

**INDEKS *SYSTEMIC IMMUNE INFLAMMATION* SEBAGAI FAKTOR
PREDIKTOR PROGNOSIS DISABILITAS PASIEN STROKE ISKEMIK
AKUT**

Karya Tulis Ilmiah

Untuk Memenuhi Sebagian Syarat Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran

Pada Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana



Disusun oleh:

Gilbert Christhew Gunawan

41200511

DUTA WACANA
FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS KRISTEN DUTA WACANA

YOGYAKARTA

2024

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 : Gilbert Christhew Gunawan
NIM : 41200511
Program studi : Pendidikan Dokter
Fakultas : Kedokteran
Jenis Karya : Skripsi

demi 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:

“Indeks Systemic Immune Inflammation Sebagai Faktor Prediktor Prognosis Disabilitas Pasien Stroke Iskemik Akut”

beserta 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 : 09 Agustus 2024

Yang menyatakan


Gilbert Christhew Gunawan
NIM. 41200511

LEMBAR PENGESAHAN

Skripsi dengan judul

**INDEKS SYSTEMIC IMMUNE INFLAMMATION SEBAGAI FAKTOR
PREDIKTOR PROGNOSIS DISABILITAS PASIEN STROKE ISKEMIK**

AKUT

telah diajukan dan dipertahankan oleh

GILBERT CHRISTHEW GUNAWAN

41200511

Dalam Ujian Skripsi Program Studi Pendidikan Dokter

Fakultas Kedokteran

Universitas Kristen Duta Wacana

Dan dinyatakan DITERIMA

Untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar

Sarjana Kedokteran pada tanggal 2 Mei 2024

Nama Dosen

Tanda Tangan

1. Dr. dr. Rizaldy Taslim Pinzon, Sp.S, M.Kes
(Dosen Pembimbing I)
2. dr. Pradita Sri Mitasari, M.Med. Sc., Sp.PK
(Dosen Pembimbing II)
3. dr. Kriswanto Widyono, Sp.S
(Dosen Penguji)



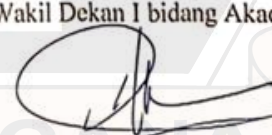
Yogyakarta, 27 Mei 2024

Disahkan Oleh:

Dekan,

Wakil Dekan I bidang Akademik,


dr. The Maria Meiwati Widagdo, Ph.D


dr. Christine Marlene Sooi, M.Biomed

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Saya Saya menyatakan bahwa sesungguhnya skripsi dengan judul :

INDEKS SYSTEMIC IMMUNE INFLAMMATION SEBAGAI FAKTOR PREDIKTOR PROGNOSIS DISABILITAS PASIEN STROKE ISKEMIK AKUT

Yang saya kerjakan untuk melengkapi sebagai syarat untuk menjadi Sarjana pada Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana Yogyakarta, adalah bukan hasil ruan atau dipublikasikan dari karya pihak lain di Perguruan Tinggi atau instansi manapun, kecuali bagian yang sumber informasinya sudah dicantumkan sebagaimana mestinya.

Jika dikemudian hari didapatkan bahwa hasil skripsi ini adalah plagiasi atau ruan dari karya pihak lain, maka saya bersedia dikenai sanksi yakni pencabutan gelar saya.

Yogyakarta, 4 April 2024



Gilbert Christhew Gunawan

41200511

DUTA WACANA

KATA PENGANTAR

Salam Sejahtera,

Puji syukur kepada Allah yang Maha Kuasa, Allah yang Penuh Cinta Kasih, sebab oleh karena Kasih dan Anugerah-Nya penulis akhirnya mampu menyelesaikan tugas Bahasa Indonesia yang berjudul “INDEKS SYSTEMIC IMMUNE INFLAMMATION SEBAGAI FAKTOR PREDIKTOR PROGNOSIS DISABILITAS PASIEN STROKE ISKEMIK AKUT”

Dalam kesempatan ini dengan segala ketulusan hati penulis hendak mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu segala proses pengerjaan tugas ini. Semua bantuan itu adalah rezeki yang tidak disangka dalam perjalanan hidup penulis. Dalam menyelesaikan tugas ini, penulis banyak memperoleh bantuan dari berbagai pihak, baik berupa moril maupun materiil. Untuk itu pada kesempatan ini penulis menghaturkan terima kasih kepada yang terhormat:

1. dr. The Maria Meiwati Widagdo, Ph.D selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana dan dr. Christiane Marlene Sooai, M. Biomed selaku Wakil Dekan I Bidang Akademik Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana yang telah memberikan izin sehingga penelitian dapat dilakukan.
2. Dr. dr. Rizaldy Taslim Pinzon, Sp.S, M. Kes selaku dosen pembimbing I yang telah bersedia meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan, arahan, koreksi, dan motivasi dalam penulisan karya tulis ilmiah ini.
3. dr. Pradita Sri Mitasari, M.Med.Sc., Sp.PK selaku dosen pembimbing II yang telah bersedia meluangkan waktu memberi bimbingan, bantuan, dan arahan dalam penyusunan karya tulis ilmiah ini.
4. dr. Kriswanto Widyo, Sp. S selaku dosen penguji yang telah bersedia meluangkan waktu untuk memberikan kritik dan saran yang membangun sehingga karya tulis ilmiah ini menjadi lebih baik.

5. Seluruh dosen dan karyawan Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana yang telah membantu proses penulisan karya tulis ilmiah mulai dari seminar proposal, seminar hasil, dan ujian secara daring.
6. Dr. Tjhang Song Sip, SH., MH., dan Maria Dwi Aryani, S.Kep, N.S., M.H selaku orang tua tercinta dari penulis yang selalu memberikan dukungan, motivasi, semangat, kasih sayang, dan doa yang tak henti sejak awal menjadi mahasiswa kedokteran hingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah ini.
7. Dr. Matthew Marcellinno Gunawan, S.H., M.Kn., M.H., CLT., CLA., dan Agnes Raphael Gunawan selaku saudara penulis yang selalu memberikan semangat dan motivasi dalam penyusunan karya tulis ilmiah ini.
8. Andreas Mercyan Anggitama dan Arya Taksya Bagaskarayang telah menjadi sahabat selama menjadi mahasiswa kedokteran, selalu memberi dukungan, insight, bimbingan dan hiburan kepada penulis dalam penyusunan karya tulis ilmiah ini.
9. Kevin Alexander John, Anyelir Dewi Maharani, Monica Cindy A.n Letsoin, Bernadetha Muktiarini, dan Jovan Prasetya Aji selaku rekan-rekan sejawat “Super people V1” yang selalu memberikan dukungan dalam penulisan karya tulis ilmiah ini.
10. Teman-teman mahasiswa FK UKDW angkatan 20, “Axon” yang telah memberikan dukungan emosional bagi penulis.
11. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah membantu proses penulisan karya tulis ilmiah mulai dari penyusunan proposal, perizinan *Ethical Clearance*, pengolahan data, pengkajian dan analisis data, dan pencetakan karya tulis ilmiah ini.

DUTA WACANA

Dengan diiringi ucapan terima kasih yang setinggi-tingginya, semoga Allah yang Maha Kasih membalas kebaikan masing-masing. Sebagai karya ilmiah, tugas ini, penulis sadar bahwa “Tak Ada Gading Yang Tak Retak”, demikian juga dengan karya tulis ilmiah ini, besar kemungkinan masih banyak kesalahan dan ketidaksempurnaan. Untuk itu penulis berharap dengan segala kerendahan hati agar pembaca yang budiman bersedia memberikan kritik dan saran yang berguna bagi penulis untuk lebih baik lagi. Semoga karya tulis ini dapat bermanfaat bagi pembaca, seawat dokter, dan ilmu pengetahuan berikutnya.

Yogyakarta, 4 April 2024

Penulis



Gilbert Christhew Gunawan

41200511

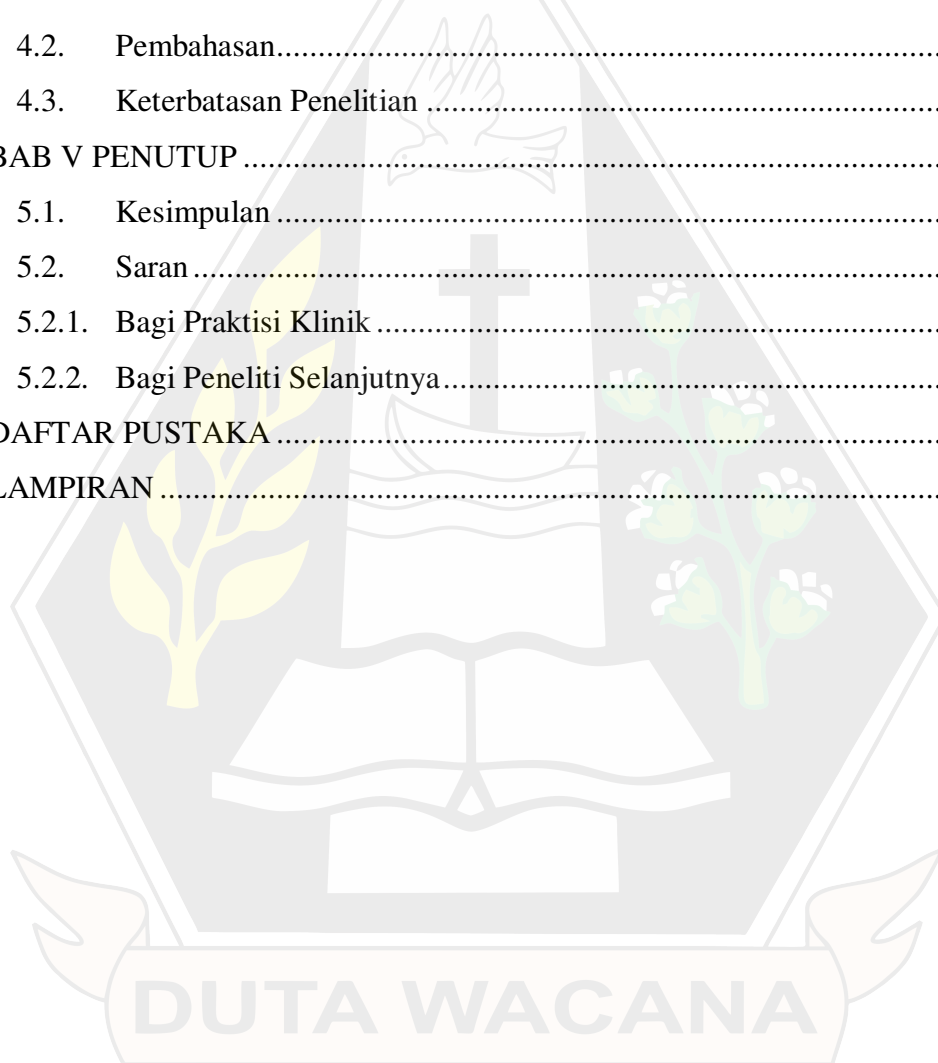


DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN.....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI.....	iii
LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI.....	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
ABSTRAK	xiv
<i>ABSTRACT</i>	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Masalah Penelitian	5
1.3. Tujuan Penelitian.....	5
1.3.1. Tujuan Umum	5
1.3.2. Tujuan Khusus.....	5
1.4. Manfaat Penelitian.....	5
1.4.1. Manfaat Teoritis	5
1.4.2. Manfaat Praktis.....	5
1.4.2.1. Manfaat Bagi Peneliti.....	5
1.4.2.2. Manfaat Bagi Pasien	6
1.4.2.3. Manfaat Bagi Fakultas Kedokteran UKDW	6
1.4.2.4. Manfaat Bagi Pelayan Kesehatan	6
1.4.2.5. Manfaat Bagi Masyarakat	6
1.5. Keaslian Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	13
2.1. Tinjauan Pustaka	13

