF), dan *angiopoietin* (Ang1/Ang2) (Gambar 2). MLC901 memicu proliferasi dari sel endotel dengan mengurangi ekspresi HIF1 α dan VEGF pada fase akut induksi stroke, kemudian meningkatkan ekspresi dari HIF1 α dan VEGF pada fase lanjut yang mana dapat menstimulasi angiogenesis dan remodeling vascular. Hal tersebut dapat mengurangi kerusakan sawar darah otak dan edema otak pada stroke iskemik (Gandin *et al.*, 2016). Dalam penelitian Quintard *et al*, MLC901 dapat mencegah nekrosis dan apoptosis hingga 3 jam setelah iskemia, selain itu juga MLC901

dapat meningkatkan luaran neurologis pada tikus model stroke, yang diuji melalui *morris water maze* yang menunjukkan pengurangan waktu kabur dan jarak berenang menuju platform labirin. Selain itu juga MLC901 dapat meningkatkan kekuatan genggaman tikus model iskemik dibandingkan dengan kelompok kontrol (Quintard *et al.*, 2011).

Kandungan *radix astragali* dan *Carthamus tinctorius* pada MLC 901 dapat menurunkan volume infark, kerusakan neurologis, menghambat apoptosis, dan memiliki kemampuan angiogenesis dengan menurunkan agen anti-angiogenesis seperti Ang-2 dan meningkatkan agen pro-angiogenesis seperti EPO dan *transforming growth factor-beta 1*

(TGF- β 1) (Xu *et al.*, 2023). Kemampuan *radix astragali* dalam melancarkan aliran darah juga dapat mencegah peningkatan kebocoran BBB dan memiliki peran sebagai antioksidan dan anti-inflamasi (Wang *et al.*, 2017). Sedangkan *Carthamus tinctorius*, yang umumnya digunakan untuk meningkatkan sirkulasi darah dan mencegah darah stasis, dapat berperan sebagai antikoagulan, antioksidan, anti-hipoksik, anti-inflamasi, dan melindungi sistem kardiovaskular dan serebrovaskular. (Zhao *et al.*, 2022)

Kandungan *Radix salvia milriorrhizae* pada MLC 901 mempunyai peran sebagai antioksidan dan anti-inflamasi, herbal ini mempunyai kandungan asam salvianolic yang larut air dan tanshinone yang larut lemak. Asam salvianolic ini dapat mengurangi kadar *nitric oxide synthase* (NOS) pada iskemia serebral pada model hewan coba, sedangkan tanchinone berperan dalam neuroprotektif dengan melemahkan produksi oksidan dan meningkatkan aktivitas enzim antioksidan (Zhao *et al.*, 2022). *Radix paeoniae rubra* yang terkandung dalam MLC 901 memiliki komponen aktif *baicalein* yang merupakan flavonoid alami dengan efek farmakologi yang baik, seperti anti-inflamasi dan antioksidan. (Chen *et al.*, 2021). *Rhizoma chuanxiong* pada MLC 901 memberikan efek neuroprotektif yang mekanisme aksinya berhubungan dengan struktur sinapsis, fungsi sinapsis, kelangsungan hidup neuron, dan pertumbuhan neuron. Selain itu *rhizoma chuanxiong* ini berperan sebagai anti-inflamasi, antioksidan, menurunkan kematian sel, dan meningkatkan sirkulasi darah selain itu juga dapat menghambat infeksi serta mengatur tekanan darah (Zeng *et al.*, 2021).

Pengaruh MLC901 terhadap RDW

Belum ada penelitian yang membahas secara langsung terkait pengaruh MLC 901 terhadap RDW. Namun, MLC 901 dan RDW dapat dikaitkan melalui proses Inflamasi pada stroke iskemik akut. Iskemia serebral dapat menginduksi pelepasan *Peroxiredoxin* (Prx6) yang menstimulasi makrofag melalui *Toll-like receptor* 4 (TLR4). Kemudian TLR4 menginduksi aktivasi dari NF κ β yang merupakan faktor transkripsi dari berbagai macam gen pro-inflamasi. Berbagai macam agen pro-inflamasi yang dihasilkan kemudian memicu infiltrasi neutrofil yang dapat memproduksi *Reactive*

Oxygen Species (ROS), sehingga terjadi stress oksidatif dan menyebabkan kerusakan pada jaringan otak. Pemberian MLC901 dapat menghambat ekspresi Prx6, TLR4, dan aktivasi NF κ β , sehingga dapat mengurangi respon inflamasi dan stress oksidatif (Widmann *et al.*, 2018). Inflamasi dapat mengganggu proses eritropoiesis dan pembentukan hormon EPO. Selain itu berbagai macam agen pro-inflamasi yang tinggi juga memiliki hubungan positif dengan nilai RDW (Lippi *et al.*, 2009). Sedangkan stress oksidatif yang disebabkan oleh inflamasi dapat mengganggu kelangsungan hidup dari eritrosit (Feng *et al.*, 2017). Hal tersebut menunjukkan adanya hubungan antara MLC 901 dan RDW, dimana MLC 901 dapat menghambat proses inflamasi yang berperan dalam meningkatkan nilai RDW.

