

**PLATELET-TO-LYMPHOCYTE RATIO SEBAGAI FAKTOR PREDIKTOR PROGNOSIS
DISABILITAS PASIEN STROKE ISKEMIK AKUT DI RS BETHESDA**

KARYA TULIS ILMIAH

Untuk Memenuhi Sebagian Syarat

Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran

Pada Fakultas Kedokteran

Universitas Kristen Duta Wacana



Disusun Oleh

ARYA TAKSYA BAGASKARA

41200430

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS KRISTEN DUTA WACANA**

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 : Arya Taksya Bagaskara
NIM : 41200430
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:

**“PLATELET-TO-LYMPHOCYTE RATIO SEBAGAI FAKTOR PREDIKTOR
PROGNOSIS DISABILITAS PASIEN STROKE ISKEMIK AKUT DI RS
BETHESDA”**

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 : 9 Agustus 2024

Yang menyatakan



(Arya Taksya Bagaskara)
NIM.41200430

LEMBAR PENGESAHAN

Skripsi dengan judul:

***PLATELET-TO-LYMPHOCYTE RATIO SEBAGAI FAKTOR PREDIKTOR PROGNOSIS
DISABILITAS PASIEN STROKE ISKEMIK AKUT DI RS BETHESDA***

telah diajukan dan dipertahankan oleh:

ARYA TAKSYA BAGASKARA

41200430

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 4 April 2024

Nama Dosen

Tanda Tangan

1. Dr. dr. Rizaldy Taslim Pinzon, M. Kes, Sp.S,
(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, 22 April 2024

Disahkan Oleh:

UTA WACANA

Dekan,

Wakil Dekan I bidang Akademik,



dr. The Maria Meiwati Widagdo, Ph.D



dr. Christiane Marlene Sooi, M.Biomed

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Saya menyatakan bahwa sesungguhnya skripsi dengan judul:

***PLATELET-TO-LYMPHOCYTE RATIO* SEBAGAI FAKTOR PREDIKTOR
PROGNOSIS DISABILITAS PASIEN STROKE ISKEMIK AKUT DI RS BETHESDA**

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

Jika kemudian hari didapati bahwa hasil skripsi ini adalah hasil plagiasi atau tiruan dari karya pihak lain, maka saya bersedia dikenai sanksi yakni pencabutan gelar saya

Yogyakarta, 22 Februari 2024



(Arya Taksya Bagaskara)

41200430

DUTA WACANA

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 : Arya Taksya Bagaskara
NIM : 41200430
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:

**“PLATELET-TO-LYMPHOCYTE RATIO SEBAGAI FAKTOR PREDIKTOR
PROGNOSIS DISABILITAS PASIEN STROKE ISKEMIK AKUT DI RS
BETHESDA”**

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 : 9 Agustus 2024

Yang menyatakan



(Arya Taksya Bagaskara)
NIM.41200430

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas berkat dan karunia-Nya yang selalu menyertai penulis sehingga mampu menyelesaikan karya tulis ilmiah dengan judul “*Platelet-To-Lymphocyte Ratio* Sebagai Faktor Prediktor Prognosis Disabilitas Pasien Stroke Iskemik Akut di RS Bethesda” sebagai salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Kedokteran di Universitas Kristen Duta Wacana. Dalam penulisan karya tulis ilmiah, telah banyak bimbingan, bantuan, dan semangat yang tak pernah berhenti. Oleh sebab itu, penulis mengucapkan terimakasih kepada:

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, M. Kes., Sp.S, 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. Seluruh Civitas Akademika Laboratorium Anatomi FK UKDW terkhususnya dr. Pindo Galih Prakoso., M.Biomed, dr. Lenggana Relung Atmadi dan dr. Adhi Setradian Anto Maria serta seluruh asisten dosen dan laboran yang selalu memberikan semangat serta dukungan dalam proses penulisan karya tulis ilmiah ini.
7. Bagus Mudiantoro dan Sondang Mastiur Napitupulu 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.
8. Aria Laksmi Nauli selaku saudara penulis yang selalu memberikan semangat dan motivasi dalam penyusunan karya tulis ilmiah ini
9. Kadex Reisyia Sita Damayanti, selaku kekasih penulis yang selalu menjadi *role model* yang memberikan *guidance*, doa, penghiburan dan selalu memberikan tawa bagi penulis dalam proses menulis karya tulis ilmiah ini
10. Andreas Mercyan Anggitama dan Gilbert Christhew Gunawan yang telah menjadi sahabat selama menjadi mahasiswa kedokteran, selalu memberi dukungan, *insight*, bimbingan dan hiburan kepada penulis dalam penyusunan karya tulis ilmiah ini.

11. 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.

12. 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.

Penulis menyadari bahwa masih terdapat kekurangan dalam penulisan karya tulis ilmiah ini. Oleh sebab itu, kritik dan saran yang membangun akan sangat berguna bagi penulis supaya menjadi lebih baik lagi. Semoga karya tulis ini dapat bermanfaat bagi pembaca, sejawat dokter, dan ilmu pengetahuan.

Yogyakarta, 22 Februari 2024



(Arya Taksya Bagaskara)

41200430

DUTA WACANA

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI.....	1
BAB I.....	6
PENDAHULUAN	6
1.1 LATAR BELAKANG.....	6
1.2 MASALAH PENELITIAN.....	11
1.3 TUJUAN PENELITIAN	11
1.3.1 Tujuan Umum	11
1.3.2 Tujuan Khusus	12
1.4 MANFAAT PENELITIAN	12
1.4.1 Teoritis	12
1.4.2 Praktis	12
1.5 KEASLIAN PENELITIAN	13
BAB II.....	17
2.1 TINJAUAN PUSTAKA.....	17
2.1.1 Stroke Iskemik	17
2.1.2 Definisi Platelet-to-Lymphocyte Ratio	24
2.1.3 Prognosis stroke iskemik	26
2.1.4 Tingkat keparahan stroke / NIHSS	27
2.1.5 Instrumen pengukuran indeks disabilitas	29
2.2 LANDASAN TEORI	31
2.3 KERANGKA KONSEP.....	34
2.4 HIPOTESIS.....	35
BAB III.....	36
3.1 DESAIN PENELITIAN.....	36
3.2 TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN.....	37
3.3 POPULASI DAN SAMPLING	37
3.3.1 Pengambilan sampel	37
3.3.2 Sampel penelitian.....	37
3.4 VARIABEL PENELITIAN DAN DEFINISI OPERASIONAL	38
3.4.1 Variabel Penelitian	38