2.1.1.	Definisi dan Klasifikasi Stroke	13
2.1.2.	Etiopatofisiologi Stroke	14
2.1.3.	Peran Sitokin Pada Stroke Iskemik	18
2.1.4.	Peran Sel Imun Pada Stroke Iskemik.....	21
2.1.5.	Interkorelasi Neutrofil, Limfosit, dan Trombosit Dalam Stroke Iskemik.....	23
2.1.6.	Indeks <i>Systemic Immune Inflammation</i> Sebagai Faktor Prediktor Prognosis Stroke Iskemik.....	25
2.1.7.	Prognosis Stroke Iskemik	28
2.1.8.	Disabilitas dan Aktivitas Kehidupan Sehari-Hari Pada Pasien Stroke Iskemik.....	29
2.2.	Landasan Teori.....	32
2.3.	Kerangka Teori.....	34
2.4.	Kerangka Konsep	35
2.5.	Hipotesis	35
BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....		36
3.1.	Desain Penelitian.....	36
3.2.	Tempat dan Waktu Penelitian	36
3.3.	Populasi dan Sampling	36
3.4.	Teknik Pengambilan Sampel	37
3.5.	Variabel Penelitian dan Definisi Operasional.....	37
3.5.1.	Variabel Penelitian	37
3.5.2.	Definisi Operasional	38
3.6.	Besaran Sampel.....	41
3.7.	Alat dan Bahan Penelitian.....	42
3.8.	Pelaksanaan Penelitian.....	43
3.9.	Analisis Data	43
3.10.	Etika Penelitian	44
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN		45

4.1.	Hasil Penelitian	45
4.1.1.	Analisis Univariat Karakteristik Dasar Pasien	45
4.1.2.	Analisis <i>Receiver Operating Characteristic</i>	47
4.1.3.	Analisis Bivariat	48
4.1.4.	Analisis Multivariat	49
4.1.4.1.	Analisis Regresi Logistik dengan Luaran mRS	49
4.1.4.2.	Analisis <i>Ordered Logistic Regression</i> dengan Luaran BI	49
4.2.	Pembahasan.....	51
4.3.	Keterbatasan Penelitian	55
BAB V PENUTUP		56
5.1.	Kesimpulan	56
5.2.	Saran	56
5.2.1.	Bagi Praktisi Klinik	56
5.2.2.	Bagi Peneliti Selanjutnya.....	56
DAFTAR PUSTAKA		57
LAMPIRAN		73



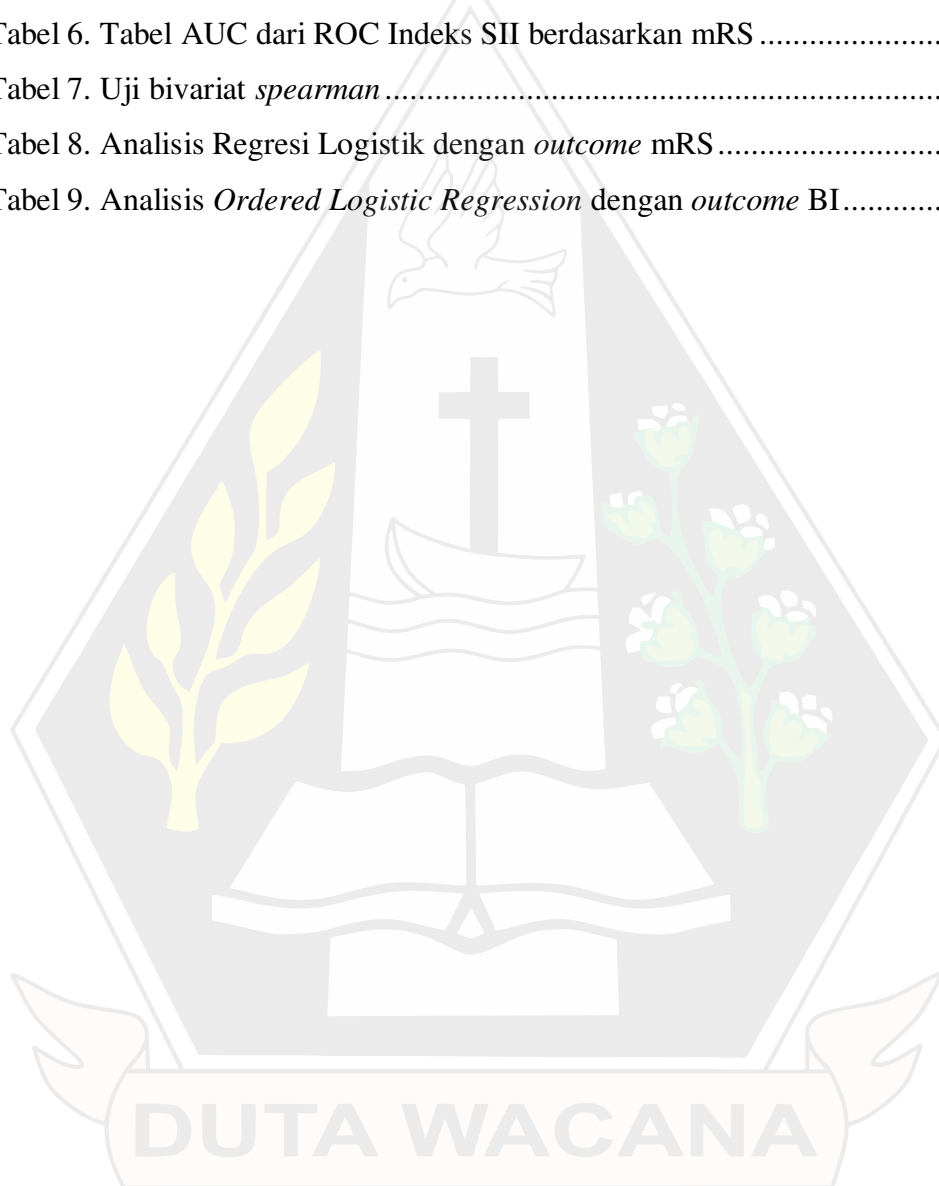
DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Patomekanisme Kerusakan Otak Iskemik (Maida <i>et al.</i> , 2020).....	17
Gambar 2. Kerangka Teori.....	34
Gambar 3. Kerangka Konsep	35
Gambar 4. Hasil Perhitungan Besar Sampel Menggunakan OpenEpi v3.01.	42
Gambar 5. Alur Pelaksanaan Penelitian.....	43
Gambar 6. Kurva <i>Receiver Operating Characteristic</i> Indeks SII berdasarkan mRS	47



DAFTAR TABEL

Tabel 1. Keaslian Penelitian	6
Tabel 2. Definisi Operasional	38
Tabel 4. Karakteristik Dasar Subjek (Pemeriksaan Non Laboratorium)	45
Tabel 5. Karakteristik Dasar Hasil Pemeriksaan Laboratorium Subjek	46
Tabel 6. Tabel AUC dari ROC Indeks SII berdasarkan mRS	47
Tabel 7. Uji bivariat <i>spearman</i>	48
Tabel 8. Analisis Regresi Logistik dengan <i>outcome</i> mRS	49
Tabel 9. Analisis <i>Ordered Logistic Regression</i> dengan <i>outcome</i> BI	49



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Instrumen Penelitian.....	73
Lampiran 2. CV Peneliti Utama	87
Lampiran 3. <i>Ethical Clearance</i> Penelitian	88
Lampiran 4. Surat Izin Penelitian oleh Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta.....	89



ABSTRAK

Latar Belakang : Stroke merupakan salah satu penyakit penyebab kematian tertinggi di dunia. Angka kejadian stroke semakin meningkat hingga tahun 2019. Selain itu, stroke merupakan penyebab disabilitas tertinggi di dunia yang dinilai dengan berbagai instrumen disabilitas, salah satunya *modified Rankin Scale* (mRS) dan *Barthel Index* (BI). Indeks *Systemic Immune Inflammation* (SII) merupakan salah satu biomarker yang dapat menggambarkan prognosis stroke. Penelitian terkait Indeks SII masih sangat terbatas, terutama di Indonesia

Tujuan : Penelitian ini bertujuan untuk mengukur dan melihat apakah Indeks SII dapat digunakan sebagai faktor prediktor prognosis disabilitas pasien stroke iskemik akut

Metode : Penelitian ini merupakan penelitian kohort retrospektif. Data subjek diperoleh dari STROKE REGISTRY RS Bethesda Yogyakarta dengan jumlah sampel 112 orang. Variabel independen penelitian ini adalah Indeks SII. Variabel dependen penelitian ini adalah mRS dan BI. Variabel perancu adalah tingkat keparahan stroke, usia pasien, jenis kelamin, dan riwayat penyakit kardiovaskular dan diabetes melitus. Analisa Indeks SII dilakukan menggunakan uji ROC/AUC dengan luaran mRS untuk melihat nilai *cut-off* dari indeks SII. Analisis bivariat dilakukan dengan menggunakan uji *Spearman rho* untuk melihat hubungan faktor risiko (variabel independen dan perancu) dengan luaran klinis (variabel independen) pada pasien stroke iskemik akut. Faktor risiko yang menunjukkan hubungan yang signifikan ($p\text{-value} < 0,05$) akan dianalisis lebih lanjut secara multivariat dengan *logistic regression* pada luaran klinis mRS dan *ordered logistic regression* pada luaran klinis BI untuk melihat faktor risiko yang memiliki hubungan paling signifikan dengan luaran klinis tersebut pada pasien stroke iskemik akut.

Hasil : Dari 112 pasien, diperoleh bahwa *cut-off* Indeks SII optimal adalah 773,242 (sensitivitas 92,9% dan spesifisitas 62,2%). Ditemukan hubungan signifikan antara Indeks SII dan severitas stroke dengan mRS ($p < 0,01$ dan $p < 0,01$ berturut-turut) dan dengan BI ($p < 0,01$ dan $p < 0,01$ berturut-turut). Ditemukan hasil signifikan pada analisis regresi antara Indeks SII dan severitas stroke dengan mRS ($p < 0,01$ dan $p < 0,01$ berturut-turut) dan dengan BI ($p < 0,01$ dan $p < 0,01$ berturut-turut).

Kesimpulan : Indeks SII terbukti sebagai faktor prediktor prognosis disabilitas pasca stroke iskemik akut.

Kata Kunci: Stroke, stroke iskemik akut, Indeks *Systemic Immune Inflammation*, *modified Rankin Scale*, *Barthel Index*, disabilitas pasca stroke

ABSTRACT

Background: Stroke is one of the highest causes of death in the world. The incidence of stroke increased until 2019. Additionally, stroke is the highest causes of disability in the world which measured by any disability instrument, such as modified Rankin Scale (mRS) and Barthel Index (BI). Systemic Immune Inflammation (SII) Index just one of the biomarkers that can describe stroke prognosis. The study about SII Index was little to minimal, especially in Indonesia.

Aim : This study was aimed to measure and observe 'can SII Index be used as a disability-prognosis predictor's factor for acute ischemic stroke patient.

Method : This study design was cohort retrospective. Subject's data was obtained from STROKE REGISTRY RS Bethesda Yogyakarta with sample size 112 subjects. Independent variable on this study is SII Index. Dependent variables on this study are mRS and BI. Confounding variables are stroke severity, patient age, sex, and history of cardiovascular disease and diabetes melitus. SII Index was analysed by ROC/AUC with outcome mRS to find optimal cut-off value. Bivariate analysis was done by Spearman rho test to observe the correlation between risk factor (independent and confounding variables) with clinical outcome (independent variables) at the acute stroke ischemic patient. Risk factor which show significant correlation (p -value $<0,05$) would be analyzed more with multivariate analysis with logistic regression for outcome mRS and ordered logistic regression for outcome BI to observe the most correlated risk factor with the outcome of the patient.

Result : From 112 patients, optimal cut-off for SII Index is 773,242 (sensitivity 92,9% and specificity 62,2%). A significant positive correlation between SII Index and stroke severity with mRS ($p <0,01$ and $p <0,01$ consecutively) and with BI ($p <0,01$ and $p <0,01$ consecutively) was found. A significant result on logistic regression between SII Index and stroke severity with mRS ($p <0,01$ dan $p <0,01$ consecutively) and with BI ($p <0,01$ dan $p <0,01$ consecutively).

Conclusions : SII Index had been proved as disability-prognosis predictor's factor for acute stroke ischemic

Kata Kunci: Stroke, acute stroke ischemic, Systemic Immune Inflammation Index, modified Rankin Scale, Barthel Index, post stroke disability

BAB I

PENDAHULUAN

1.1.Latar Belakang

Stroke adalah suatu penyakit defisit neurologis yang bersifat akut akibat gangguan pembuluh darah otak yang terjadi secara mendadak (Rianawati & Munir, 2017). *World Health Organization* pada tahun 1970 mendefinisikan stroke sebagai tanda klinis fokal (atau global) pada fungsi serebral akut yang berlangsung lebih dari 24 jam atau hingga menyebabkan kematian, tanpa penyebab lain yang jelas selain penyebab vaskular (Coupland et al., 2017).