MLC901 juga berhubungan dengan RDW melalui regulasi langsung hormon EPO. MLC901 dapat menginduksi peningkatan produksi EPO selama fase aktif infark serebri (Gambar 2) (Gandin *et al.*, 2016). EPO berperan dalam proses maturasi eritrosit, sehingga sel darah merah muda tidak diedarkan ke dalam sirkulasi dan tidak terjadi peningkatan RDW (Salvagno *et al.*, 2014). Hal tersebut dapat disebabkan karena berbagai macam bahan yang terkandung dalam MLC 901 berhubungan dengan peningkatan hormon EPO. Kandungan flavonoid pada *radix astragali* dapat meningkatkan ekspresi mRNA EPO pada kultur sel fibroblas embrio ginjal (HEK293T) (Zheng *et al.*, 2011).

Radix salvia milriorrhizae pada MLC901, dapat meningkatkan ekspresi dari EPO, reseptor EPO, agen transduksi sinyal EPO pada ikan zebra model anemia (He *et al.*, 2022). *Carthamus tinctorius* dapat meningkatkan EPO pada tikus model stroke iskemik (Xu *et al.*, 2023). *Baicalein* pada *radix paeoniae rubra* dapat meningkatkan ekspresi EPO melalui jalur persinyalan *phosphatidylinositol 3-kinase* (PI3K) pada neuron dan astrosit korteks serebri tikus (Chen *et al.*, 2021; Sun *et al.*, 2013). *Rhizoma chuanxiong* dan *Radix angelicae sinensis* memiliki kandungan *chlorogenic acid*, *ferulic acid*, dan *ligustilide* (Zhang *et al.*, 2021). *Chlorogenic acid* pada memiliki kemampuan untuk meningkatkan EPO pada otak tikus model iskemik reperfusi (Miao *et al.*, 2017). *Ferulic acid* dapat meningkatkan ekspresi dari EPO pada tikus

model iskemia serebri (Zhang *et al.*, 2015). Sedangkan ligustilide dapat meningkatkan EPO dengan transkripsi EPO melalui jalur persinyalan ERK pada tikus model iskemia serebri (Wu *et al.*, 2011).

Kesimpulan

Stroke iskemik akut terjadi proses inflamasi yang memicu terjadinya stress oksidatif. Inflamasi dan stress oksidatif ini dapat mempengaruhi EPO, proses maturasi eritrosit, dan kelangsungan hidup dari eritrosit. Sehingga nilai RDW pada stroke iskemik akut meningkat. Nilai RDW yang tinggi ini dapat menunjukkan prognosis stroke yang buruk. Terapi adjuvan seperti MLC901 memiliki kemampuan neuroprotektif dan neurorestoratif. Selain itu MLC901 juga dapat menurunkan respon inflamasi dan stress oksidatif serta dapat meningkatkan produksi EPO. Sehingga pemberian MLC901 pada penderita stroke iskemik akut dapat menurunkan nilai RDW dan meningkatkan luaran neurologis pada stroke iskemik akut.

Ucapan Terima Kasih

Terima kasih sebesar-besarnya penulis tujukan pada semua pihak yang terlibat, baik secara langsung maupun tidak langsung pada penelitian dan penyusunan paper ini, sehingga penelitian ini dapat diselesaikan dengan baik.