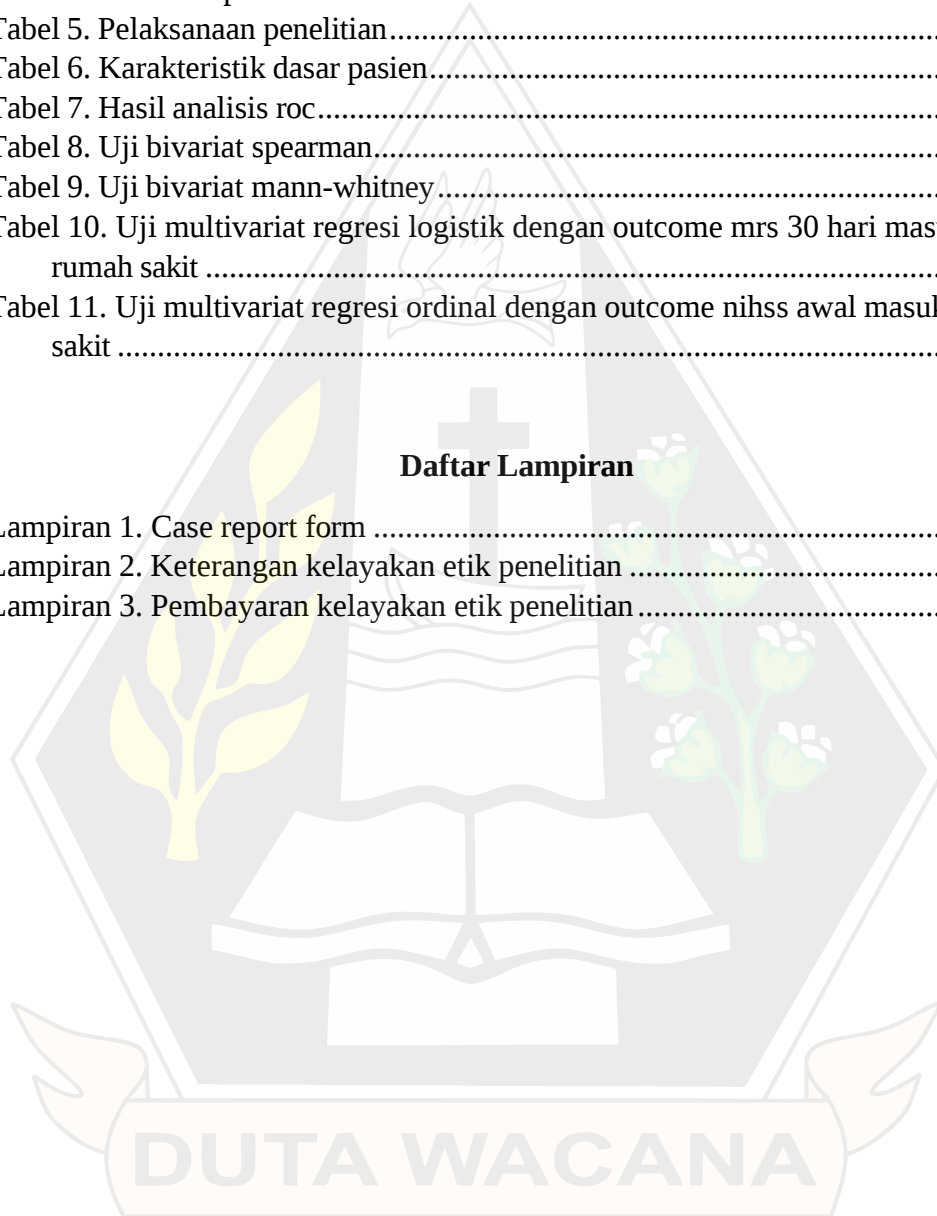
3.4.2	Definisi Operasional.....	39
3.5	JUMLAH SAMPEL.....	41
3.6	BAHAN DAN ALAT	43
3.7	PELAKSANAAN PENELITIAN.....	44
3.8	ANALISIS DATA	45
3.9	ETIKA PENELITIAN	46
3.10	JADWAL PENELITIAN	47
BAB IV		48
4.1	HASIL PENELITIAN.....	48
4.1.1	Analisis Univariat Karakteristik Data Pasien.....	48
4.1.2	Analisis Receiver Operating Characteristic	51
4.1.3	Analisis bivariat uji korelasi	52
4.1.4	Analisis bivariat komparasi rerata.....	53
4.1.5	Analisis multivariat.....	54
4.2	PEMBAHASAN.....	55
4.3	KETERBATASAN PENELITIAN.....	63
BAB V		64
KESIMPULAN DAN SARAN		64
5.1	KESIMPULAN.....	64
5.2	SARAN.....	64
5.2.1	Bagi Praktisi Klinik.....	64
5.2.2	Bagi peneliti selanjutnya.....	64
LAMPIRAN		66

Daftar Tabel

Tabel 1. Keaslian penelitian.....	13
Tabel 2. Gejala defisit neurologis berdasarkan arteri yang tersumbat	19
Tabel 3. Modified rankin scale (mrs).....	30
Tabel 4. Definisi operasional	39
Tabel 5. Pelaksanaan penelitian.....	47
Tabel 6. Karakteristik dasar pasien.....	48
Tabel 7. Hasil analisis roc.....	51
Tabel 8. Uji bivariat spearman.....	52
Tabel 9. Uji bivariat mann-whitney	53
Tabel 10. Uji multivariat regresi logistik dengan outcome mrs 30 hari masuk rumah sakit	54
Tabel 11. Uji multivariat regresi ordinal dengan outcome nihss awal masuk rumah sakit	54

Daftar Lampiran

Lampiran 1. Case report form	66
Lampiran 2. Keterangan kelayakan etik penelitian	76
Lampiran 3. Pembayaran kelayakan etik penelitian	77



ABSTRAK

Latar Belakang: Stroke adalah penyakit yang menempati peringkat kedua penyebab kematian di dunia. Pada penyakit stroke terjadi respons inflamasi. Biomarker PLR menggambarkan proses neuroinflamasi yang terjadi pada stroke, adhesi plak atherosclerosis, luas infark pada jaringan serebral dan tingkat inflamasi serebral. Biomarker PLR berpotensi untuk memprediksi luaran klinis yang diukur menggunakan mRS dan tingkat keparahan stroke yang diukur menggunakan NIHSS

Tujuan: Untuk mengukur PLR saat masuk rumah sakit dan melihat apakah PLR dapat digunakan sebagai faktor prediktor indeks disabilitas pada pasien stroke iskemik akut

Metode: Penelitian menggunakan desain kohort retrospektif. Data subjek diperoleh dari STROKE REGISTRY RS Bethesda Yogyakarta. Semua data faktor risiko (laboratorium dan klinis) dan komorbiditas dicatat saat pasien masuk rumah sakit. Angka PLR diukur pada awal masuk rumah sakit. Tingkat keparahan stroke diukur menggunakan NIHSS. Disabilitas pasca stroke diukur menggunakan mRS. Pengolahan data dengan IBM SPSS Statistic 26 menggunakan uji ROC, univariat, *spearman*, *mann-whitney*, *logistic regression* dan *ordinal regression*.

Hasil: Dari 98 data pasien diperoleh bahwa cut-off PLR optimal adalah 146,86. Ditemukan hubungan signifikan PLR dengan mRS ($p=0,017$) dan NIHSS ($p=0,043$). Ditemukan perbedaan rerata PLR signifikan pada kelompok mRS baik dan buruk ($p=0,017$). Angka PLR ditemukan berpengaruh terhadap mRS 30 hari pasca stroke melalui analisis multivariat (OR=4,051, CI 95% 1,091-15,042, $p=0,037$) namun tidak terhadap NIHSS pada awal masuk rumah sakit ($p>0,05$)

Kesimpulan: *Platelet-to-lymphocyte ratio* (PLR) terbukti sebagai faktor prediktor prognosis disabilitas pasca stroke iskemik akut.