Berdasarkan etiologinya, stroke diklasifikasikan menjadi stroke iskemik (stroke akibat penyumbatan pembuluh darah) atau stroke hemoragis (stroke akibat robeknya pembuluh darah). Menurut Sacco, *et al*, (2013), stroke iskemik didefinisikan sebagai episode disfungsi neurologis yang disebabkan oleh infark fokal serebral, spinal, atau retinal.

Menurut *World Stroke Organization* (WSO), terdapat lebih dari 77 juta orang sedang hidup dalam stroke iskemik. Prevalensi tersebut didominasi perempuan dengan angka 43,9 juta kasus stroke iskemik atau sekitar 57% dari angka keseluruhan stroke iskemik (Feigin et al., 2022). Kasus tersebut menyebabkan kematian pada 2,04 juta orang pada tahun 1990 hingga 3,29 juta orang pada tahun 2019 dan diperkirakan masih berkembang hingga mencapai 4,90 juta orang pada tahun 2030 (Fan et al., 2023). Indonesia merupakan negara dengan mortalitas tertinggi akibat stroke pada tahun 2010 (Setyopranoto et al., 2019).

DUTA WACANA

Di Indonesia, prevalensi stroke yang terjadi, dilaporkan 1,09% dengan Provinsi D.I. Yogyakarta menempati urutan ke dua tertinggi di Indonesia (prevalensi stroke 1,46% di D.I. Yogyakarta). Pasien terdiagnosis stroke di Indonesia, secara prevalensi, berdasarkan kelompok umur, meningkat seiring peningkatan umur, yakni dari kelompok umur 15-24 tahun dengan prevalensi 0,06% hingga kelompok umur lebih dari 75 tahun dengan prevalensi 5,02%. Berdasarkan jenis kelamin, prevalensi stroke di Indonesia didominasi laki-laki (prevalensi 1,10%) daripada perempuan (prevalensi 1,09%) (RISKESDAS, 2018).

Penyakit stroke memiliki beberapa faktor risiko yang dibedakan menjadi faktor risiko perilaku dan faktor risiko metabolik. Faktor risiko perilaku yang paling besar menyebabkan terjadinya stroke adalah merokok dan konsumsi natrium yang tinggi, sedangkan faktor risiko metabolik yang paling besar menyebabkan terjadinya stroke adalah tingginya tekanan darah sistolik, kolesterol LDL yang tinggi, disfungsi ginjal, glukosa plasma puasa tinggi, dan indeks masa tubuh yang tinggi (Fan et al., 2023). Menurut Murphy dan Werring (2020), faktor risiko stroke terbagi menjadi faktor risiko yang dapat dimodifikasi, seperti hipertensi, diabetes melitus, penyakit kardiovaskular, dan perilaku; dan faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi seperti umur, jenis kelamin, etnik, dan genetik.

Stroke menyebabkan gangguan pada aspek kehidupan sehari-hari. Berdasarkan *Disability Adjusted Life Years* (DALY), stroke merupakan penyebab disabilitas tertinggi ketiga di dunia. Menurut Hong, *et al*, (2010), stroke menyebabkan setiap pasien stroke rata-rata kehilangan 2,77 tahun akibat disabilitas dan kehilangan 1,02 tahun akibat kematian dini.

Pada penyakit stroke, terjadi respon inflamasi yang disebut dengan neuroinflamasi. Mekanisme neuroinflamasi terjadi akibat jaringan saraf yang lisis (Sonmez & Sonmez, 2017) dan melepaskan radikal bebas oksigen melalui peroksidasi lipid, degenerasi protein, apoptosis mitokondrial, dan aktivasi reseptor nekrosis saat reperfusi (L. Zhang et al., 2022). Neuroinflamasi melibatkan berbagai sinyal untuk komunikasi, sehingga pada neuroinflamasi

rendah hingga menengah yang bersifat *transient* (sementara) dapat memberikan dampak positif seperti perkembangan otak, peningkatan imunitas, dan hal positif lainnya, sedangkan neuroinflamasi tinggi yang bersifat *transient* dan neuroinflamasi kronik seperti pada kasus stroke dapat memberikan dampak buruk yang berkelanjutan (DiSabato et al., 2016). Dalam neuroinflamasi, peningkatan radikal bebas tersebut menyebabkan kerusakan membran dan sitoskeletal dan berakhir pada kematian sel (Rianawati & Munir, 2017).

Stroke dapat menyebabkan defisit neurologis yang bersifat motorik, kognitif, dan somatosensorik (VanGilder et al., 2020). Infark pada nukleus kaudatus, lobus frontalis, putamen, dan posterolateral thalamus dapat menyebabkan terjadinya gejala motorik (Suri et al., 2018), sedangkan infark pada area thalamus atau korona radiata, kapsula interna dorsalis, pons, area kortikal, dan nukleus kaudatus dapat menyebabkan gejala somatosensorik (Fling et al., 2018). Gejala tersebut diamplifikasi dengan lokasi terjadinya infark, luas infark, dan riwayat pasien stroke sebelumnya termasuk durasi pasien terkena stroke (DiSabato et al., 2016; Rianawati & Munir, 2017; Laredo et al., 2018).

Disabilitas pasien stroke dinilai salah satunya dengan instrumen *modified Rankin Scale* (mRS). Instrumen mRS menilai disabilitas secara kuantitatif dalam 3 dimensi disabilitas (*level of functioning*), yakni disabilitas fungsi tubuh dan struktur (*impairment*), disabilitas aktivitas (*activity limitations*), dan disabilitas partisipasi (*participation restrictions*) (Saver et al., 2021). Disabilitas tersebut memiliki koherensi dengan konsep aktivitas kehidupan sehari-hari (*Activity of Daily Living*; ADL) (Costenoble et al., 2021).

Konsep ADL pertama kali dikemukakan Katz sebagai kemandirian seseorang untuk mampu menjalani kehidupannya sehari-hari. Aktivitas kehidupan sehari-hari pertama kali diklasifikasikan menjadi ADL dasar (bADL) dan ADL instrumental (iADL) yang berkembang menjadi ADL lanjutan (aADL) (Costenoble et al., 2021). Instrumen *Barthel Index* (BI) merupakan instrumen penilaian bADL, khususnya pada pasien post stroke, yang telah teruji reliabilitasnya (Duffy et al., 2013).

Penilaian aktivitas kehidupan sehari-hari dan disabilitas merupakan salah satu penilaian dalam menilai dampak (prognosis) stroke. Dalam manajemen stroke, konsep “*Time is Brain*” menekankan pentingnya sesegera mungkin menganalisis dan menatalaksana kondisi pasien stroke (Puig et al., 2020), sebab semakin lama interval waktu antara onset stroke dengan penatalaksanaan stroke, semakin buruk prognosis stroke tersebut (Fandler-Höfler et al., 2020; Ryu et al., 2022).

Beberapa komponen selular yang berperan dalam mekanisme patofisiologi stroke (hitung jumlah trombosit, hitung jenis neutrofil, dan limfosit) dapat diperiksa dalam pemeriksaan darah lengkap (Bertschi, 2021). Pemeriksaan darah lengkap merupakan pemeriksaan sederhana yang ekonomis untuk mengukur kandungan darah. Jumlah neutrofil absolut dikali trombosit dibagi limfosit absolut didefinisikan sebagai Indeks *Systemic Immune Inflammation* (SII) yang merupakan salah satu biomarker untuk menilai prognosis stroke (N. Wang et al., 2022). Indeks SII sebagai biomarker prognosis stroke telah dilakukan dalam berbagai penelitian manca negara, tetapi masih sangat terbatas, bahkan di Indonesia.

Melihat pentingnya antisipasi tenaga medis dalam mencegah komplikasi (penurunan fungsi atau disabilitas) pada pasien stroke sedini mungkin, analisis Indeks SII sebagai biomarker prognosis stroke perlu diteliti lebih jauh. Dalam hal ini, penulis mengangkat sebuah penelitian yang berjudul “Indeks *Systemic Immune Inflammation* Sebagai Faktor Prediktor Prognosis Disabilitas Pasien Stroke Iskemik Akut” sebagai suatu upaya melihat lebih jauh potensi Indeks SII sebagai biomarker prediktor prognosis disabilitas stroke iskemik akut khususnya di Indonesia.

1.2.Masalah Penelitian

Apakah Indeks *Systemic Immune Inflammation* dapat digunakan sebagai faktor prediktor prognosis disabilitas Pasien Stroke Iskemik Akut?

1.3.Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui faktor prediktor prognosis disabilitas pasien stroke iskemik akut

1.3.2. Tujuan Khusus

Mengetahui signifikansi Indeks *Systemic Immune Inflammation* sebagai faktor prediktor prognosis disabilitas pasien stroke iskemik akut.

1.4.Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

Diharapkan hasil penelitian dapat menambah wawasan dan bukti ilmiah manfaat Indeks *Systemic Immune Inflammation* sebagai faktor prediktor prognosis disabilitas pasien stroke iskemik akut

1.4.2. Manfaat Praktis

1.4.2.1.Manfaat Bagi Peneliti

Penelitian ini pengetahuan kepada peneliti mengenai manfaat Indeks *Systemic Immune Inflammation* sebagai faktor prediktor prognosis disabilitas pasien stroke iskemik akut.

1.4.2.2. Manfaat Bagi Pasien

Penelitian ini diharapkan mampu memberikan kontribusi dalam deteksi prognosis dalam bentuk disabilitas pasien stroke iskemik akut.

1.4.2.3. Manfaat Bagi Fakultas Kedokteran UKDW

Penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai sumber referensi untuk penelitian selanjutnya, khususnya untuk penelitian yang berkaitan dengan penilaian prognosis pasien stroke iskemik akut.

1.4.2.4. Manfaat Bagi Pelayan Kesehatan

Penelitian ini diharapkan memberikan kontribusi dalam penanganan pasien stroke iskemik akut

1.4.2.5. Manfaat Bagi Masyarakat

Penelitian ini diharapkan meningkatkan kesadaran sekaligus edukasi kepada masyarakat terkait pentingnya mengenali kebutuhan pasien.

1.5. Keaslian Penelitian

Tabel 1. Keaslian Penelitian

Penulis	Judul	Desain Penelitian	Hasil	Pembeda
Hu et al., 2021	<i>The Association Between Systemic Inflammation Markers and Post-Stroke Depression: A Prospective Cohort Study</i>	<i>Cohort Prospective</i>	Dari 432 pasien stroke iskemik, dilakukan pemantauan 1 bulan, dan didapatkan 129 pasien mengalami <i>Post-Stroke Depression</i> (PSD). Pasien yang terdiagnosis PSD menunjukkan nilai SII yang signifikan lebih tinggi (501,27	- Alat ukur SII, NLR, dNLR, PLR, dan PSD Peneliti - Alat ukur SII, mRS, dan BI

<i>ve Stroke</i>	(345,43–782,58)
<i>Cohort</i>	dibanding 429,60 (315,64– 570,98), P=0,001), NLR yang signifikan lebih tinggi (2,36 (1,77– 3,82) dibanding 2,17 (1,56–2,80), P=0,010), dNLR yang secara signifikan lebih tinggi (1,67 (1,30– 2,51) dibanding 1,54 (1,16–1,99), P=0,009), dan PLR yang secara signifikan lebih tinggi (124,65 (95,25–155,15) dibanding 109,22 (92,38– 142,03), P=0,015), daripada pasien non-PSD. Dalam analisis logistik, nilai SII secara independen lebih baik dalam berasosiasi dengan prognosis PSD pada pasien daripada NLR, dNLR, dan