Referensi

- Chen, X., Wang, Y., Ma, Y., Wang, R., & Zhao, D. (2021). To explore the Radix Paeoniae Rubra-Flos Carthami herb pair's potential mechanism in the treatment of ischemic stroke by network pharmacology and molecular docking technology. *Medicine (United States)*, 100(49). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000027752>
- Fan, L., Gui, L., Chai, E. Q., & Wei, C. J. (2018). Routine hematological parameters are associated with short- and long-term prognosis of patients with ischemic stroke. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 32(2), 1–5. <https://doi.org/10.1002/jcla.22244>
- Feigin, V. L., Stark, B. A., Johnson, C. O., Roth, G. A., Bisignano, C., Abady, G. G., Abbasifard, M., Abbasi-Kangevari, M., Abd-Allah, F., Abedi, V., Abualhasan, A., Abu-Rmeileh, N. M. E., Abushouk, A. I., Adebayo, O. M., Agarwal, G., Agasthi, P., Ahinkorah, B. O., Ahmad, S., Ahmadi, S., ... Murray, C. J. L. (2021). Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Neurology*, 20(10), 1–26. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00252-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00252-0)
- Feng, G. H., Li, H. P., Li, Q. L., Fu, Y., & Huang, R. Bin. (2017). Red blood cell distribution width and ischaemic stroke. *Stroke and Vascular Neurology*, 2(3), 172–175. <https://doi.org/10.1136/svn-2017-000071>
- Gandin, C., Widmann, C., Lazdunski, M., & Heurteaux, C. (2016). MLC901 Favors Angiogenesis and Associated Recovery after Ischemic Stroke in Mice. *Cerebrovascular Diseases*, 42(1–2), 139–154. <https://doi.org/10.1159/000444810>
- Gong, P., Liu, Y., Gong, Y., Chen, G., Zhang, X., Wang, S., Zhou, F., Duan, R., Chen, W., Huang, T., Wang, M., Deng, Q., Shi, H., Zhou, J., & Jiang, T. (2021). The association of neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, and lymphocyte to monocyte ratio with post-thrombolysis early neurological outcomes in patients with acute ischemic stroke. 6, 1–11.
- Haupt, M., Gerner, S. T., Bähr, M., & Doeppner, T. R. (2023). Neuroprotective Strategies for Ischemic Stroke—Future Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(5). <https://doi.org/10.3390/ijms24054334>
- He, S., Wang, T., Shi, C., Wang, Z., & Fu, X. (2022). Network pharmacology-based approach to understand the effect and mechanism of Danshen against anemia. *Journal of Ethnopharmacology*, 282, 114615. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114615>
- Herpich, F., & Rincon, F. (2020). Management of Acute Ischemic Stroke. *Critical Care Medicine*, 48(11), 1654–1663.

- <https://doi.org/10.1097/CCM.00000000000004597>
- Jacob, M. A., Ekker, M. S., Allach, Y., Cai, M., Aarnio, K., Arauz, A., Arnold, M., Bae, H. J., Bando, L., Barboza, M. A., Bolognese, M., Bonardo, P., Brouns, R., Chuluun, B., Chuluunbatar, E., Cordonnier, C., Dagvajantsan, B., Debette, S., Don, A., ... De Leeuw, F. E. (2022). Global Differences in Risk Factors, Etiology, and Outcome of Ischemic Stroke in Young Adults-A Worldwide Meta-analysis. *Neurology*, 98(6), E573–E588. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000013195>
- Jia, H., Li, H., Zhang, Y., Li, C., Hu, Y., & Xia, C. (2015). Association between red blood cell distribution width (RDW) and carotid artery atherosclerosis (CAS) in patients with primary ischemic stroke. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 61(1), 72–75. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2015.04.005>
- Jickling, G. C., Liu, D., Stamova, B., Ander, B. P., Zhan, X., Lu, A., & Sharp, F. R. (2014). Hemorrhagic transformation after ischemic stroke in animals and humans. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 34(2), 185–199. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2013.203>
- Jin, R., Liu, L., Zhang, S., Nanda, A., & Li, G. (2013). Role of inflammation and its mediators in acute ischemic stroke. *Journal of Cardiovascular Translational Research*, 6(5), 834–851. <https://doi.org/10.1007/s12265-013-9508-6>
- Kemenkes RI. (2013). Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2013. In *Science* (pp. 126–128). Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI.
- Kemenkes RI. (2019). *Laporan Nasional Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2018* (pp. 164–168). Lembaga Penerbit Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan.
- Li, N., Zhou, H., & Tang, Q. (2017). Red Blood Cell Distribution Width: A Novel Predictive Indicator for Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases. *Disease Markers*, 2017(Mcv). <https://doi.org/10.1155/2017/7089493>
- Lippi, G., Targher, G., Montagnana, M., Salvagno, G. L., Zoppini, G., & Guidi, G. C. (2009). Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 133(4), 628–632. <https://doi.org/10.5858/133.4.628>
- Miao, M., Cao, L., Li, R., Fang, X., & Miao, Y. (2017). Protective effect of chlorogenic acid on the focal cerebral ischemia reperfusion rat models. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 25(4), 556–563. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2017.04.023>
- Mohindra, R., Mishra, U., Mathew, R., & Negi, N. S. (2020). Red Cell Distribution Width (RDW) Index as a Predictor of Severity of Acute Ischemic Stroke: A Correlation Study. *Advanced Journal of Emergency Medicine*, 4(2), e24. <https://doi.org/10.22114/ajem.v0i0.257>
- Murie-Fernández, M., & Marzo, M. M. (2020). Predictors of Neurological and Functional Recovery in Patients with Moderate to Severe Ischemic Stroke: The EPICA Study. *Stroke Research and Treatment*, 2020(Ci). <https://doi.org/10.1155/2020/1419720>
- Qin, C., Yang, S., Chu, Y. H., Zhang, H., Pang, X. W., Chen, L., Zhou, L. Q., Chen, M., Tian, D. S., & Wang, W. (2022). Signaling pathways involved in ischemic stroke: molecular mechanisms and therapeutic interventions. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01064-1>
- Quintard, H., Borsotto, M., Veyssiere, J., Gandin, C., Labbal, F., Widmann, C., Lazdunski, M., & Heurteaux, C. (2011). MLC901, a Traditional Chinese Medicine protects the brain against global ischemia. *Neuropharmacology*, 61(4), 622–631. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.05.003>
- Reddy, G., & Rao, K. (2016). HS-C reactive protein and red blood cell distribution width as effective markers for hypertension. *International Journal of Advances in Medicine*, 3(2), 254–257. <https://doi.org/10.18203/2349-3933.ijam20160967>
- Sacco, R. L., Kasner, S. E., Broderick, J. P.,