Kata Kunci: Stroke, stroke iskemik akut, pasien stroke, *platelet-to-lymphocyte ratio*, disabilitas pasca stroke

ABSTRACT

Background: Stroke is the second highest cause of death in the world. Stroke will cause an inflammation response. PLR, a biomarker of neuroinflammation process, atherosclerosis plaque adhesion, infarct volume in cerebral tissue. PLR has a potential to predict post-stroke disability measured by mRS and stroke severity measured by NIHSS

Objective: To measure PLR at the time of admission and see whether PLR can predict post-stroke disability

Methods: The study used a cohort retrospective design. Data was obtained from Bethesda Hospital Yogyakarta STROKE REGISTRY. All risk factors (laboratory, medication and clinical) were recorded. PLR number and NIHSS were obtained at admission, while post-stroke disability using mRS at discharge. IBM SPSS Statistic 26 was used for statistical analysis such as ROC, Univariate, Spearman, Mann Whitney, logistic regression and ordinal regression test

Results: Based on the data from 98 patients, Optimal PLR cut-off was 146,86. A significant positive correlation between PLR and mRS ($p=0,017$) and NIHSS ($p=0,043$) was found. A significant PLR average difference was found between the good (≤ 2) and bad (> 2) mRS groups ($p=0,017$). PLR shows a significant result the multivariate regression analysis (OR=4,051, CI 95%=1,091-15,042, $p=0,037$) towards mRS 30 days post-stroke but not towards NIHSS on admission ($p>0,05$).

Conclusions: Platelet-to-lymphocyte ratio has been proven as a predictor for post- stroke disability

Keywords: Stroke, acute ischemic stroke, stroke patients, platelet-to-lymphocyte ratio, post-stroke disability

DUTA WACANA

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Stroke didefinisikan oleh *Central for Disease Control and Prevention* sebagai kondisi gangguan perfusi serebral fokal atau umum yang dapat menyebabkan defisit neurologis. Stroke adalah penyakit yang menempati peringkat kedua penyebab kematian di dunia (Turana et al., 2021). Berdasarkan etiopatogenesisnya, stroke dapat dibagi menjadi dua jenis utama, yaitu iskemik dan hemoragik (Shatri & Senst, 2023). Stroke iskemik terjadi akibat oklusi pembuluh darah yang mengakibatkan gangguan perfusi serebral (Uchino & Houkin, 2022). Stroke iskemik juga dapat dibagi menjadi dua subjenis, yaitu stroke trombotik dan embolik (Caplan et al., 2023). Di sisi lain, stroke hemoragik disebabkan oleh pecahnya pembuluh darah serebral dan dapat diklasifikasikan menjadi *sub-arachnoid hemorrhage* dan *intracerebral hemorrhage* (Unnithan et al., 2023). Stroke iskemik yang disebabkan oleh oklusi pembuluh darah adalah jenis yang paling umum terjadi, menyumbang sekitar 80% dari semua kasus stroke (Donkor, 2018).

Penyakit stroke memiliki beberapa faktor risiko yang dapat dibagi menjadi dua kategori, yaitu *modifiable* dan *non-modifiable*. Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi meliputi usia, jenis kelamin, etnis, dan faktor genetik. Sementara

faktor risiko yang dapat dimodifikasi meliputi hipertensi, diabetes melitus, penyakit kardiovaskular, merokok, konsumsi alkohol, hiperlipidemia, dan obesitas (Murphy & Werring, 2023)

Stroke dapat mengakibatkan gangguan pada berbagai aspek kehidupan sehari-hari. Penyakit ini dapat menyebabkan defisit neurologis yang melibatkan aspek motorik, kognitif, dan somatosensorik (Lingo VanGilder *et al.*, 2020). Gejala motorik dapat disebabkan oleh infark pada berbagai lokasi anatomis cerebral, seperti nukleus kaudatus (14%), lobus frontal (16%), putamen (19%), dan posterolateral thalamus (23%) (Suri *et al.*, 2018). Sementara gejala somatosensorik dapat terjadi akibat infark pada area thalamus, korona radiata, kapsula interna dorsalis, pons, area kortikal, dan nukleus kaudatus (Fling *et al.*, 2018). Sejauh mana defisit neurologis ini berkembang tergantung pada luasnya infark pada stroke, lokasi kerusakan, dan riwayat penyakit pasien sebelumnya (Laredo *et al.*, 2018). Penyakit ini dapat menyebabkan disabilitas dan *Disability Adjusted Life Years* (DALY) pada kehidupan pasien (Sudharsanan *et al.*, 2019).

Penyakit stroke merupakan isu global yang tinggi dijumpai. Berdasarkan data yang disajikan oleh *The Global Burden of Disease*, pada tahun 2017 ditemukan bahwa stroke merupakan penyebab kematian dan kecacatan ketiga tertinggi di dunia berdasarkan DALY. Pada tahun 2019 ditemukan 143 juta DALY dan 6,55 juta kematian yang disebabkan oleh stroke (Feigin *et al.*, 2021). Pada tahun 2019 ditemukan peningkatan angka mortalitas stroke dunia menjadi peringkat kedua yaitu 11,6% kematian dunia (Pu *et al.*, 2023). Studi menyatakan, dari tahun 1990 sampai 2019 terjadi peningkatan angka insidensi stroke sebesar 70%,

kematian akibat stroke sebesar 43 % dan prevalensi penyakit stroke sebesar 102% serta DALY yang disebabkan stroke yaitu 143% (Feigin *et al.*, 2022).

Kasus stroke memiliki angka yang tinggi pada negara berkembang seperti Asia. Angka stroke pada Asia memiliki angka insidensi dan mortalitas yang lebih tinggi dibandingkan negara-negara barat disebabkan oleh perbedaan gaya hidup. Angka insidensi stroke pada benua Asia berkisar 116 sampai 483 per 100,000 individu per tahunnya (Feigin *et al.*, 2022). Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (RISKEDAS) pada tahun 2018, (10,9%) populasi Indonesia mengidap stroke. Kalimantan Timur memiliki prevalensi tertinggi (14,7%) diikuti dengan Yogyakarta (14,6%), Sulawesi Selatan (14,2%), Kepulauan Riau (12,9%), Kalimantan Selatan (12,7%) dan DKI Jakarta (12,2%). Stroke di Indonesia memiliki prevalensi tinggi pada umur 75 tahun keatas (50,2%) diikuti dengan 65 sampai 74 tahun (45,3%), 55 sampai 64 tahun (32,4%), 45 sampai 54 tahun (14,2%). Prevalensi stroke lebih tinggi di perkotaan (12,6%) dibandingkan perdesaan (8,8%). Berdasarkan gender penyakit stroke di Indonesia memiliki prevalensi lebih tinggi pada pria (11%) dibandingkan wanita (10,9%). Pada tahun 2019, menurut WHO, stroke menyebabkan kematian Wanita sejumlah 139 individu tiap 100,000 populasi sedangkan pada pria ditemukan 126 individu tiap 100,000 populasi di Indonesia. Stroke merupakan penyebab angka kematian tertinggi di Indonesia disebabkan yaitu 21,2% dari total kematian. Indonesia merupakan negara yang memiliki angka mortalitas tertinggi akibat stroke pada tahun 2010 yaitu 193,3/100,000 individu per tahunnya (Setyopranoto *et al.*, 2019). Hal yang harus diperhatikan adalah

berdasarkan Riskedasa hanya 39,4% populasi Indonesia melakukan pemeriksaan ulang stroke.

Pada penyakit stroke, terjadi respons inflamasi yang dikenal sebagai neuroinflamasi. Respons ini dipicu oleh lisis jaringan saraf atau neurolisis akibat iskemia atau hemoragik, yang selanjutnya memicu aktivasi respons inflamasi lokal serebral (Graça *et al.*, 2021). Selama proses ini, terjadi aktivasi trombosit yang berperan dalam memicu kaskade respons imun dengan melepaskan molekul adhesif yang berperan sebagai faktor kemotaksis untuk limfosit (Sonmez & Sonmez, 2017). *Platelet* akan mengaktifkan kaskade koagulasi yang dipicu oleh kerusakan endotel yang kemudian menyebabkan pembentukan plak aterosklerosis, yang pada akhirnya dapat mengakibatkan terjadinya infark pada jaringan otak (Shaik *et al.*, 2021). Selain itu respon hiperaktif *platelet* dapat memperburuk dampak aterotrombosis pada penyakit stroke (Nashaat *et al.*, 2021). Neuroinflamasi pada penyakit stroke akan mengaktifkan respon limfosit. Aktivasi dari limfosit akan melepaskan sitokin anti-inflamasi dan melakukan supresi dari produksi sitokin pro-inflamasi yang bersifat neuroprotektif. Pasien yang mengalami stroke akan terjadi penurunan pada angka limfositnya akibat sekresi kortisol sehingga faktor neuroprotektif akan menurun (Juli *et al.*, 2021).

Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR) adalah biomarker yang didapat melalui perhitungan jumlah trombosit dibagi dengan jumlah limfosit. *Biomarker* PLR telah digunakan sebagai indikator inflamasi pada penyakit kardiovaskular dan penyakit autoimun (Ravindra *et al.*, 2022). Penanda PLR ditemukan bermanfaat sebagai prediktor prognosis neurologis pada stroke iskemik akut. Sebagai biomarker

prediktif prognosis, PLR ditemukan lebih signifikan dibandingkan biomarker lainnya seperti *neutrophil lymphocyte ratio* (NLR) (Hu *et al.*, 2021). Pada penyakit stroke iskemik akut, ditemukan peningkatan angka PLR berhubungan dengan prognosis fungsional buruk yang diukur menggunakan instrument *modified rankin scale* (mRS) (Sharma & Bhaskar, 2022). Peningkatan nilai PLR pada pasien stroke iskemik akut berhubungan dengan derajat keparahan penyakit yang buruk dan dapat mengakibatkan prognosis disabilitas yang buruk (Y. Yang *et al.*, 2021).

Pasien dengan *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) ≥ 6 memiliki angka PLR yang lebih tinggi dibandingkan pasien dengan NIHSS ≤ 6 . Hal ini menunjukkan bahwa perubahan angka PLR berhubungan dengan tingkat keparahan stroke (Ma *et al.*, 2022). Pada penelitian ini, severitas penyakit stroke dapat diukur menggunakan NIHSS, merupakan metode kuantitatif yang digunakan untuk menilai tingkat keparahan stroke pada saat pasien masuk rumah sakit sebelum menjalani terapi trombolitik atau trombektomi (Cummock *et al.*, 2023). Skor dari NIHSS berkisar 0 sampai 42 yang menunjukkan severitas defisit neurologis pasien stroke. Hasil asesmen menggunakan instrumen NIHSS dapat menunjukkan gambaran prognosis jangka pasien pasca stroke (Chalos *et al.*, 2020). Tingkat keparahan stroke memiliki korelasi kuat dengan prognosis pasien stroke. Studi menunjukkan bahwa pada 5 tahun pasca stroke, 47% pasien mengalami kematian, dan 39% mengalami disabilitas. Oleh karena itu, penilaian prognosis pasien stroke sangatlah penting (Shatri & Senst, 2023). Prognosis disabilitas pasien dengan stroke iskemik akut sering diukur dengan menggunakan Modified Rankin Scale (mRS), sebuah kuesioner yang digunakan untuk menilai defisit secara

kuantitatif pada 3 domain yaitu (1) gejala fisik maupun psikologis, (2) perburukan aktivitas sehari-hari dan (2) limitasi partisipasi pasien (Saver *et al.*, 2021).

Penelitian penggunaan biomarker PLR sebagai prediktor prognosis disabilitas pasien stroke iskemik akut belum banyak dilakukan di Indonesia. Biomarker PLR menggambarkan proses neuroinflamasi yang terjadi pada saat stroke, adhesi plak atherosclerosis, berhubungan dengan luas infark pada jaringan serebral dan tingkat inflamasi serebral. Biomarker PLR berpotensi untuk memprediksi luaran klinis pasien stroke iskemik akut dalam bentuk disabilitas yang diukur menggunakan mRS dan melihat hubungan dengan tingkat keparahan stroke yang diukur menggunakan NIHSS. Oleh sebab itu, penulis bermaksud untuk melakukan penelitian *platelet-to-lymphocyte ratio* sebagai prediktor prognosis disabilitas pasien stroke iskemik akut.

1.2 Masalah Penelitian

Apakah angka PLR dapat digunakan sebagai prediktor prognosis disabilitas pada pasien stroke iskemik akut di RS Bethesda Yogyakarta?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengukur PLR dengan tujuan sebagai faktor prediktor indeks disabilitas pada pasien stroke iskemik akut

1.3.2 Tujuan Khusus

Mengukur PLR saat masuk RS dan melihat apakah PLR dapat menjadi faktor prediktor indeks disabilitas pada pasien stroke iskemik akut.

1.4 **Manfaat Penelitian**

1.4.1 Teoritis

Penelitian ini diharapkan memberikan manfaat untuk meningkatkan pemahaman patofisiologi penyakit stroke iskemik, hubungan PLR dengan penyakit stroke dan faktor prediktor disabilitas penyakit stroke iskemik akut.

1.4.2 Praktis

Penelitian ini diharapkan memberikan manfaat praktis untuk meningkatkan akurasi prediksi dan pengembangan alat penilaian prognosis disabilitas pasca stroke sehingga dapat meningkatkan kualitas penanganan pasien.

1.5 KEASLIAN PENELITIAN

Tabel 1. Keaslian Penelitian

Penulis	Judul	Metode	Subjek	Hasil
C. Chen <i>et al.</i> , (2021)	<i>Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio as Potential Predictors of Prognosis in Acute Ischemic Stroke</i>	Kohort retrospektif, Alat ukur yang digunakan adalah NLR, PLR dan mRS	448 pasien yang didiagnosis stroke iskemik akut pada tahun 2017-2018	Ditemukan bahwa pasien dengan NLR dan PLR tinggi memiliki kemungkinan terjadinya penurunan luaran fungsional ($p < 0,001$). Tingginya angka PLR menunjukkan resiko yang lebih tinggi pada luaran klinis fungsional rendah namun tidak signifikan secara statistic ($p = 0,285$)
Yan <i>et al.</i> , (2021)	<i>Prognostic value of the platelet-to-lymphocyte ratio for outcomes of stroke: a systematic review and meta-analysis</i>	Systematic review dan meta-analisis; alat ukur yang digunakan adalah PLR	16 studi yang masuk kriteria inklusi yaitu studi yang dilakukan pada orang dewasa dengan stroke, studi yang mengukur PLR pada saat admisi atau 24 jam pertama dan studi yang melakukan evaluasi PLR dan angka mortalitas atau luaran fungsional	Tidak ditemukan hubungan yang signifikan secara statistik pada PLR dan luaran klinis buruk pada pasien stroke iskemik akut ($p = 0,30$) dan tidak ditemukan hubungan signifikan secara statistic pada PLR dan mortalitas pasien stroke ($p = 0,43$)
Adrian <i>et al.</i> , (2022)	<i>High platelet to lymphocyte ratio as a risk factor for poor outcome in acute ischemic stroke patient</i>	Case Control; alat ukur yang digunakan adalah NIHSS, CRP dan PLR	93 total populasi yang dibagi menjadi 46 pasien group control dengan skor NIHSS <10 dan 47 pasien case group dengan skor	Ditemukan hasil signifikan korelasi prognosis buruk pada pasien stroke iskemik akut dengan tingginya angka PLR ($p=0,009$) dan CRP ($p=0,008$)

			NIHSS ≥ 10 atau meninggal	
Y. Y. Sun et al., (2022)	<i>Platelet-to-lymphocyte ratio at 24h after thrombolysis is a prognostic marker in acute ischemic stroke patients</i>	Kohort retrospektif; alat ukur yang digunakan adalah mRS dan PLR	741 pasien yang didiagnosis stroke iskemik akut yang menjalani rtPA dengan <i>time window</i> 4,5 jam.	Tidak ditemukan perbedaan yang signifikan pada angka PLR pasien pada saat masuk rumah sakit dan 24 jam pasca rtPA ($p=0,462$). Pada pasien dengan luaran klinis buruk ($mRS > 2$) ditemukan peningkatan PLR 24 jam pasca terapi rtPA ($p=0,04$)

Tabel keaslian penelitian di atas menjelaskan berbagai penelitian terdahulu mengenai hubungan *Platelet-to-Lymphocyte ratio* sebagai faktor prediktor prognosis disabilitas pasien stroke iskemik Akut.