			PLR.	
K. Lin et al., 2022	<i>Systemic Immune Inflammation Index and System Inflammation Response Index are Potential Biomarkers of Atrial Fibrillation among the Patients Presenting with Ischemic Stroke</i>	<i>Cohort Retrospective</i>	Pasien dengan stroke iskemik (526 pasien) dengan atrial fibrilasi (173 pasien) memiliki nilai SII maupun SIRI yang secara signifikan lebih tinggi daripada pasien stroke iskemik tanpa atrial fibrilasi (seluruh $p < 0,001$). Dalam analisis regresi logistik didapatkan <i>log-transformed</i> SII dengan SIRI berkaitan dengan adanya atrial fibrilasi pada pasien stroke iskemik (<i>log-transformed</i> SII: OR: 1,047, 95% CI=0,322–1,105, $p=0,047$; <i>log-transformed</i> SIRI: OR: 6,197, 95% CI=2,196–17,484, $p=0,001$). Hal tersebut juga berkorelasi dengan	- Alat ukur SII, SIRI, biaya rumah sakit perhari, NIHSS Peneliti - Alat ukur SII, mRS, dan BI

			biaya rumah sakit dan penilaian severitas stroke dengan NIHSS yang semakin meningkat (mahal dan buruk) secara signifikan	
S. Wu et al., 2022	<i>The Associati on between Systemic Immune- Inflamma tion Index and All- Cause Mortality in Acute Ischemic Stroke Patients: Analysis from the MIMIC- IV Database</i>	<i>Cohort Retrospecti ve</i>	Pada 1.181 pasien stroke iskemik akut, setelah menyesuaikan untuk kovariat potensial, kuartil tertinggi SII dibanding kuartil terendah SII, didapatkan HR 2,74 (CI 1,79–4,19; P < 0,001), dan <i>log- transformed</i> SII secara signifikan berhubungan dengan seluruh penyebab kematian dalam 30 hari (HR 2,44; CI 1,72–3,46, P < 0,001).	- Alat ukur SII, APS III, SAPS II, OASIS, LODS <i>days</i> ; SOFA, GCS, HASBLED, LOS.ICU, dan LOS.hospital Peneliti - Alat ukur SII, mRS, dan BI
Huang, 2023	<i>Increased Systemic Immune-</i>	<i>Cohorts Retrospecti ve</i>	Pada 234 pasien dengan stroke iskemik akut (rata-	- Alat ukur SII, SIRI, NIHSS, Hs-

<i>Inflammation Index Predicts Disease Severity and Functional Outcome in Acute Ischemic Stroke Patients</i>	rata usia 69 tahun dengan proporsi 50,4% laki-laki). Baik SII maupun SIRI memiliki hasil yang meningkat pada kelompok stroke dengan severitas menengah hingga berat (nilai NIHSS > 5) dibandingkan dengan kelompok stroke kelompok ringan (<i>mild</i>) (nilai NIHSS ≤ 5) [nilai rata-rata SII <i>mild stroke</i> dibanding SII <i>moderate-to-severe stroke</i> 932,73 dibanding 581,21 ($P < 0,001$); nilai rata-rata SIRI <i>mild stroke</i> dibanding SII <i>moderate-to-severe stroke</i> 2,00 dibanding 1,35 ($P < 0,001$)].	CRP, mRS Peneliti - Alat ukur SII, mRS, dan BI
--	--	---

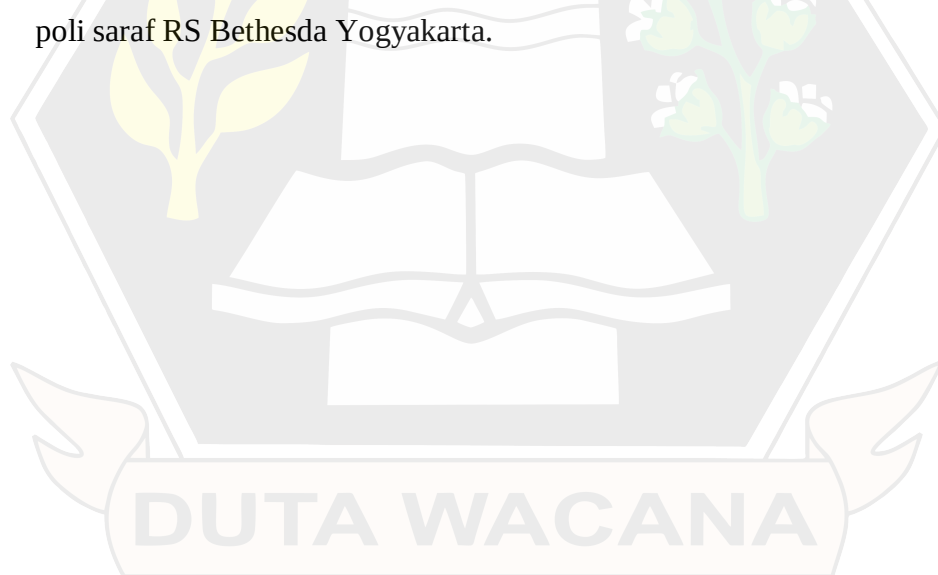
Tabel keaslian penelitian di atas menjelaskan pelbagai penelitian terdahulu mengenai hubungan Indeks SII dengan beberapa kondisi lain yang menjadi faktor prediktor prognosis disabilitas pasien stroke iskemik akut. Hu, *et al*, (2021), melakukan penelitian *cohort prospective* pada 432 pasien stroke iskemik yang bertujuan untuk mengetahui korelasi prognosis terjadinya depresi pasca stroke dengan nilai dari SII, NLR, dNLR, dan PLR. Didapatkan hasil berupa peningkatan nilai SII, NLR, dNLR, dan PLR berkaitan dengan tingkat kejadian depresi pasca stroke dengan SII sebagai faktor independen yang paling baik dalam menunjukkan asosiasinya terhadap prognosis depresi pasca stroke.

Lin, *et al*, (2022), melakukan penelitian *cohort retrospective* pasien stroke iskemik akut dengan atrial fibrilasi (173 pasien) dan tanpa atrial fibrilasi (353 pasien). Penelitian tersebut bertujuan untuk mengetahui korelasi SII dan SIRS dengan faktor risiko atrial fibrilasi pada pasien stroke iskemik akut yang dilanjutkan dengan penilaian severitas pasien menggunakan NIHSS dan pengeluaran biaya rumah sakit perhari. Hasil yang didapatkan berupa nilai SII dan SIRS yang tinggi pada pasien dengan atrial fibrilasi dan pada pasien dengan atrial fibrilasi didapatkan pula nilai NIHSS dan biaya rumah sakit perhari yang lebih tinggi.

Wu, *et al*, (2022), melakukan penelitian *cohort retrospective* pada 1.181 pasien dengan stroke iskemik akut dengan tujuan melihat korelasi nilai SII dengan seluruh penyebab kematian pada pasien stroke iskemik akut. Hasil yang didapatkan berupa pasien dengan nilai SII yang tinggi memiliki HR yang lebih tinggi yang ditandai dengan nilai dari APS III, SAPS II, OASIS, LODS *days*; SOFA, HASBLED, LOS.ICU, dan LOS.hospital yang meningkat dan signifikan ($p < 0,001$; kecuali pada HASBLED, $p = 0,332$) dan GCS yang menurun dan signifikan ($p < 0,001$). Pasien dengan nilai SII yang lebih tinggi memiliki risiko kematian yang lebih tinggi pula baik kematian pada ICU, kematian pasca 30 hari perawatan, dan kematian pasca 90 hari perawatan.

Huang, (2023), melakukan penelitian *cohort retrospective* pada 234 pasien stroke iskemik akut dengan tujuan untuk mengetahui hubungan antara indeks SII dengan SIRI dan severitas stroke menggunakan NIHSS untuk menganalisis nilai prognosis pada pasien stroke iskemik akut. Hasil dari penelitian ini berupa pasien pada kelompok stroke kelompok ringan (*mild*) (nilai NIHSS ≤ 5) dibandingkan dengan kelompok stroke dengan severitas menengah hingga berat (nilai NIHSS > 5), memiliki nilai SII, SIRI, dan hs-CRP yang lebih rendah. Pada penelitian tersebut, didapatkan pula bahwa SII merupakan faktor prediktor yang lebih baik dalam menjadi prediktor prognosis disabilitas stroke iskemik akut menggunakan mRS.

Perbedaan penelitian yang akan dilakukan peneliti dengan penelitian terdahulu berupa tempat penelitian dan variabel penelitian. Penelitian dengan Indeks SII belum banyak dilakukan di Indonesia. Pada penelitian, dilakukan pengambilan sampel SII saat masuk rumah sakit dan 3 bulan pasca pasien masuk di rumah sakit. Indeks disabilitas pasien diukur menggunakan mRS dan bADL diukur menggunakan BI. Penelitian ini akan menggunakan desain kohort retrospektif dengan subjek penelitian pasien stroke iskemik akut pada poli saraf RS Bethesda Yogyakarta.



BAB V

PENUTUP

5.1.Kesimpulan

Indeks *Systemic Immune Inflammation* terbukti bermanfaat sebagai faktor prediktor prognosis disabilitas Pasien Stroke Iskemik Akut.

5.2.Saran

5.2.1. Bagi Praktisi Klinik

Hasil dari studi ini dapat digunakan bagi tenaga kesehatan untuk memberikan pemahaman bahwa peningkatan nilai Indeks SII dapat menggambarkan luaran klinis yang memburuk pada pasien stroke iskemik akut.

5.2.2. Bagi Peneliti Selanjutnya

Bagi peneliti selanjutnya dapat menggunakan data primer sehingga terlibat langsung dalam pengambilan data sehingga dapat mengontrol dan mengamati secara langsung gejala disabilitas pasien pasca stroke iskemik akut. Selain itu, pada penelitian selanjutnya, dianjurkan untuk mencari faktor prediktor disabilitas lainnya dan membandingkannya dengan indeks SII untuk menentukan faktor prediktor yang paling baik, atau dapat pula menguji kembali indeks SII dalam kasus yang lainnya.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdu, H., & Seyoum, G. (2022). Sex Differences in Stroke Risk Factors, Clinical Profiles, and In-Hospital Outcomes Among Stroke Patients Admitted to the Medical Ward of Dessie Comprehensive Specialized Hospital, Northeast Ethiopia. *Degenerative Neurological and Neuromuscular Disease*, 12, 133–144. <https://doi.org/10.2147/dnnd.s383564>
- Acar, B. A., Acar, T., Vatan, M. B., Aras, Y. G., Ulaş, S. B., Eryilmaz, H. A., Dalkılıç, Ş., Zafer, A. P., Turhan, O., Vatan, A., Varim, A., & Kaya, T. (2022). Systemic immune-inflammation index and cerebral reperfusion. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 26, 5718–5728. https://doi.org/10.26355/eurrev_202208_29507
- Agunloye, A. M., & Owolabi, M. O. (2014). Exploring carotid sonographic parameters associated with stroke risk among hypertensive stroke patients compared to hypertensive controls. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 33(6), 975–983. <https://doi.org/10.7863/ultra.33.6.975>
- Alawneh, K. Z., Qawasmeh, M. Al, Raffee, L. A., & Al-Mistarehi, A. H. (2022). Ischemic stroke demographics, clinical features and scales and their correlations: an exploratory study from Jordan. *Future Science OA*, 8(7), SIII-S4. <https://doi.org/10.2144/fsoa-2022-0017>
- Amezaga, A. O.-, Miró-Mur, F., Pedragosa, J., Gallizioli, M., Justicia, C., Gaja-Capdevila, N., Ruíz-Jaen, F., Salas-Perdomo, A., Bosch, A., Calvo, M., Márquez-Kisinousky, L., Denes, A., Gunzer, M., & Planas, A. M. (2019). Microglial cell loss after ischemic stroke favors brain neutrophil accumulation. *Acta Neuropathologica*, 137(2), 321–341. <https://doi.org/10.1007/s00401-018-1954-4>
- Ansari, J., & Gavins, F. N. E. (2021). Neutrophils and platelets: Immune soldiers fighting together in stroke pathophysiology. *Biomedicines*, 9(12). <https://doi.org/10.3390/biomedicines9121945>
- Ark, A. Vander, Cao, J., & Li, X. (2018). TGF- β receptors: In and beyond TGF- β signaling. *Cellular Signalling*, 52, 112–120. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2018.09.002>
- Bang, O. Y. (2017). Advances in biomarker for stroke patients: from marker to regulator. *Precision and Future Medicine*, 1(1), 32–42. <https://doi.org/10.23838/pfm.2017.00052>
- Bateman, R. M., Sharpe, M. D., Jagger, J. E., Ellis, C. G., Solé-Violán, J., López-Rodríguez, M., Herrera-Ramos, E., Ruíz-Hernández, J., Borderías, L., Horcajada, J., González-Quevedo, N., Rajas, O., Briones, M., Rodríguez de Castro, F., Rodríguez Gallego, C., Esen, F., Orhun, G., Ergin Ozcan, P., Senturk, E., ... Prandi, E. (2016). 36th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine. *Critical Care*, 20(S2), 94. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1208-6>
- Bertschi, L. A. (2021). Back to Basics: The Complete Blood Count. *The American Journal of Nursing*, 121(1), 38–45. <https://doi.org/10.1097/01.NAJ.0000731656.00453.12>