- Caplan, L. R., Connors, J. J., Culebras, A., Elkind, M. S. V., George, M. G., Hamdan, A. D., Higashida, R. T., Hoh, B. L., Janis, L. S., Kase, C. S., Kleindorfer, D. O., Lee, J. M., Moseley, M. E., Peterson, E. D., Turan, T. N., Valderrama, A. L., & Vinters, H. V. (2013). An updated definition of stroke for the 21st century: A statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke*, 44(7), 2064–2089. <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e318296aeca>
- Salvagno, G. L., Sanchis-Gomar, F., Picanza, A., & Lippi, G. (2014). Red blood cell distribution width: A simple parameter with multiple clinical applications. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 52(2), 86–105. <https://doi.org/10.3109/10408363.2014.992064>
- Seo, S. G., Lee, M. Y., Park, S. H., Han, J. M., Lee, K. B., Kim, H., & Hyun, Y. Y. (2020). The association between red cell distribution width and incident hypertension in Korean adults. *Hypertension Research*, 43(1), 55–61. <https://doi.org/10.1038/s41440-019-0334-3>
- Song, S. Y., Hua, C., Dornbors, D., Kang, R. J., Zhao, X. X., Du, X., He, W., Ding, Y. C., & Meng, R. (2019). Baseline Red Blood Cell Distribution Width as a Predictor of Stroke Occurrence and Outcome: A Comprehensive Meta-Analysis of 31 Studies. *Frontiers in Neurology*, 10(November). <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01237>
- Su, D., Guo, Q., Gao, Y., Han, J., Yan, B., Peng, L., Song, A., Zhou, F., & Wang, G. (2016). The relationship between red blood cell distribution width and blood pressure abnormal dipping in patients with essential hypertension: A cross-sectional study. *BMJ Open*, 6(2). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010456>
- Sun, Y. Y., Lin, S. H., Lin, H. C., Hung, C. C., Wang, C. Y., Lin, Y. C., Hung, K. S., Lien, C. C., Kuan, C. Y., & Lee, Y. H. (2013). Cell Type-Specific Dependency on the PI3K/Akt Signaling Pathway for the Endogenous Epo and VEGF Induction by Baicalein in Neurons versus Astrocytes. *PLoS ONE*, 8(7), 1–16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0069019>
- Tokgoz, S., Kayrak, M., Akpınar, Z., Seyithanoğlu, A., Güney, F., & Yürüten, B. (2013). Neutrophil lymphocyte ratio as a predictor of stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 22(7), 1169–1174. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.01.011>
- Turcato, G., Cervellin, G., Cappellari, M., Bonora, A., Zannoni, M., Bovi, P., Ricci, G., & Lippi, G. (2017). Early function decline after ischemic stroke can be predicted by a nomogram based on age, use of thrombolysis, RDW and NIHSS score at admission. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 43(3), 394–400. <https://doi.org/10.1007/s11239-016-1456-y>
- Virani, S. S., Alonso, A., Benjamin, E. J., Bittencourt, M. S., Callaway, C. W., Carson, A. P., Chamberlain, A. M., Chang, A. R., Cheng, S., Delling, F. N., Djousse, L., Elkind, M. S. V., Ferguson, J. F., Fornage, M., Khan, S. S., Kissela, B. M., Knutson, K. L., Kwan, T. W., Lackland, D. T., ... Tsao, C. W. (2020). Heart disease and stroke statistics—2020 update a report from the American Heart Association. In *Circulation* (Vol. 141, Issue 9). <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000757>
- Wang, C., Wang, L., Zhong, D., Deng, L., Qiu, S., Li, Y., Liu, M., & Wu, B. (2020). Association between Red Blood Cell Distribution Width and Hemorrhagic Transformation in Acute Ischemic Stroke Patients. *Cerebrovascular Diseases*, 48(3–6), 193–199. <https://doi.org/10.1159/000504742>
- Wang, H. L., Zhou, Q. H., Xu, M. B., Zhou, X. L., & Zheng, G. Q. (2017). Astragaloside IV for experimental focal cerebral ischemia: Preclinical evidence and possible mechanisms. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/8424326>