Pada tahun 2021, C. Chen et al melakukan penelitian yang bertujuan untuk mengetahui kegunaan *Neutrophil-to-lymphocyte ratio* (NLR) dan PLR sebagai biomarker inflamasi pada pasien stroke iskemik akut. Subjek penelitian dari riset ini adalah 448 pasien terdiagnosis stroke dari tahun 2017 sampai 2018 di Cina. Sampel NLR dan PLR diambil pada saat pasien masuk rumah sakit dan 72 jam pasca onset stroke. Penelitian ini mencari hubungan tingkat disabilitas prognosis stroke menggunakan metode mRS dengan angka NLR dan PLR. Pada penelitian ini ditemukan hubungan NLR dan PLR dengan prognosis pasien stroke yang signifikan.

Pada tahun 2021, Yan et al melakukan sistematik review dan meta-analisis yang bertujuan untuk mengetahui hubungan PLR dengan indeks fungsional serta angka mortalitas pada pasien stroke iskemik akut. Subjek yang diteliti adalah 16 studi yang masuk kriteria inklusi yaitu orang dewasa dengan stroke yang memiliki data PLR saat masuk rumah sakit. Penelitian ini tidak menemukan hubungan signifikan PLR dan prognosis fungsional buruk pasien stroke iskemik serta hubungan PLR dan mortalitas stroke.

Pada tahun 2022, Adrian et al melakukan penelitian dengan *metode cross-sectional* pada 47 pasien stroke dengan skor NIHSS ≥ 10 atau meninggal dengan 46 kelompok control dengan NIHSS <10 . Penelitian tersebut bertujuan untuk mengetahui korelasi prognosis buruk pasien stroke iskemik akut di area *Middle Cerebral Artery* (MCA) dengan tingginya PLR dan *C-reactive protein* (CRP) menggunakan skor NIHSS. Hasil yang didapatkan adalah prognosis buruk pada pasien stroke dengan angka PLR dan CRP tinggi yang signifikan.

Pada tahun 2022, Y. Y. Sun et al melakukan penelitian untuk mengetahui kegunaan PLR sebagai marker prognostik pada pasien stroke iskemik akut 24 jam pasca menjalani terapi trombolisis. Penelitian ini menggunakan metode kohort retrospektif. Subjek penelitian ini adalah 741 pasien yang terdiagnosis stroke iskemik akut yang menjalani rt-PA dengan *time window* 4,5 jam. Pada penelitian ini dilakukan pengambilan sampel PLR pada saat masuk rumah sakit dan 24 jam pasca stroke. Hasil luaran stroke prognosis dianalisis menggunakan modified rankin scale (mRS) dan dikorelasikan dengan angka PLR sebagai biomarker inflamasi. Hasil yang ditemukan adalah peningkatan PLR yang signifikan pada

pasien stroke iskemik akut dengan prognosis buruk atau yang meninggal dunia 24 jam pasca *recombinant tissue plasminogen activator* (rtPA).

Perbedaan penelitian yang akan dilakukan dengan penelitian terdahulu adalah subjek dan tempat penelitian. Penelitian penggunaan PLR sebagai prediktor disabilitas prognosis stroke belum banyak dilakukan di Indonesia. Pada penelitian ini dilakukan pengambilan sampel PLR pada saat masuk rumah sakit dan 90 hari pasca pasien pulang dari rumah sakit. Pengambilan 2 sampel ini bertujuan untuk komparasi angka PLR sebelum menjalani terapi dan sesudah menjalani terapi. Indeks disabilitas pasien akan diukur menggunakan *modified rankin scale* (mRS) dan Indeks keparahan stroke iskemik akan diukur menggunakan *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS). Peneliti lalu akan mencari hubungan PLR terhadap NIHSS dan mRS untuk melihat potensi prediksi kejadian disabilitas pasien stroke iskemik akut. Penelitian ini akan menggunakan desain kohort retrospektif dengan subjek penelitian pasien stroke iskemik akut di Poli Saraf RS Bethesda Yogyakarta.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) terbukti sebagai faktor prediktor prognosis disabilitas pasca stroke iskemik akut.

5.2 Saran

5.2.1 Bagi Praktisi Klinik

Hasil studi ini dapat digunakan bagi tenaga kesehatan untuk memberikan gambaran bahwa perubahan angka PLR dapat digunakan sebagai salah satu faktor risiko perburukan luaran klinis stroke iskemik akut.

5.2.2 Bagi peneliti selanjutnya

Bagi peneliti selanjutnya dapat menggunakan data primer sehingga dapat terlibat langsung dalam pengambilan data untuk melihat langsung gejala disabilitas pasca stroke iskemik akut. Selain itu, sampel yang digunakan diharapkan memiliki jumlah yang lebih banyak dan lebih *diverse* sehingga dapat menggambarkan populasi secara luas. Pada penelitian selanjutnya dianjurkan untuk mencari faktor prediktor yang paling berpengaruh terhadap disabilitas pasca stroke iskemik akut. Penelitian selanjutnya dianjurkan melakukan sub-klasifikasi stroke iskemik akut menjadi stroke iskemik tipe trombotik dan stroke iskemik tipe embolik. Penelitian

selanjutnya dianjurkan melakukan komparasi angka PLR pada penyakit stroke iskemik akut dan stroke hemoragik sebagai prediktor disabilitas pasca stroke.

Penelitian selanjutnya dianjurkan untuk membentuk subklasifikasi dari stroke iskemik akut menjadi stroke embolik maupun trombotik dan melihat apakah terdapat perbedaan angka PLR yang signifikan secara klinis.