- Bodaghi, A., Fattahi, N., & Ramazani, A. (2023). Biomarkers: Promising and valuable tools towards diagnosis, prognosis and treatment of Covid-19 and other diseases. *Heliyon*, 9(2). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e13323>
- Boehme, A. K., Esenwa, C., & Elkind, M. S. V. (2017). Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circulation Research*, 120(3), 472–495. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308398>
- Brücher, B. L. D. M., Lang, F., & Jamall, I. S. (2019). NF- κ B signaling and crosstalk during carcinogenesis. *4open*, 2(13), 1–35. <https://doi.org/10.1051/fopen/2019010>
- Califf, R. M. (2018). Biomarker definitions and their applications. *Experimental Biology and Medicine*, 243(3), 213–221. <https://doi.org/10.1177/1535370217750088>
- Campbell, B. C. V, De Silva, D. A., Macleod, M. R., Coutts, S. B., Schwamm, L. H., Davis, S. M., & Donnan, G. A. (2019). Ischaemic stroke. *Nature Reviews Disease Primers*, 5(1). <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0118-8>
- Cao, W., Shao, Y., Zou, S., Wang, N., & Wang, J. (2022). Prognostic significance of systemic immune-inflammation index in patients with bladder cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (United States)*, 101(36), E30380. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000030380>
- Cedervall, J., Herre, M., Dragomir, A., Rabelo-Melo, F., Svensson, A., Thålin, C., Rosell, A., Hjalmar, V., Wallén, H., Lindman, H., Pejler, G., Hagström, E., Hultström, M., Larsson, A., & Olsson, A. K. (2022). Neutrophil extracellular traps promote cancer-associated inflammation and myocardial stress. *OncoImmunology*, 11(1). <https://doi.org/10.1080/2162402X.2022.2049487>
- Cheng, W., Bu, X., Xu, C., Wen, G., Kong, F., Pan, H., Yang, S., & Chen, S. (2023). Higher systemic immune-inflammation index and systemic inflammation response index levels are associated with stroke prevalence in the asthmatic population: a cross-sectional analysis of the NHANES 1999–2018. *Frontiers in Immunology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1191130>
- Chu, Y.-W., Chen, P.-Y., & Lin, S.-K. (2020). Correlation between Immune-Inflammatory Markers and Clinical Features in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Acta Neurologica Taiwana*, 29(4), 103–113.
- Chugh, C. (2019). Acute ischemic stroke: Management approach. *Indian Journal of Critical Care Medicine*, 23, S140–S146. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23192>
- Coleman, M. J., Zimmerly, K. M., & Yang, X. O. (2021). Accumulation of CD28null senescent T-cells is associated with poorer outcomes in COVID19 patients. *Biomolecules*, 11(10). <https://doi.org/10.3390/biom11101425>
- Costenoble, A., Knoop, V., Vermeiren, S., Vella, R. A., Debain, A., Rossi, G., Bautmans, I., Verté, D., Gorus, E., & De Vriendt, P. (2021). A Comprehensive Overview of Activities of Daily Living in Existing Frailty Instruments: A Systematic Literature Search. *Gerontologist*, 61(3), E12–E22. <https://doi.org/10.1093/geront/gnz147>

- Coupland, A. P., Thapar, A., Qureshi, M. I., Jenkins, H., & Davies, A. H. (2017). The Definition of Stroke. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 110(1), 9–12. <https://doi.org/10.1177/0141076816680121>
- Culebras, A. G., Durán-Laforet, V., Peña-Martínez, C., Moraga, A., Ballesteros, I., Cuartero, M. I., de la Parra, J., Palma-Tortosa, S., Hidalgo, A., Corbí, A. L., Moro, M. A., & Lizasoain, I. (2019). Role of TLR4 (Toll-like receptor 4) in N1/N2 neutrophil programming after stroke. *Stroke*, 50(10), 2922–2932. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.025085>
- Cummock, J. S., Wong, K. K., Volpi, J. J., & Wong, S. T. (2023). Reliability of the National Institutes of Health (NIH) Stroke Scale Between Emergency Room and Neurology Physicians for Initial Stroke Severity Scoring. *Cureus*, 15(4), e37595. <https://doi.org/10.7759/cureus.37595>
- Daniel, W. W., & Cross, C. L. (2018). *Biostatistics A Foundation for Analysis in the Health Sciences* (11th ed.). John Wiley & Son.
- DiSabato, D. J., Quan, N., & Godbout, J. P. (2016). Neuroinflammation: the devil is in the details. *Journal of Neurochemistry*, 139, 136–153. <https://doi.org/10.1111/jnc.13607>
- Duffy, L., Gajree, S., Langhorne, P., Stott, D. J., & Quinn, T. J. (2013). Reliability (Inter-rater Agreement) of the barthel index for assessment of stroke survivors: Systematic review and meta-analysis. *Stroke*, 44(2), 462–468. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.678615>
- Dumitriu, I. E. (2015). The life (and death) of CD4+CD28null T cells in inflammatory diseases. *Immunology*, 146(2), 185–193. <https://doi.org/10.1111/imm.12506>
- Elhabr, A. K., Katz, J. M., Wang, J., Bastani, M., Martinez, G., Gribko, M., Hughes, D. R., & Sanelli, P. (2021). Predicting 90-day modified Rankin Scale score with discharge information in acute ischaemic stroke patients following treatment. *BMJ Neurology Open*, 3(1). <https://doi.org/10.1136/bmjno-2021-000177>
- Ellepola, S., Nadeesha, N., Jayawickrama, I., Wijesundara, A., Karunathilaka, N., & Jayasekara, P. (2022). Quality of life and physical activities of daily living among stroke survivors; cross-sectional study. *Nursing Open*, 9(3), 1635–1642. <https://doi.org/10.1002/nop2.1188>
- Endres, M., Moro, M. A., Nolte, C. H., Dames, C., Buckwalter, M. S., & Meisel, A. (2022). Immune pathways in etiology, acute phase, and chronic sequelae of ischemic stroke. *Circulation Research*, 130(8), 1167–1186. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.319994>
- Fan, J., Li, X., Yu, X., Liu, Z., Jiang, Y., Fang, Y., Zong, M., Suo, C., Man, Q., & Xiong, L. (2023). Global Burden, Risk Factor Analysis, and Prediction Study of Ischemic Stroke, 1990-2030. *Neurology*, 101(2), E137–E150. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000207387>
- Fandler-Höfler, S., Heschl, S., Kneihsl, M., Argüelles-Delgado, P., Niederkorn, K., Pichler, A., Deutschmann, H., Fazekas, F., Berghold, A., Enzinger, C., & Gatteringer, T. (2020). Ventilation time and prognosis after stroke thrombectomy: the shorter, the better! *European Journal of Neurology*, 27(5), 849–855. <https://doi.org/10.1111/ene.14178>

- Feigin, V. L., Brainin, M., Norrving, B., Martins, S., Sacco, R. L., Hacke, W., Fisher, M., Pandian, J., & Lindsay, P. (2022). World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022. In *International Journal of Stroke* (Vol. 17, Issue 1, pp. 18–29). SAGE Publications Inc. <https://doi.org/10.1177/17474930211065917>
- Fling, B. W., Curtze, C., & Horak, F. B. (2018). Gait asymmetry in people with Parkinson's disease is linked to reduced integrity of callosal sensorimotor regions. *Frontiers in Neurology*, 9(APR). <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00215>
- Fuentes, B. (2018). Antidiabetic drugs for stroke prevention in patients with type-2 diabetes. The neurologist's point of view. *Medicina Clínica (English Edition)*, 150(7), 275–281. <https://doi.org/10.1016/j.medcle.2018.01.017>
- Gao, Y., Wang, Y., Li, D., Zhao, J., Dong, Z., Zhou, J., Fu, G., & Zhang, J. (2021). Disability assessment in stroke: Relationship among the pictorial-based Longshi Scale, the Barthel Index, and the modified Rankin Scale. *Clinical Rehabilitation*, 35(4), 606–613. <https://doi.org/10.1177/0269215520975922>
- Gardener, H., Romano, L. A., Smith, E. E., Campo-Bustillo, I., Khan, Y., Tai, S., Riley, N., Sacco, R. L., Khatri, P., Alger, H. M., Mac Grory, B., Gulati, D., Sangha, N. S., Olds, K. E., Benesch, C. G., Kelly, A. G., Brehaut, S. S., Kansara, A. C., Schwamm, L. H., & Romano, J. G. (2022). Functional status at 30 and 90 days after mild ischaemic stroke. *Stroke and Vascular Neurology*, 7(5), 375–380. <https://doi.org/10.1136/svn-2021-001333>
- Gbiri, C. A., Olawale, O. A., & Isaac, S. O. (2015). Stroke management: Informal caregivers' burdens and strains of caring for stroke survivors. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 58(2), 98–103. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2014.09.017>
- Ghandehari, K. (2013). Challenging comparison of stroke scales. *Journal of Research in Medical Sciences*, 18(10), 906.
- Ghandehari, K., Ghandehari, K., Saffarian-Toosi, G., Masoudinezhad, S., Yazdani, S., Nooraddin, A., Ebrahimzadeh, S., Ahmadi, F., & Abrishamchi, F. (2012). Comparative interrater reliability of Asian Stroke Disability Scale, modified Rankin Scale and Barthel Index in patients with brain infarction. *ARYA Atherosclerosis Journal* 2012 (Fall), 8(3), 153–157.
- Guo, W., Song, Y., Sun, Y., Du, H., Cai, Y., You, Q., Fu, H., & Shao, L. (2022). Systemic immune-inflammation index is associated with diabetic kidney disease in Type 2 diabetes mellitus patients: Evidence from NHANES 2011–2018. *Frontiers in Endocrinology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1071465>
- Han, X., Liu, S., Yang, G., Hosseinfard, H., Imani, S., Yang, L., Maghsoudloo, M., Fu, S. Z., Wen, Q. L., & Liu, Q. (2021). Prognostic value of systemic hemato-immunological indices in uterine cervical cancer: A systemic review, meta-analysis, and meta-regression of observational studies. *Gynecologic Oncology*, 160(1), 351–360. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.10.011>
- Haryati, H., Wicaksono, B., & Syahadatina, M. (2023). Complete blood count derived inflammation indexes predict outcome in COVID-19 patients: a

- study in Indonesia. *Journal of Infection in Developing Countries*, 17(3), 319–326. <https://doi.org/10.3855/JIDC.16527>
- Hewitt, J., Castilla Guerra, L., Fernández-Moreno, M. D. C., & Sierra, C. (2012). Diabetes and stroke prevention: A review. *Stroke Research and Treatment*. <https://doi.org/10.1155/2012/673187>
- Hirano, T. (2021). IL-6 in inflammation, autoimmunity and cancer. *International Immunology*, 33(3), 127–148. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxaa078>
- Hoffman, R., Benz, E. J., Silberstein, L. E., Heslop, H. E., Weitz, J. I., Salama, M. E., & Abutalib Syed Ali. (2023). *Hematology Basic Principles and Practice* (8th ed.). Elsevier.
- Holland, R. L. (2016). What makes a good biomarker? *Advances in Precision Medicine*, 1(1), 66. <https://doi.org/10.18063/apm.2016.01.007>
- Hong, K. S., & Saver, J. L. (2010). Years of Disability-Adjusted Life Gained as a Result of Thrombolytic Therapy for Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, 41(3), 471–477. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.571083>
- Hu, J., Wang, L., Fan, K., Ren, W., Wang, Q., Ruan, Y., Yuan, C., Huang, G., & He, J. (2021). The association between systemic inflammatory markers and post-stroke depression: A prospective stroke cohort. *Clinical Interventions in Aging*, 16, 1231–1239. <https://doi.org/10.2147/CIA.S314131>
- Huang, L. (2023). Increased Systemic Immune-Inflammation Index Predicts Disease Severity and Functional Outcome in Acute Ischemic Stroke Patients. *Neurologist*, 28(1), 32–38. <https://doi.org/10.1097/NRL.0000000000000464>
- Huber, C. C., Wang, X., & Wang, H. (2022). Impact of Cardiovascular Diseases on Ischemic Stroke Outcomes. *Journal of Integrative Neuroscience*, 21(5). <https://doi.org/10.31083/j.jin2105138>
- Huybrechts, K. F., & Caro, J. J. (2007). The Barthel Index and modified Rankin Scale as prognostic tools for long-term outcomes after stroke: A qualitative review of the literature. *Current Medical Research and Opinion*, 23(7), 1627–1636. <https://doi.org/10.1185/030079907X210444>
- Ikrar, T. (2015). *Ilmu Neurosains Modern* (D. Anurogo, Ed.). Pustaka Pelajar.
- Ivashkiv, L. B. (2018). IFN γ : signalling, epigenetics and roles in immunity, metabolism, disease and cancer immunotherapy. *Nature Reviews Immunology*, 18(9), 545–558. <https://doi.org/10.1038/s41577-018-0029-z>
- Jayaraj, R. L., Azimullah, S., Beiram, R., Jalal, F. Y., & Rosenberg, G. A. (2019). Neuroinflammation: Friend and foe for ischemic stroke. *Journal of Neuroinflammation*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1516-2>
- Ji, Y., & Wang, H. (2020). Prognostic prediction of systemic immune-inflammation index for patients with gynecological and breast cancers: A meta-analysis. *World Journal of Surgical Oncology*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12957-020-01974-w>
- Jongsma, M. L. M., Guarda, G., & Spaapen, R. M. (2019). The regulatory network behind MHC class I expression. *Molecular Immunology*, 113, 16–21. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2017.12.005>
- Kak, G., Raza, M., & Tiwari, B. K. (2018). Interferon-gamma (IFN- γ): Exploring its implications in infectious diseases. *Biomolecular Concepts*, 9(1), 64–79. <https://doi.org/10.1515/bmc-2018-0007>