- Widmann, C., Gandin, C., Petit-Paitel, A., Lazdunski, M., & Heurteaux, C. (2018). The Traditional Chinese Medicine MLC901 inhibits inflammation processes after focal cerebral ischemia. *Scientific Reports*, 8(1), 1–15. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-36138-0>
- Wu, X. M., Qian, Z. M., Zhu, L., Du, F., Yung, W. H., Gong, Q., & Ke, Y. (2011). Neuroprotective effect of ligustilide against ischaemia-reperfusion injury via up-regulation of erythropoietin and down-regulation of RTP801. *British Journal of Pharmacology*, 164(2), 332–343. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01337.x>
- Xu, S., Yang, J., Wan, H., Yu, L., & He, Y. (2023). Combination of Radix Astragali and Safflower Promotes Angiogenesis in Rats with Ischemic Stroke via Silencing PTGS2. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(3). <https://doi.org/10.3390/ijms24032126>
- Xue, J., Zhang, D., Zhang, X. G., Zhu, X. Q., Xu, X. S., & Yue, Y. H. (2022). Red cell distribution width is associated with stroke severity and unfavorable functional outcomes in ischemic stroke. *Frontiers in Neurology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.938515>
- Zeng, P., Yi, Y., Su, H. F., Ye, C. Y., Sun, Y. W., Zhou, X. W., Lu, Y., Shi, A., & Tian, Q. (2021). Key Phytochemicals and Biological Functions of Chuanxiong Rhizoma Against Ischemic Stroke: A Network Pharmacology and Experimental Assessment. *Frontiers in Pharmacology*, 12(December), 1–18. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.758049>
- Zhang, L., Wang, H., Wang, T., Jiang, N., Yu, P., Chong, Y., & Fu, F. (2015). Ferulic acid ameliorates nerve injury induced by cerebral ischemia in rats. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 9(3), 972–976. <https://doi.org/10.3892/etm.2014.2157>
- Zhang, Y., Li, Q., Feng, Y., Yang, L., Wang, Q., Guo, Y., & Qiu, D. (2021). Simultaneous determination of eight chemical components in angelicae sinensis radix and its herbal products by qams. *Journal of Analytical Methods in Chemistry*, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/7178982>
- Zhao, X., He, Y., Zhang, Y., Wan, H., Wan, H., & Yang, J. (2022). Inhibition of Oxidative Stress: An Important Molecular Mechanism of Chinese Herbal Medicine (Astragalus membranaceus, Carthamus tinctorius L., Radix Salvia Miltiorrhizae, etc.) in the Treatment of Ischemic Stroke by Regulating the Antioxidant System. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/1425369>
- Zheng, K. Y. Z., Choi, R. C. Y., Cheung, A. W. H., Guo, A. J. Y., Bi, C. W. C., Zhu, K. Y., Fu, Q., Du, Y., Zhang, W. L., Zhan, J. Y. X., Duan, R., Lau, D. T. W., Dong, T. T. X., & Tsim, K. W. K. (2011). Flavonoids from radix astragali induce the expression of erythropoietin in cultured cells: A signaling mediated via the accumulation of hypoxia-inducible factor-1 α . *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 59(5), 1697–1704. <https://doi.org/10.1021/jf104018u>