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*, Volume 12(October), 133–144. <https://doi.org/10.2147/dnnd.s383564>
- Adrian, F., Laksmidewi, A. A. A. P., Putra, I. B. K., Adnyana, I. M. O., Budiarsa, I. G. N., Sarongku, T., Tertia, C., & Widyadharma, I. P. E. (2022). High platelet to lymphocyte ratio as a risk factor for poor outcome in acute ischemic stroke patient. *Neurology Asia*, 27(2), 231–237. <https://doi.org/10.54029/2022mrs>
- Alawieh, A., Zhao, J., & Feng, W. (2018). Factors affecting post-stroke motor recovery: Implications on neurotherapy after brain injury. *Behavioural Brain Research*, 340, 94–101. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.08.029>
- 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>
- Alia, C., Spalletti, C., Lai, S., Panarese, A., Lamola, G., Bertolucci, F., Vallone, F., Di Garbo, A., Chisari, C., Micera, S., & Caleo, M. (2017). Neuroplastic changes following brain ischemia and their contribution to stroke recovery: Novel approaches in neurorehabilitation. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 11(March), 1–22. <https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00076>
- Alif Irsyam, M., Roshinta Laksmi Dewi, D., & In'am Ilmiawan, M. (2022). Hubungan Antara National Institute of Health Stroke Score (NIHSS) dan Letak Lesi Pada Pasien Stroke Infark di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soedarso Pontianak. *Jurnal Impresi Indonesia*, 1(4), 397–404. <https://doi.org/10.36418/jii.v1i4.56>
- Barbato, F., Allocca, R., Bosso, G., & Numis, F. G. (2022). Anatomy of Cerebral Arteries with Clinical Aspects in Patients with Ischemic Stroke. *Anatomia*, 1(2), 152–169. <https://doi.org/10.3390/anatomia1020016>
- Béjot, Y., & Garnier, P. (2023). Cerebral Ischemia. *Hormesis in Health and Disease*, 185–200. <https://doi.org/10.1201/b17042>
- Between, R., Deficit, N., Functional, F., Shifts, O., First, D., & After, H. (2013). *Relation Between Neurologic Deficit Severity and*. 43(6), 1537–1541. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.636928>
- Bonkhoff, A. K., Hong, S., Bretzner, M., Schirmer, M. D., Regenhardt, R. W., Arsava, E. M., Donahue, K., Nardin, M., Dalca, A., Giese, A. K., Etherton, M. R., Hancock, B. L., Mocking, S. J. T., McIntosh, E., Attia, J., Benavente, O., Cole, J. W., Donatti, A., Griessenauer, C., ... Rost, N. S. (2022). Association

of Stroke Lesion Pattern and White Matter Hyperintensity Burden With Stroke Severity and Outcome. *Neurology*, 99(13), E1364–E1379. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000200926>

Braun, R. G., Heitsch, L., Cole, J. W., Lindgren, A. G., De Havenon, A., Dude, J. A., Lohse, K. R., Cramer, S. C., & Worrall, B. B. (2021). Domain-Specific Outcomes for Stroke Clinical Trials: What the Modified Rankin Isn't Ranking. *Neurology*, 97(8), 367–377. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000012231>

Bushnell, C. D., Chaturvedi, S., Gage, K. R., Herson, P. S., Hurn, P. D., Jiménez, M. C., Kittner, S. J., Madsen, T. E., McCullough, L. D., McDermott, M., Reeves, M. J., & Rundek, T. (2018). Sex differences in stroke: Challenges and opportunities. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 38(12), 2179–2191. <https://doi.org/10.1177/0271678X18793324>

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>

Chalos, V., Van Der Ende, N. A. M., Lingsma, H. F., Mulder, M. J. H. L., Venema, E., Dijkland, S. A., Berkhemer, O. A., Yoo, A. J., Broderick, J. P., Palesch, Y. Y., Yeatts, S. D., Roos, Y. B. W. E. M., Van Oostenbrugge, R. J., Van Zwam, W. H., Majoie, C. B. L. M., Van Der Lugt, A., Roozenbeek, B., & Dippel, D. W. J. (2020). National Institutes of Health Stroke Scale: An Alternative Primary Outcome Measure for Trials of Acute Treatment for Ischemic Stroke. *Stroke*, 51(1), 282–290. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.026791>

Chen, C., Gu, L., Chen, L., Hu, W., Feng, X., Qiu, F., Fan, Z., Chen, Q., Qiu, J., & Shao, B. (2021). Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio as Potential Predictors of Prognosis in Acute Ischemic Stroke. *Frontiers in Neurology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.525621>

Claassen, J. A. H. R., Thijssen, D. H. J., Panerai, R. B., & Faraci, F. M. (2021). Regulation of cerebral blood flow in humans: Physiology and clinical implications of autoregulation. *Physiological Reviews*, 101(4), 1487–1559. <https://doi.org/10.1152/physrev.00022.2020>

College, M. L. N. M. (2023). *Original Research Paper Neurology PREDICTING POOR NEUROLOGICAL OUTCOME IN ACUTE HEMORRHAGIC STROKE AS COMPARED TO ACUTE ISCHEMIC STROKE – A PROSPECTIVE* Dr Isha Gupta * Prof Manoj Mathur Dr . Kamlesh Kumar Sonkar Prof Poonam Gupta Prof Ajeet Kumar Chaurasi.

2277, 64–66. <https://www.worldwidejournals.com/global-journal-for-research-analysis-GJRA/file.php?val=the-clinical-value-of-platelet-lymphocyte-ratio-plr-in-predicting-poor-neurological-outcome-in-acute-hemorrhagic-stroke-as-compared-to-acute-ischemic-stroke--a-prospe>

Cui, J., Li, H., Chen, Z., Dong, T., He, X., Wei, Y., Li, Z., Duan, J., Cao, T., Chen, Q., Ma, D., Zhou, Y., Wang, B., Shi, M., Zhang, Q., Xiong, L., & Qin, D. (2022). Thrombo-Inflammation and Immunological Response in Ischemic Stroke: Focusing on Platelet-Tregs Interaction. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 16(June), 1–8. <https://doi.org/10.3389/fncel.2022.955385>

David O. Okonkwo, K. K. W. W. and A. B. (2022). Traumatic Brain Injury: Proteomic Biomarkers. In *Youmans and Winn Neurological Surgery, Eighth Edition* (Eighth Edi). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-66192-8.00379-7>

Dong, B., Zhang, X., Fan, Y., Cao, S., & Zhang, X. (2018). Acidosis promotes cell apoptosis through the G protein-coupled receptor 4/CCAAT/enhancer-binding protein homologous protein pathway. *Oncology Letters*, 16(5), 6735–6741. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.9478>

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), 1–9. <https://doi.org/10.1136/bmjno-2021-000177>

Erdal, E., & Inanir, M. (2019). Platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and Plateletcrit (PCT) in young patients with morbid obesity. *Revista Da Associacao Medica Brasileira*, 65(9), 1182–1187. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.65.9.1182>

Fekadu, G., Chelkeba, L., & Kebede, A. (2019). Risk factors, clinical presentations and predictors of stroke among adult patients admitted to stroke unit of Jimma university medical center, south west Ethiopia: prospective observational study. *BMC Neurology*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12883-019-1409-0>

Feske, S. K. (2021). Ischemic Stroke. *American Journal of Medicine*, 134(12), 1457–1464. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2021.07.027>

Goldstein, L. B. (2023). 376 – Ischemic Cerebrovascular Disease. In *Goldman-Cecil Medicine* (Twenty Sev, Vol. 02). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-93038-3.00376-2>

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., & Zhang, Y. (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. *Journal of*

Neuroinflammation, 18(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02090-6>

Healing, W. (2017). 59 - Prevention and Management of Ischemic Stroke. In *Braunwald's Heart Disease*, 10/e (Twelveth E, Vol. 02). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-72219-3.00045-1>

Holt, J. N. (2021). A case of multifocal stroke—the first presentation of underlying ovarian malignancy. *Journal of Surgical Case Reports*, 2021(1), 1–3. <https://doi.org/10.1093/jscr/rjaa550>

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>

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>

Juli, C., Heryaman, H., Nazir, A., Ang, E. T., Defi, I. R., Gamayani, U., & Atik, N. (2021). The lymphocyte depletion in patients with acute ischemic stroke associated with poor neurologic outcome. *International Journal of General Medicine*, 14, 1843–1851. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S308325>

Jurcau, A., & Simion, A. (2022). Neuroinflammation in cerebral ischemia and ischemia/reperfusion injuries: From pathophysiology to therapeutic strategies. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(1). <https://doi.org/10.3390/ijms23010014>

Kaloss, A. M., & Theus, M. H. (2022). Leptomeningeal anastomoses: Mechanisms of pial collateral remodeling in ischemic stroke. *WIREs Mechanisms of Disease*, January, 1–20. <https://doi.org/10.1002/wsbm.1553>