- 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>
- Kazi, S. A., Siddiqui, M., & Majid, S. (2021). STROKE OUTCOME PREDICTION USING ADMISSION NIHSS IN ANTERIOR AND POSTERIOR CIRCULATION STROKE. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 33(2), 274–278. <http://www.jamc.ayubmed.edu.pk>
- Kongsawasdi, S., Klaphajone, J., Wivatvongvana, P., & Watcharasaksilp, K. (2019). Prognostic Factors of Functional Outcome Assessed by Using the Modified Rankin Scale in Subacute Ischemic Stroke. *Journal of Clinical Medicine Research*, 11(5), 375–382. <https://doi.org/10.14740/jocmr3799>
- Kuklina, E. M. (2013). Molecular mechanisms of T-cell anergy. *Biochemistry (Moscow)*, 78(2), 144–156. <https://doi.org/10.1134/S000629791302003X>
- Kwakkel, G., Veerbeek, J. M., Harmeling-Van Der Wel, B. C., Van Wegen, E., & Kollen, B. J. (2011). Diagnostic accuracy of the barthel index for measuring activities of daily living outcome after ischemic hemispheric stroke: Does early poststroke timing of assessment matter? *Stroke*, 42(2), 342–346. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.599035>
- Laforet, V. D.-, Peña-Martínez, C., García-Culebras, A., Alzamora, L., Moro, M. A., & Lizasoain, I. (2021). Pathophysiological and pharmacological relevance of TLR4 in peripheral immune cells after stroke. *Pharmacology and Therapeutics*, 228. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107933>
- Laforet, V. D.-, Peña-Martínez, C., García-Culebras, A., Cuartero, M. I., Lo, E. H., Moro, M. Á., & Lizasoain, I. (2021). Role of TLR4 in Neutrophil Dynamics and Functions: Contribution to Stroke Pathophysiology. *Frontiers in Immunology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.757872>
- Lambertsen, K. L., Finsen, B., & Clausen, B. H. (2019). Post-stroke inflammation—target or tool for therapy? *Acta Neuropathologica*, 137(5), 693–714. <https://doi.org/10.1007/s00401-018-1930-z>
- Laredo, C., Zhao, Y., Rudilosso, S., Renú, A., Pariente, J. C., Chamorro, Á., & Urra, X. (2018). Prognostic Significance of Infarct Size and Location: The Case of Insular Stroke. *Scientific Reports*, 8(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-27883-3>
- Larson, C., Oronsky, B., Carter, C. A., Oronsky, A., Knox, S. J., Sher, D., & Reid, T. R. (2020). TGF-beta: a master immune regulator. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 24(5), 427–438. <https://doi.org/10.1080/14728222.2020.1744568>
- Lasek-Bal, A., Jedrzejowska-Szypulka, H., Student, S., Warsz-Wianecka, A., Zareba, K., Puz, P., Bal, W., Pawletko, K., & Lewin-Kowalik, J. (2019). The importance of selected markers of inflammation and blood-brain barrier damage for short-term ischemic stroke prognosis. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 70(2). <https://doi.org/10.26402/jpp.2019.2.04>
- Lassere, M. N., Johnson, K. R., Boers, M., Tugwell, P., Brooks, P., Simon, L., Strand, V., Conaghan, P. G., Østergaard, M., Maksymowych, W. P., Landewé, R., Bresnihan, B., Tak, P., Wakefield, R., Mease, P., Bingham Iii, C. O., Hughes, M., Altman, D., Buyse, M., ... Wells, G. (2007). Definitions

- and Validation Criteria for Biomarkers and Surrogate Endpoints: Development and Testing of a Quantitative Hierarchical Levels of Evidence Schema. *The Journal of Rheumatology*, 34(3), 607–615. www.jrheum.org
- Lavrakas, P. J. (2008). *Encyclopedia of Survey Research Methods* (Vols. 1 & 2). SAGE Publications, Inc.
- Li, X., Gu, L., Chen, Y., Chong, Y., Wang, X., Guo, P., & He, D. (2021). Systemic immune-inflammation index is a promising non-invasive biomarker for predicting the survival of urinary system cancers: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Medicine*, 53(1), 1827–1838. <https://doi.org/10.1080/07853890.2021.1991591>
- Lin, D., Liu, H., Song, H., Chen, B., Fu, J., Sun, M., Zhou, H., Bai, W., Wei, S., & Li, H. (2023). Upregulation of C-X-C motif chemokine 12 in the spinal cord alleviated the symptoms of experimental autoimmune encephalomyelitis in Lewis rats. *Frontiers in Neuroscience*, 17. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1105530>
- Lin, K., Fan, F. hua, Cai, M. qi, Yu, Y., Fu, C. liang, Ding, L. yue, Sun, Y. dong, Sun, J. wen, Shi, Y. wang, Dong, Z. feng, Yuan, M. J., Li, S., Wang, Y. peng, Chen, K. kai, Zhu, J. ni, Guo, X. wei, Zhang, X., Zhao, Y. wu, Li, J. bo, & Huang, D. (2022). Systemic immune inflammation index and system inflammation response index are potential biomarkers of atrial fibrillation among the patients presenting with ischemic stroke. *European Journal of Medical Research*, 27(1). <https://doi.org/10.1186/s40001-022-00733-9>
- Lio, K. U., Jiménez, D., Moores, L., & Rali, P. (2020). Clinical conundrum: concomitant high-risk pulmonary embolism and acute ischemic stroke. *Emergency Radiology*, 27(4), 433–439. <https://doi.org/10.1007/s10140-020-01772-7>
- Liu, F., Tsang, R. C., Zhou, J., Zhou, M., Zha, F., Long, J., & Wang, Y. (2020). Relationship of Barthel Index and its Short Form with the Modified Rankin Scale in acute stroke patients. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 29(9), 105033. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105033>
- Liu, T., Zhang, L., Joo, D., & Sun, S. C. (2017). NF-κB signaling in inflammation. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2. <https://doi.org/10.1038/sigtrans.2017.23>
- Lloyd-Jones, D. M., Hong, Y., Labarthe, D., Mozaffarian, D., Appel, L. J., Van Horn, L., Greenlund, K., Daniels, S., Nichol, G., Tomaselli, G. F., Arnett, D. K., Fonarow, G. C., Ho, P. M., Lauer, M. S., Masoudi, F. A., Robertson, R. M., Roger, V., Schwamm, L. H., Sorlie, P., ... Rosamond, W. D. (2010). Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: The american heart association's strategic impact goal through 2020 and beyond. *Circulation*, 121(4), 586–613. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192703>
- Ma, F., Li, L., Xu, L., Wu, J., Zhang, A., Liao, J., Chen, J., Li, Y., Li, L., Chen, Z., Li, W., Zhu, Q., Zhu, Y., & Wu, M. (2023). The relationship between systemic inflammation index, systemic immune-inflammatory index, and inflammatory prognostic index and 90-day outcomes in acute ischemic

- stroke patients treated with intravenous thrombolysis. *Journal of Neuroinflammation*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/s12974-023-02890-y>
- Maida, C. D., Norrito, R. L., Daidone, M., Tuttolomondo, A., & Pinto, A. (2020). Neuroinflammatory mechanisms in ischemic stroke: Focus on cardioembolic stroke, background, and therapeutic approaches. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(18), 1–33. <https://doi.org/10.3390/ijms21186454>
- Mat Rosly, M., Halaki, M., Mat Rosly, H., Davis, G. M., Hasnan, N., & Husain, R. (2020). Malaysian adaptation of the physical activity scale for individuals with physical disabilities in individuals with spinal cord injury. *Disability and Rehabilitation*, 42(14), 2067–2075. <https://doi.org/10.1080/09638288.2018.1544294>
- Maze, Y., Tokui, T., Narukawa, T., Murakami, M., Yamaguchi, D., Inoue, R., Hirano, K., Takamura, T., Nakamura, K., Seko, T., & Kasai, A. (2023). Impact of the Barthel Index Score and Prognosis on Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement and Surgical Aortic Valve Replacement. *Circulation Journal*, CJ-23-0458. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-23-0458>
- Mehndiratta, P., Chapman Smith, S., & Worrall, B. B. (2015). Etiologic Stroke Subtypes: Updated Definition and Efficient Workup Strategies. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*, 17(1). <https://doi.org/10.1007/s11936-014-0357-7>
- Meng, L., Yang, Y., Hu, X., Zhang, R., & Li, X. (2023). Prognostic value of the pretreatment systemic immune-inflammation index in patients with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Translational Medicine*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12967-023-03924-y>
- Mi, D., Wang, P., Yang, B., Pu, Y., Yang, Z., & Liu, L. (2018). Correlation of hyperglycemia with mortality after acute ischemic stroke. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 11. <https://doi.org/10.1177/1756285617731686>
- Micó, G. D., Soto-Herederó, G., Aranda, J. F., Oller, J., Carrasco, E., Gabandé-Rodríguez, E., Blanco, E. M., Alfranca, A., Cussó, L., Desco, M., Ibañez, B., Gortazar, A. R., Fernández-Marcos, P., Navarro, M. N., Hernaez, B., Alcamí, A., Baixauli, F., & Mittelbrunn, M. (2020). T cells with dysfunctional mitochondria induce multimorbidity and premature senescence. *Science*, 368(6497), 1371–1376. <https://doi.org/10.1126/science.aax0860>
- Montellano, F. A., Ungethüm, K., Ramiro, L., Nacu, A., Hellwig, S., Fluri, F., Whiteley, W. N., Bustamante, A., Montaner, J., & Heuschmann, P. U. (2021). Role of Blood-Based Biomarkers in Ischemic Stroke Prognosis: A Systematic Review. *Stroke*, 52(2), 543–551. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.029232>
- Mosenzon, O., Cheng, A. Y. Y., Rabinstein, A. A., & Sacco, S. (2023). Diabetes and Stroke: What Are the Connections? *Journal of Stroke*, 25(1), 26–38. <https://doi.org/10.5853/jos.2022.02306>
- Murphy, K., Weaver, C., & Berg, L. (2022). *Janeway's Immunobiology* (B. Twitchell & C. B. Bressack, Eds.; 10th ed.). W. W. Norton & Company, Inc.