Kim, B. J., Singh, N., & Menon, B. K. (2021). Hemodynamics of leptomeningeal collaterals after large vessel occlusion and blood pressure management with endovascular treatment. *Journal of Stroke*, 23(3), 343–357. <https://doi.org/10.5853/jos.2021.02446>

Kömürcü, H. F., Gözke, E., Doğan Ak, P., Kalyoncu Aslan, I., Salt, I., & Özgenç Bi,er, Ç. İ. (2020). Changes in neutrophil, lymphocyte, platelet ratios and their relationship with NIHSS after rtPA and/or thrombectomy in ischemic stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 29(8). <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105004>

Kumar, P., & Pennypacker, K. (2023). Editorial: Biomarkers for stroke

recovery. *Frontiers in Neurology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1170308>

Kuriakose, D., & Xiao, Z. (2020). Pathophysiology and treatment of stroke: Present status and future perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(20), 1–24. <https://doi.org/10.3390/ijms21207609>

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), 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-27883-3>

Li, L. H., Chen, C. T., Chang, Y. C., Chen, Y. J., Lee, I. H., & How, C. K. (2021). Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and systemic immune inflammation index in acute ischemic stroke: A STROBE-compliant retrospective study. *Medicine (United States)*, 100(25), E26354. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000026354>

Lin, M. P., & Liebeskind, D. S. (2016). Imaging of Ischemic Stroke. *CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology*, 22(5), 1399–1423. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000376>

Lyu, J., Ma, N., Tian, C., Xu, F., Shao, H., Zhou, X., Ma, L., & Lou, X. (2019). Perfusion and plaque evaluation to predict recurrent stroke in symptomatic middle cerebral artery stenosis. *Stroke and Vascular Neurology*, 4(3), 129–134. <https://doi.org/10.1136/svn-2018-000228>

Ma, J., Guo, W., Xu, J., Li, S., Ren, C., Wu, L., Wu, C., Li, C., Chen, J., Duan, J., Ma, Q., Song, H., Zhao, W., & Ji, X. (2022). Association of platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio with outcomes in stroke patients achieving successful recanalization by endovascular thrombectomy. *Frontiers in Neurology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.1039060>

Maguida, G., & Shuaib, A. (2023). Collateral Circulation in Ischemic Stroke: An Updated Review. *Journal of Stroke*, 25(2), 179–198. <https://doi.org/10.5853/jos.2022.02936>

Maida, C. D., Norrito, R. L., Daidone, M., Tuttolomondo, A., & Pinto, A. (2020). *Neuroinflammatory Mechanisms in Ischemic Stroke.pdf*.

Malone, M. K., Ujas, T. A., Britsch, D. R. S., Cotter, K. M., Poinatte, K., & Stowe, A. M. (2023). The immunopathology of B lymphocytes during stroke-induced injury and repair. *Seminars in Immunopathology*, 45(3), 315–327. <https://doi.org/10.1007/s00281-022-00971-3>

Markus, A., Valerie, S., & Mira, K. (2021). Promising Biomarker Candidates for Cardioembolic Stroke Etiology. A Brief Narrative Review and Current Opinion. *Frontiers in Neurology*, 12(February), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.624930>

McGee, S. (2012). Hemorrhagic versus Ischemic Stroke. *Evidence-Based*

Physical Diagnosis, 02, 624–628. <https://doi.org/10.1016/b978-1-4377-2207-9.00065-3>

Mcgrath, E., Canavan, M., & Donnell, M. O. (2023). Chapter 144. Stroke. In *Hematology* (Vol. 02). INC. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-73388-5.00144-9>

Mikati, I., & Ibrahim, Z. (2019). Cardioembolic stroke. In *Warlow's Stroke: Practical Management* (pp. 241–265). StatPearls Publishing. <https://doi.org/10.1002/9781118492390.ch5c>

Moeller, R. F.-. (2023). *Stroke*. 02. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-76174-1.00037-7>

Murphy, S. J., & Werring, D. J. (2023). Stroke: causes and clinical features. In *Medicine (United Kingdom)* (Vol. 51, Issue 9, pp. 602–607). <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2023.06.003>

Nashaat, H. A. H., Abdelhamid, A. E. D. S., Ahmed, A. S., Hosny, A. O., Saad, M. A., Samahy, M. El, & Hassan, A. M. (2021). Evaluation of platelets activity and reactivity as risk factors for acute ischemic non-embolic stroke in young adults. *Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*, 57(1). <https://doi.org/10.1186/s41983-021-00373-6>

Pego-Pérez, E. R., Fernández-Rodríguez, I., & Pumar-Cebreiro, J. M. (2019). National Institutes of Health Stroke Scale, modified Rankin Scale, and modified Thrombolysis in Cerebral Infarction as autonomy predictive tools for stroke patients. *Reviews in the Neurosciences*, 1–8. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2019-0011>

Pożarowszczyk, N., Kurkowska-Jastrzębska, I., Sarzyńska-Długosz, I., Nowak, M., & Karliński, M. (2023). Reliability of the modified Rankin Scale in clinical practice of stroke units and rehabilitation wards. *Frontiers in Neurology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1064642>

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>

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>

Rosell, A. L., & Neukomm, L. J. (2019). Axon death signalling in Wallerian degeneration among species and in disease. In *Open Biology* (Vol. 9, Issue 8). <https://doi.org/10.1098/rsob.190118>

Roth, E. J. (2018). NIH Stroke Scale. *Encyclopedia of Clinical*

Neuropsychology, 2457–2458. https://doi.org/10.1007/978-3-319-57111-9_2193

Roy-O, M., & McCullough, L. D. (2018). *Age and Sex Are Critical Factors in Ischemic Stroke Pathology*. <https://doi.org/10.1210/en.2018-00465>

Sabih, A., Tadi, P., & Kumar, A. (2023). Stroke Prevention. *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470234/>

Sadeghi-Hokmabadi, E., Yazdchi, M., Farhoudi, M., Sadeghi, H., Taheraghdam, A., Rikhtegar, R., Aliyar, H., Mohammadi-Fallah, S., Asadi, R., Mehdizadeh-Far, E., & Ghaemian, N. (2018). Prognostic factors in patients with acute ischemic stroke treated with intravenous tissue plasminogen activator: The first study among Iranian patients. *Iranian Journal of Neurology*, 17(1), 31–37.

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/FORMAT/EPUB>

Sechidis, K., Papangelou, K., Metcalfe, P. D., Svensson, D., Weatherall, J., & Brown, G. (2018). Distinguishing prognostic and predictive biomarkers: An information theoretic approach. *Bioinformatics*, 34(19), 3365–3376. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bty357>

Secoadi, D. R., Pinzon, R. T., & Pramudita, E. A. (2020). Pengembangan dan Validasi Skor Luaran Disabilitas Pasien Perdarahan Intracerebral di RS Bethesda Yogyakarta. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 9(2), 141. <https://doi.org/10.25077/jka.v9i2.1225>

Shaik, N. F., Regan, R. F., & Naik, U. P. (2021). Platelets as drivers of ischemia/reperfusion injury after stroke. *Blood Advances*, 5(5), 1576–1584. <https://doi.org/10.1182/BLOODADVANCES.2020002888>

Sharma, D., & Bhaskar, S. M. M. (2022). Prognostic Role of the Platelet-Lymphocyte Ratio in Acute Ischemic Stroke Patients Undergoing Reperfusion Therapy: A Meta-Analysis. *Journal of Central Nervous System Disease*, 14, 12–19. <https://doi.org/10.1177/11795735221110373>