- Murphy, S. J., & Werring, D. J. (2020). Stroke: causes and clinical features. *Medicine*, 48(9), 561–566. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2020.06.002>
- Muscari, A., Falcone, R., Recinella, G., Faccioli, L., Forti, P., Pastore Trossello, M., Puddu, G. M., Spinardi, L., & Zoli, M. (2022). Prognostic significance of diabetes and stress hyperglycemia in acute stroke patients. *Diabetology and Metabolic Syndrome*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/s13098-022-00896-9>
- Musuka, T. D., Wilton, S. B., Traboulsi, M., & Hill, M. D. (2015). Diagnosis and management of acute ischemic stroke: Speed is critical. *CMAJ*, 187(12), 887–893. <https://doi.org/10.1503/cmaj.140355>
- Nkimbeng, M., Cudjoe, J., Turkson-Ocran, R. A., Commodore-Mensah, Y., Thorpe, R. J., & Szanton, S. L. (2019). Disparities in the Prevalence and Correlates of Disability in Older Immigrants in the USA: a Systematic Review of the Literature. *Journal of Racial and Ethnic Health Disparities*, 6(3), 552–562. <https://doi.org/10.1007/s40615-018-00554-9>
- Orihuela, R., McPherson, C. A., & Harry, G. J. (2016). Microglial M1/M2 polarization and metabolic states. *British Journal of Pharmacology*, 173(4), 649–665. <https://doi.org/10.1111/bph.13139>
- Ovbiagele, B., Lyden, P. D., & Saver, J. L. (2010). Disability status at 1 month is a reliable proxy for final ischemic stroke outcome. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181eee426>
- Owolabi, M. O., Thrift, A. G., Mahal, A., Ishida, M., Martins, S., Johnson, W. D., Pandian, J., Abd-Allah, F., Yaria, J., Phan, H. T., Roth, G., Gall, S. L., Beare, R., Phan, T. G., Mikulik, R., Akinyemi, R. O., Norrving, B., Brainin, M., Feigin, V. L., ... Zhang, P. (2022). Primary stroke prevention worldwide: translating evidence into action. *The Lancet Public Health*, 7(1), e74–e85. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(21\)00230-9](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(21)00230-9)
- O'Young, B., Gosney, J., & Ahn, C. (2019). The Concept and Epidemiology of Disability. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*, 30(4), 697–707. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2019.07.012>
- Özkaya, A., Erdoğan, H. A., Acır, İ., Çabalar, M., & Yayla, V. (2022). The Comparison of TOAST, CCS, and ASCO Etiological Classifications in Ischemic Stroke Patients. *Medical Journal of Bakirkoy*, 18(2), 121–126. <https://doi.org/10.4274/BMJ.galenos.2022.2021.12-16>
- Park, J. (2017). *Acute Ischemic Stroke: Medical, Endovascular, and Surgical Techniques*. Springer Nature Singapore Pte Ltd.
- Pashmdarfard, M., & Azad, A. (2020). Assessment tools to evaluate activities of daily living (ADL) and instrumental activities of daily living (IADL) in older adults: A systematic review. *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran*, 34(1), 33. <https://doi.org/10.34171/mjiri.34.33>
- Patabendige, A., Singh, A., Jenkins, S., Sen, J., & Chen, R. (2021). Astrocyte activation in neurovascular damage and repair following ischaemic stroke. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(8). <https://doi.org/10.3390/ijms22084280>
- Peacock, J. L., & Peacock, P. J. (2020). *Oxford Handbook of Medical Statistics* (2nd ed.). Oxford University Press.

- Peng, X., Wang, X., Hua, L., & Yang, R. (2022). Prognostic and Clinical Value of the Systemic Immune-Inflammation Index in Biliary Tract Cancer: A Meta-Analysis. *Journal of Immunology Research*, 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/6988489>
- Petrie, A., & Sabin, C. (2020). *Medical Statistics at a Glance* (4th ed.). John Wiley & Sons Ltd.
- Playfair, J. H. L., & Chain, B. M. (2013). *Immunology at a Glance* (10th ed.). Elsevier.
- Puig, J., Shankar, J., Liebeskind, D., Terceño, M., Nael, K., Demchuk, A. M., Menon, B., Dowlatshahi, D., Leiva-Salinas, C., Wintermark, M., Thomalla, G., Silva, Y., Serena, J., Pedraza, S., & Essig, M. (2020). From “Time is Brain” to “Imaging is Brain”: A Paradigm Shift in the Management of Acute Ischemic Stroke. *Journal of Neuroimaging*, 30(5), 562–571. <https://doi.org/10.1111/jon.12693>
- Qiu, Y. M., Zhang, C. L., Chen, A. Q., Wang, H. L., Zhou, Y. F., Li, Y. N., & Hu, B. (2021). Immune Cells in the BBB Disruption After Acute Ischemic Stroke: Targets for Immune Therapy? *Frontiers in Immunology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.678744>
- Ransohoff, R. M. (2016). A polarizing question: Do M1 and M2 microglia exist. *Nature Neuroscience*, 19(8), 987–991. <https://doi.org/10.1038/nn.4338>
- Rexrode, K. M., Madsen, T. E., Yu, A. Y. X., Carcel, C., Lichtman, J. H., & Miller, E. C. (2022). The Impact of Sex and Gender on Stroke. *Circulation Research*, 130(4), 512–528. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.319915>
- Rianawati, S. B., & Munir, B. (2017). *Buku Ajar Neurologi*. CV Sagung Seto.
- RISKESDAS. (2018). *Laporan Nasional RISKESDAS 2018*.
- Ryu, W. S., Hong, K. S., Jeong, S. W., Park, J. E., Kim, B. J., Kim, J. T., Lee, K. B., Park, T. H., Park, S. S., Park, J. M., Kang, K., Cho, Y. J., Park, H. K., Lee, B. C., Yu, K. H., Oh, M. S., Lee, S. J., Kim, J. G., Cha, J. K., ... Kim, D. E. (2022). Association of ischemic stroke onset time with presenting severity, acute progression, and long-term outcome: A cohort study. *PLoS Medicine*, 19(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003910>
- 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>
- Salmeron, K. E., Maniskas, M. E., Edwards, D. N., Wong, R., Rajkovic, I., Trout, A., Rahman, A. A., Hamilton, S., Fraser, J. F., Pinteaux, E., & Bix, G. J. (2019). Interleukin 1 alpha administration is neuroprotective and neuro-restorative following experimental ischemic stroke. *Journal of Neuroinflammation*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1599-9>

- Saver, J. L., Chaisinanunkul, N., Campbell, B. C. V., Grotta, J. C., Hill, M. D., Khatri, P., Landen, J., Lansberg, M. G., Venkatasubramanian, C., & Albers, G. W. (2021). Standardized Nomenclature for Modified Rankin Scale Global Disability Outcomes: Consensus Recommendations from Stroke Therapy Academic Industry Roundtable XI. *Stroke*, 52(9), 3054–3062. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.034480>
- Saxton, R. A., Glassman, C. R., & Garcia, K. C. (2023). Emerging principles of cytokine pharmacology and therapeutics. *Nature Reviews Drug Discovery*, 22(1), 21–37. <https://doi.org/10.1038/s41573-022-00557-6>
- Secoadi, D. R., Taslim Pinzon, R., & Pramudita, E. A. (2020). Pengembangan dan Validasi Skor Luaran Disabilitas Pasien Perdarahan Intracerebral di RS Bethesda Yogyakarta. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 9(2). <http://jurnal.fk.unand.ac.id>
- Sert, E. T., Kokulu, K., Mutlu, H., Gül, M., & Uslu, Y. (2023). Performance of the systemic immune-inflammation index in predicting survival to discharge in out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation Plus*, 14. <https://doi.org/10.1016/j.resplu.2023.100382>
- Setyopranoto, I., Bayuangga, H. F., Panggabean, A. S., Alifaningdyah, S., Lazuardi, L., Dewi, F. S. T., & Malueka, R. G. (2019). Prevalence of stroke and associated risk factors in sleman district of Yogyakarta Special Region, Indonesia. *Stroke Research and Treatment*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/2642458>
- Sha, L., Xu, T., Ge, X., Shi, L., Zhang, J., & Guo, H. (2021). Predictors of death within 6 months of stroke onset: A model with Barthel index, platelet/lymphocyte ratio and serum albumin. *Nursing Open*, 8(3), 1380–1392. <https://doi.org/10.1002/nop2.754>
- Shui, Y., Li, M., Su, J., Chen, M., Gu, X., & Guo, W. (2021). Prognostic and clinicopathological significance of systemic immune-inflammation index in pancreatic cancer: a meta-analysis of 2,365 patients. *Aging*, 13(16), 20585–20597.
- Sonmez, O., & Sonmez, M. (2017). Role of platelets in immune system and inflammation. *Porto Biomedical Journal*, 2(6), 311–314. <https://doi.org/10.1016/j.pbj.2017.05.005>
- Staszewski, J., Skrobowska, E., Piusińska-Macoch, R., Brodacki, B., & Stępień, A. (2019). IL-1 α and IL-6 predict vascular events or death in patients with cerebral small vessel disease—Data from the SHEF-CSVD study. *Advances in Medical Sciences*, 64(2), 258–266. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2019.02.003>
- Steliga, A., Kowiański, P., Czuba, E., Waśkow, M., Moryś, J., & Lietzau, G. (2019). Neurovascular Unit as a Source of Ischemic Stroke Biomarkers-Limitations of Experimental Studies and Perspectives for Clinical Application. *Translational Stroke Research*, 11, 553–579. <https://doi.org/10.1007/s12975-019-00744-5> Published
- Strini, V., Piazzetta, N., Gallo, A., & Schiavolin, R. (2020). Barthel index: Creation and validation of two cut-offs using the BRASS index. *Acta Biomedica*, 91(Suppl 2), 19–26. <https://doi.org/10.23750/abm.v91i2-S.9226>

- Stuckey, S. M., Ong, L. K., Collins-praino, L. E., & Turner, R. J. (2021). Neuroinflammation as a key driver of secondary neurodegeneration following stroke? *International Journal of Molecular Sciences*, 22(23). <https://doi.org/10.3390/ijms222313101>
- Su, Y., Li, M., Wang, Q., Xu, X., Qin, P., Huang, H., Zhang, Y., Zhou, Y., & Yan, J. (2022). Inhibition of The TLR/NF- κ B Signaling Pathway and Improvement of Autophagy Mediates Neuroprotective Effects of Plumbagin in Parkinson's Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022, 1837278. <https://doi.org/10.1155/2022/1837278>
- Sucharew, H., Kleindorfer, D., Khoury, J. C., Alwell, K., Haverbusch, M., Stanton, R., Demel, S., De Los Rios La Rosa, F., Ferioli, S., Jasne, A., Mistry, E., Moomaw, C. J., Mackey, J., Slavin, S., Star, M., Walsh, K., Woo, D., & Kissela, B. M. (2021). Deriving Place of Residence, Modified Rankin Scale, and EuroQol-5D Scores from the Medical Record for Stroke Survivors. *Cerebrovascular Diseases*, 50(5), 567–573. <https://doi.org/10.1159/000516571>
- Suri, R., Rodriguez-Porcel, F., Donohue, K., Jesse, E., Lovera, L., Dwivedi, A. K., & Espay, A. J. (2018). Post-stroke Movement Disorders: The Clinical, Neuroanatomic, and Demographic Portrait of 284 Published Cases. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 27(9), 2388–2397. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.04.028>
- Szepeanowski, R. D., Hauptelshofer, S., Vonhof, S. E., Frank, B., Kleinschnitz, C., & Casas, A. I. (2023). Thromboinflammatory challenges in stroke pathophysiology. *Seminars in Immunopathology*, 45(3), 389–410. <https://doi.org/10.1007/s00281-023-00994-4>
- Takahashi, S. (2021). Neuroprotective function of high glycolytic activity in astrocytes: Common roles in stroke and neurodegenerative diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(12). <https://doi.org/10.3390/ijms22126568>
- Tirandi, A., Sgura, C., Carbone, F., Montecucco, F., & Liberale, L. (2023). Inflammatory biomarkers of ischemic stroke. *Internal and Emergency Medicine*, 18(3), 723–732. <https://doi.org/10.1007/s11739-023-03201-2>
- Tjahjadi, M. (2016). *Memahami Aneurisma Otak*. Buana Ilmu Populer.
- Trevissón-Redondo, B., López-López, D., Pérez-Boal, E., Marqués-Sánchez, P., Liébana-Presa, C., Navarro-Flores, E., Jiménez-Fernández, R., Corral-Liria, I., Losa-Iglesias, M., & Becerro-De-bengoa-vallejo, R. (2021). Use of the barthel index to assess activities of daily living before and after sars-covid 19 infection of institutionalized nursing home patients. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(14). <https://doi.org/10.3390/ijerph18147258>
- Trifan, G., & Testai, F. D. (2020). Systemic Immune-Inflammation (SII) index predicts poor outcome after spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 29(9). <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105057>
- Tsivgoulis, G., Katsanos, A. H., Mavridis, D., Lambadiari, V., Roffe, C., MacLeod, M. J., Sevcik, P., Cappellari, M., Nevšimalová, M., Toni, D., &

- Ahmed, N. (2019). Association of baseline hyperglycemia with outcomes of patients with and without diabetes with acute ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis: A propensity score-matched analysis from the SITS-ISTR registry. *Diabetes*, 68(9), 1861–1869. <https://doi.org/10.2337/db19-0440>
- Uyttenboogaart, M., Stewart, R. E., Vroomen, P. C. A. J., De Keyser, J., & Luijckx, G. J. (2005). Optimizing cutoff scores for the Barthel Index and the modified Rankin Scale for defining outcome in acute stroke trials. *Stroke*, 36(9), 1984–1987. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000177872.87960.61>
- VanGilder, J. L., Hooyman, A., Peterson, D. S., & Schaefer, S. Y. (2020). Post-Stroke Cognitive Impairments and Responsiveness to Motor Rehabilitation: A Review. In *Current Physical Medicine and Rehabilitation Reports* (Vol. 8, Issue 4, pp. 461–468). Springer Science and Business Media B.V. <https://doi.org/10.1007/s40141-020-00283-3>
- Vašková, J., Kočan, L., Vaško, L., & Perjési, P. (2023). Glutathione-Related Enzymes and Proteins: A Review. *Molecules*, 28(3). <https://doi.org/10.3390/molecules28031447>
- Venketasubramanian, N., Yoon, B. W., Pandian, J., & Navarro, J. C. (2017). Stroke epidemiology in south, east, and south-east asia: A review. *Journal of Stroke*, 19(3), 286–294. <https://doi.org/10.5853/jos.2017.00234>
- 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. *Circulation*, 141(9), E139–E596. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000757>
- Virdis, A., Giannarelli, C., Neves, M. F., Taddei, S., & Ghiadoni, L. (2010). Cigarette Smoking and Hypertension. *Current Pharmaceutical Design*, 16, 2518–2525.
- Vuuren, J. J. van, Pillay, S., & Naidoo, A. (2022). Circulating Biomarkers in Long-Term Stroke Prognosis: A Scoping Review Focusing on the South African Setting. *Cureus*, 14(4), e23971. <https://doi.org/10.7759/cureus.23971>
- Wang, H. yun, Ye, J. rui, Cui, L. yuan, Chu, S. feng, & Chen, N. hong. (2022). Regulatory T cells in ischemic stroke. *Acta Pharmacologica Sinica*, 43(1). <https://doi.org/10.1038/s41401-021-00641-4>
- Wang, N., Yang, Y., Qiu, B., Gao, Y., Wang, A., Xu, Q., Meng, X., Xu, Y., Song, B., Wang, Y., & Wang, Y. (2022). Correlation of the systemic immune-inflammation index with short- and long-term prognosis after acute ischemic stroke. *Aging*, 14(16), 6567–6578. <https://doi.org/10.18632/aging.204228>
- Wang, Q., Zhu, S.-R., Huang, X.-P., Liu, X.-Q., Liu, J.-B., & Tian, G. (2021). Prognostic value of SII in patients with urinary system cancers. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 25, 13021310.
- Wang, T., Chen, L., Yang, T., Huang, P., Wang, L., Zhao, L., Zhang, S., Ye, Z., Chen, L., Zheng, Z., & Qin, J. (2019). Congenital Heart Disease and Risk of Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis of Cohort Studies. In *Journal of*

- the American Heart Association* (Vol. 8, Issue 10). American Heart Association Inc. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012030>
- Weng, Y., Zeng, T., Huang, H., Ren, J., Wang, J., Yang, C., Pan, W., Hu, J., Sun, F., Zhou, X., Qiu, H., Gao, Y., Gao, B., Chi, L., & Chen, G. (2021). Systemic immune-inflammation index predicts 3-month functional outcome in acute ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis. *Clinical Interventions in Aging*, 16, 877–886. <https://doi.org/10.2147/CIA.S311047>
- Wijayanti, I. G., Pinzon, R. T., & Pramudita, E. A. (2020). Faktor Prediktor Luaran Disabilitas Pada Pasien Stroke Iskemik di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta. *Neurona*, 36(4), 310–315. <https://doi.org/10.52386/neurona.v36i4.92>
- Wu, J., Wu, X.-D., Gao, Y., & Gao Y. (2023). Correlation between preoperative systemic immune inflammatory indexes and the prognosis of gastric cancer patients. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 27, 5706–5720.
- Wu, L., Shi, P. L., Tao, S. S., Tao, J. H., & Wu, G. C. (2021). Decreased sleep quality in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Clinical Rheumatology*, 40(3), 913–922. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05300-3>
- Wu, Q., Tang, A., Niu, S., Jin, A., Liu, X., Zeng, L., Jiang, J., Kue, J., Shi, Y., & Zhu, X. (2021). Comparison of Three Instruments for Activity Disability in Acute Ischemic Stroke Survivors. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 48(1), 94–104. <https://doi.org/10.1017/cjn.2020.149>
- Wu, S., Shi, X., Zhou, Q., Duan, X., Zhang, X., & Guo, H. (2022). The Association between Systemic Immune-Inflammation Index and All-Cause Mortality in Acute Ischemic Stroke Patients: Analysis from the MIMIC-IV Database. *Emergency Medicine International*, 2022, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2022/4156489>
- Wu, Y. F., Tu, C. Y., & Shao, C. X. (2021). The value of preoperative systemic immuneinflammation index in predicting vascular invasion of hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 54(4), 1–8. <https://doi.org/10.1590/1414-431x202010273>
- Xia, Y., Xia, C., Wu, L., Li, Z., Li, H., & Zhang, J. (2023). Systemic Immune Inflammation Index (SII), System Inflammation Response Index (SIRI) and Risk of All-Cause Mortality and Cardiovascular Mortality: A 20-Year Follow-Up Cohort Study of 42,875 US Adults. *Journal of Clinical Medicine*, 12(3). <https://doi.org/10.3390/jcm12031128>
- Xu, S., Ma, Y., Wu, M., Zhang, X., Yang, J., Deng, J., Guan, S., Gao, X., Xu, S., Shuai, Z., Guan, S., Chen, L., & Pan, F. (2020). Neutrophil lymphocyte ratio in patients with ankylosing spondylitis: A systematic review and meta-analysis. *Modern Rheumatology*, 30(1), 141–148. <https://doi.org/10.1080/14397595.2018.1564165>
- Xue, K., Qi, M., She, T., Jiang, Z., Zhang, Y., Wang, X., Wang, G., Xu, L., Peng, B., Liu, J., Song, X., Yuan, Y., & Li, X. (2022). Argon mitigates post-stroke neuroinflammation by regulating M1/M2 polarization and inhibiting NF-

- κ B/NLRP3 inflammasome signaling. *Journal of Molecular Cell Biology*, 14(12). <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjac077>
- Yan, J., Xu, W., Lenahan, C., Huang, L., Ocak, U., Wen, J., Li, G., He, W., Le, C., Zhang, J. H., Mo, L., & Tang, J. (2022). Met-RANTES preserves the blood–brain barrier through inhibiting CCR1/SRC/Rac1 pathway after intracerebral hemorrhage in mice. *Fluids and Barriers of the CNS*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12987-022-00305-3>
- Yan, L. L., Li, C., Chen, J., Miranda, J. J., Luo, R., Bettger, J., Zhu, Y., Feigin, V., O'Donnell, M., Zhao, D., & Wu, Y. (2016). Prevention, management, and rehabilitation of stroke in low- and middle-income countries. *ENeurologicalSci*, 2, 21–30. <https://doi.org/10.1016/j.ensci.2016.02.011>
- Yang, H., Chen, Y., Wang, J., Wei, H., Chen, Y., Jin, J., & Tu, W. J. (2021). Activities of daily living measurement after ischemic stroke: Rasch analysis of the modified Barthel Index. *Medicine (United States)*, 100(9), E24926. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000024926>
- Yang, P., Zeng, Y., Yang, F., Peng, X., Hu, Y., Tan, X., & Zhang, R. (2023). Transmembrane TNF- α as a Novel Biomarker for the Diagnosis of Cytokine Storms in a Mouse Model of Multiple Organ Failure. *Inflammation*, 46(1), 359–369. <https://doi.org/10.1007/s10753-022-01738-6>
- Yang, Y., Cui, T., Bai, X., Wang, A., Zhang, X., Wan, J., Wang, C., Lu, K., Hu, F., & Wu, B. (2022). Association Between Systemic Immune-Inflammation Index and Symptomatic Intracranial Hemorrhage in Acute Ischemic Stroke Patients Undergoing Endovascular Treatment. *Current Neurovascular Research*, 19(1), 83–91. <https://doi.org/10.2174/1567202619666220406102429>
- Yang, Y. L., Wu, C. H., Hsu, P. F., Chen, S. C., Huang, S. S., Chan, W. L., Lin, S. J., Chou, C. Y., Chen, J. W., Pan, J. P., Charng, M. J., Chen, Y. H., Wu, T. C., Lu, T. M., Huang, P. H., Cheng, H. M., Huang, C. C., Sung, S. H., Lin, Y. J., & Leu, H. B. (2020). Systemic immune-inflammation index (SII) predicted clinical outcome in patients with coronary artery disease. *European Journal of Clinical Investigation*, 50(5). <https://doi.org/10.1111/eci.13230>
- Ye, Z., Hu, T., Wang, J., Xiao, R., Liao, X., Liu, M., & Sun, Z. (2022). Systemic immune-inflammation index as a potential biomarker of cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9, 1–14. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.933913>
- Zeng, X., Ye, L., Luo, M., Zeng, D., & Chen, Y. (2023). Prognostic value of pretreatment systemic immune-inflammation index in Chinese esophageal squamous cell carcinoma patients receiving radical radiotherapy: A meta-analysis. *Medicine (United States)*, 102(25), E34117. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000034117>
- Zeng, Z., Xu, S., Wang, D., & Qin, G. (2022). Prognostic significance of systemic immune-inflammation index in patients with nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis. *Systematic Reviews*, 11(1). <https://doi.org/10.1186/s13643-022-02123-y>

- Zhang, B., & Xu, T. (2023). Prognostic significance of pretreatment systemic immune-inflammation index in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *World Journal of Surgical Oncology*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12957-022-02878-7>
- Zhang, B., & Yao, W. (2022). Prognostic role of the systemic immune-inflammation index in biliary tract cancers: a meta-analysis of 3,515 patients. *World Journal of Surgical Oncology*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/s12957-022-02783-z>
- Zhang, D., Ren, J., Luo, Y., He, Q., Zhao, R., Chang, J., Yang, Y., & Guo, Z. N. (2021). T Cell Response in Ischemic Stroke: From Mechanisms to Translational Insights. *Frontiers in Immunology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.707972>
- Zhang, L., Pei, C., Hou, D., Yang, G., & Yu, D. (2022). Inhibition of Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury by MSCs-Derived Small Extracellular Vesicles in Rodent Models: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neural Plasticity*, 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/3933252>
- Zhang, Y., Chen, B., Wang, L., Wang, R., & Yang, X. (2019). Systemic immune-inflammation index is a promising noninvasive marker to predict survival of lung cancer: A meta-analysis. *Medicine (United States)*, 98(3). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013788>
- Zhang, Y., Lian, L., Fu, R., Liu, J., Shan, X., Jin, Y., & Xu, S. (2022). Microglia: The Hub of Intercellular Communication in Ischemic Stroke. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 16. <https://doi.org/10.3389/fncel.2022.889442>
- Zhang, Y., Lin, S., Yang, X., Wang, R., & Luo, L. (2019). Prognostic value of pretreatment systemic immune-inflammation index in patients with gastrointestinal cancers. *Journal of Cellular Physiology*, 234(5), 5555–5563. <https://doi.org/10.1002/jcp.27373>
- Zhao, X. J., Li, Q. X., Liu, T. J., Wang, D. L., An, Y. C., Zhang, J., Peng, Y. B., Chen, R. Y., Chang, L. S., Wang, Y., Zhang, L., Fan, H. Y., Wang, X. J., & Zheng, F. X. (2018). Predictive values of CSS and NIHSS in the prognosis of patients with acute cerebral infarction A comparative analysis. *Medicine (United States)*, 97(39). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012419>
- Zhao, Y., Shao, Q., & Peng, G. (2020). Exhaustion and senescence: two crucial dysfunctional states of T cells in the tumor microenvironment. *Cellular and Molecular Immunology*, 17(1), 27–35. <https://doi.org/10.1038/s41423-019-0344-8>
- Zhou, S., Chen, J., Cheng, L., Fan, K., Xu, M., Ren, W., Chen, Y., Geng, D., Cheng, H., Luan, X., Song, J., Lin, G., Huang, G., & He, J. (2021). Age-Dependent Association Between Elevated Homocysteine and Cognitive Impairment in a Post-stroke Population: A Prospective Study. *Frontiers in Nutrition*, 8. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.691837>
- Zhu, H., Hu, S., Li, Y., Sun, Y., Xiong, X., Hu, X., Chen, J., & Qiu, S. (2022). Interleukins and Ischemic Stroke. *Frontiers in Immunology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.828447>