Simadibrata, D. M., Pandhita, B. A. W., Ananta, M. E., & Tango, T. (2022). Platelet-to-lymphocyte ratio, a novel biomarker to predict the severity of COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the Intensive Care Society*, 23(1), 20–26. <https://doi.org/10.1177/1751143720969587>

Simats, A., & Liesz, A. (2022). Systemic inflammation after stroke: implications for post-stroke comorbidities. *EMBO Molecular Medicine*, 14(9),

1–18. <https://doi.org/10.15252/emmm.202216269>

Simonsen, S. A., West, A. S., Heiberg, A. V., Wolfram, F., Jennum, P. J., & Iversen, H. K. (2022). Is the TOAST Classification Suitable for Use in Personalized Medicine in Ischemic Stroke? *Journal of Personalized Medicine*, 12(3). <https://doi.org/10.3390/jpm12030496>

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, Z., Ye, Y., Shen, C., Qiu, S., Sun, Y., Hu, S., Xiong, X., Li, Y., Li, L., & Wang, H. (2022). Pathophysiology of Ischemic Stroke: Noncoding RNA Role in Oxidative Stress. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/5815843>

Sudharsanan, N., Deshmukh, M., & Kalkonde, Y. (2019). Direct estimates of disability-adjusted life years lost due to stroke: A cross-sectional observational study in a demographic surveillance site in rural Gadchiroli, India. *BMJ Open*, 9(11), 1–8. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-028695>

Sun, Y. Y., Wang, M. Q., Wang, Y., Sun, X., Qu, Y., Zhu, H. J., Wang, S. J., Yan, X. L., Jin, H., Zhang, P., Yang, Y., & Guo, Z. N. (2022). Platelet-to-lymphocyte ratio at 24h after thrombolysis is a prognostic marker in acute ischemic stroke patients. *Frontiers in Immunology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1000626>

Teresa, D., Pinzon, R. T., & Yogyakarta, B. H. (2022). *Tingkat Keparahan Awal Stroke Sebagai Faktor Prediktor Luaran Disabilitas 30 Hari pada Pasien Stroke Iskemik*. 32(1), 28–33.

Tudor, R., Iovanescu, G., Reisz, D., Cornea, A., Potre-Oncu, C., Tutelca, A., & Simu, M. (2020). Additional factors to correlate with a more than 30% NIHSS score improvement in patients 7 days after fibrinolytic and/or endovascular treatment for ischemic stroke. *BMC Neurology*, 20(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/s12883-020-01990-z>

Turana, Y., Tenglawan, J., Chia, Y. C., Nathaniel, M., Wang, J. G., Sukonthasarn, A., Chen, C. H., Minh, H. Van, Buranakitjaroen, P., Shin, J., Siddique, S., Nailes, J. M., Park, S., Teo, B. W., Sison, J., Ann Soenarta, A., Hoshide, S., Tay, J. C., Prasad Sogunuru, G., ... Kario, K. (2021). Hypertension and stroke in Asia: A comprehensive review from HOPE Asia. In *Journal of Clinical Hypertension* (Vol. 23, Issue 3, pp. 513–521). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1111/jch.14099>

Voigt, J. U., & Abraham, T. P. (2021). Ischemic heart disease. In *ASE's Comprehensive Strain Imaging*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-75947-2.00017-9>

Walther, J., Kirsch, E. M., Hellwig, L., Schmerbeck, S. S., Holloway, P. M., Buchan, A. M., & Mergenthaler, P. (2023). Reinventing the Penumbra — the Emerging Clockwork of a Multi-modal Mechanistic Paradigm. *Translational Stroke Research*, 14(5), 643–666. <https://doi.org/10.1007/s12975-022-01090-9>

Webb, A. J. S., & Werring, D. J. (2022). New Insights into Cerebrovascular Pathophysiology and Hypertension. *Stroke*, 53(4), 1054–1064. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.035850>

Wu, M. Y., Yiang, G. T., Liao, W. T., Tsai, A. P. Y., Cheng, Y. L., Cheng, P. W., Li, C. Y., & Li, C. J. (2018). Current Mechanistic Concepts in Ischemia and Reperfusion Injury. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 46(4), 1650–1667. <https://doi.org/10.1159/000489241>

Wu, Q., Tang, A., Niu, S., Jin, A., Liu, X., & Zeng, L. (2021). *Comparison of Three Instruments for Activity Disability in Acute Ischemic Stroke Survivors*. 94–104. <https://doi.org/10.1017/cjn.2020.149>

Xu, J. H., He, X. W., Li, Q., Liu, J. R., Zhuang, M. T., Huang, F. F., & Bao, G. S. (2019). Higher Platelet-to-Lymphocyte Ratio Is Associated With Worse Outcomes After Intravenous Thrombolysis in Acute Ischaemic Stroke. *Frontiers in Neurology*, 10(November), 1–8. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01192>

Yaeger, K. A., Hardigan, T., & Mocco, J. (2022). The American Stroke Association has popularized the mnemonic. In *Youmans and Winn Neurological Surgery* (Eighth Edi, Vol. 02). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-66192-8.00405-5>

Yan, Y. K., Huang, H., Li, D. P., Ai, Z. Y., Li, X., & Sun, Z. (2021a). Prognostic value of the platelet-to-lymphocyte ratio for outcomes of stroke: A systematic review and meta-analysis. In *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* (Vol. 25, Issue 21). https://doi.org/10.26355/eurrev_202111_27095

Yan, Y. K., Huang, H., Li, D. P., Ai, Z. Y., Li, X., & Sun, Z. (2021b). Prognostic value of the platelet-to-lymphocyte ratio for outcomes of stroke: A systematic review and meta-analysis. In *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* (Vol. 25, Issue 21, pp. 6529–6538). https://doi.org/10.26355/eurrev_202111_27095

Yang, T., Fan, K., Cao, Y., Yan, J., & Han, Z. (2020). Stroke Type, Etiology, Clinical Features and Prognosis of Diabetic Patients in Southern China. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 26. <https://doi.org/10.1177/1076029620973090>

Yi, Y., Ding, L., Wen, H., Wu, J., Makimoto, K., & Liao, X. (2020). Is Barthel Index Suitable for Assessing Activities of Daily Living in Patients With Dementia? *Frontiers in Psychiatry*, 11(May), 1–11.

<https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00282>

Yousufuddin, M., & Young, N. (2019). Aging ang Stroke. *Aging*, 11(9), 2542– 2544.

Zhang, H., Li, Z., Dai, Y., Guo, E., Zhang, C., & Wang, Y. (2019). Ischaemic stroke etiological classification system: The agreement analysis of CISS, SPARKLE and TOAST. *Stroke and Vascular Neurology*, 4(3), 123–128. <https://doi.org/10.1136/svn-2018-000226>

Zhang, Y. X., Shen, Z. Y., Jia, Y. C., Guo, X., Guo, X. S., Xing, Y., & Tian, S. J. (2023). The Association of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Platelet- to-Lymphocyte Ratio, Lymphocyte-to-Monocyte Ratio and Systemic Inflammation Response Index with Short-Term Functional Outcome in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Journal of Inflammation Research*, 16(August), 3619–3630. <https://doi.org/10.2147/JIR.S418106>

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), 1–5. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012419>

Zhuo, Y., Qu, Y., Wu, J., Huang, X., Yuan, W., Lee, J., Yang, Z., & Zee, B. (2021). Estimation of stroke severity with National Institutes of Health Stroke Scale grading and retinal features: A cross-sectional study. *Medicine (United States)*, 100(31), E26846. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000026846>

DUTA WACANA