

**HUBUNGAN LEUKOSIT, MONOSIT, NEUTROFIL,
LIMFOSIT, RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT DENGAN
MORTALITAS PASIEN STROKE ISKEMIK DENGAN
KOMORBID DIABETES MELITUS TIPE 2
DI RSUD SALATIGA**

KARYA TULIS ILMIAH

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



Disusun oleh :

DATU ANDRA SARVATRA DAMADIKA SAMPETODING

41160055

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS KRISTEN DUTA WACANA

YOGYAKARTA

2020

**HUBUNGAN LEUKOSIT, MONOSIT, NEUTROFIL,
LIMFOSIT, RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT DENGAN
MORTALITAS PASIEN STROKE ISKEMIK DENGAN
KOMORBID DIABETES MELITUS TIPE 2
DI RSUD SALATIGA**

KARYA TULIS ILMIAH

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



Disusun oleh :

DATU ANDRA SARVATRA DAMADIKA SAMPETODING

41160055

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS KRISTEN DUTA WACANA
YOGYAKARTA

2020

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 : Datu Andra Sarvatra Damadika Sampetoding
NIM : 41160055
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:

“HUBUNGAN LEUKOSIT, MONOSIT, NEUTROFIL, LIMFOSIT, RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT DENGAN MORTALITAS PASIEN STROKE ISKEMIK DENGAN KOMORBID DIABETES MELITUS TIPE 2 DI RSUD SALATIGA”

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 : 27 Agustus 2020

Yang menyatakan



(Datu Andra Sarvatra Damadika Sampetoding)

NIM.41160055

LEMBAR PENGESAHAN

Skripsi dengan Judul:

**HUBUNGAN LEUKOSIT, MONOSIT, NEUTROFIL, LIMFOSIT, RASIO
NEUTROFIL LIMFOSIT DENGAN MORTALITAS PASIEN STROKE
ISKEMIK DENGAN KOMORBID DIABETES MELITUS TIPE 2 DI RSUD
SALATIGA**

Telah diajukan dan dipertahankan oleh:

**DATU ANDRA SARVATRA DAMADIKA SAMPETODING
41160055**

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 27 Juli 2020

Nama Dosen

Tanda Tangan

- | | | |
|--|---|---|
| 1. dr. Lothar Matheus M Vanende Silalahi, Sp.N
(Dosen Pembimbing I) | : |  |
| 2. dr. Widya Christine Manus, M. Biomed
(Dosen Pembimbing II) | : |  |
| 3. dr. Daniel Chriswanto Adityo Nugroho, MPH
(Dosen Penguji) | : |  |

Yogyakarta, 27 Juli 2020

Disahkan oleh

Dekan,

Wakil Dekan Bidang I Akademik,



dr. The Maria Meiwati Widagdo, Ph. D

dr. Christiane Marlene Sooi, M. Biomed

SURAT PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Saya menyatakan bahwa sesungguhnya skripsi dengan judul:

**HUBUNGAN LEUKOSIT, MONOSIT, NEUTROFIL, LIMFOSIT, RASIO
NEUTROFIL LIMFOSIT DENGAN MORTALITAS PASIEN STROKE
ISKEMIK DENGAN KOMORBID DIABETES MELITUS TIPE 2 DI RSUD
SALATIGA**

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.

Yogyakarta, 27 Juli 2020

Yang menyatakan,



(Datu Andra Sarvatra Damadika Sampetoding)

NIM 41160055

LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

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

Nama : Datu Andra Sarvatra Damadika Sampetoding

NIM : 41160055

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

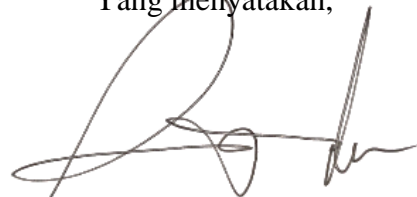
HUBUNGAN LEUKOSIT, MONOSIT, NEUTROFIL, LIMFOSIT, RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT DENGAN MORTALITAS PASIEN STROKE ISKEMIK DENGAN KOMORBID DIABETES MELITUS TIPE 2 DI RSUD SALATIGA

Dengan Hak Bebas Royalti Non Eksklusif ini, Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat dan mempublikasikan Karya Tulis Ilmiah selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Yogyakarta, 27 Juli 2020

Yang menyatakan,



Datu Andra Sarvatra Damadika Sampetoding

NIM 41160055

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa karena telah memberikan berkat dan penyertaan-Nya kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah yang berjudul **“HUBUNGAN LEUKOSIT, MONOSIT, NEUTROFIL, LIMFOSIT, RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT DENGAN MORTALITAS PASIEN STROKE ISKEMIK DENGAN KOMORBID DIABETES MELITUS TIPE 2 DI RSUD SALATIGA”**.

Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada pihak-pihak yang telah memberikan bantuan, masukan, bimbingan, dan dukungan sehingga penulisan Karya Tulis Ilmiah ini dapat selesai kepada:

1. dr. The Maria Meiwati Widagdo, Ph. D, selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana Yogyakarta yang telah memberikan izin dalam proses penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini.
2. dr. Lothar Matheus M Vanende Silalahi, Sp.N, selaku dosen pembimbing I yang telah memberikan semangat, ilmu, dukungan, masukan, dan bimbingan serta kesempatan untuk dapat membuat dan menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini.
3. dr. Widya Christine Manus, M. Biomed, selaku dosen pembimbing II yang telah memberikan semangat, ilmu, dukungan, masukan, dan bimbingan serta kesempatan untuk dapat membuat dan menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini.

4. dr. Daniel Chriswanto Adityo Nugroho, MPH, selaku dosen penguji yang telah meluangkan waktu, tenaga, dan memberikan masukan serta evaluasi terhadap Karya Tulis Ilmiah ini.
5. dr. Johana Puspasari Dwi Pratiwi. M.Sc, selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah meluangkan waktu dan tenaga dalam memberikan semangat dan motivasi sehingga peneliti dapat menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini.
6. dr. Yoseph Leonardo Samodra, MPH, selaku dosen Universitas Kristen Duta Wacana yang telah meluangkan waktunya untuk membantu peneliti menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini.
7. dr. Sri Pamudji Eko Sudarko, M.Kes selaku Direktur Rumah Sakit Umum Daerah Salatiga beserta jajarannya yang telah membantu peneliti untuk menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini.
8. Dewiyani Bebasar selaku ibunda Muhammad Jehansyah Rizqi Fauzi yang telah membantu peneliti pada saat pengambilan data di Salatiga.
9. Kol. Inf. Yusuf Sampetoding dan Andrea Giati Ari Kusdariyanti, selaku orang tua peneliti yang selalu memberikan doa, semangat, motivasi dan dukungan, baik secara langsung maupun tidak langsung sehingga Karya Tulis Ilmiah ini dapat selesai.
10. Grilinda Vicky Nurmalita Putri selaku kakak dan Amanda Natalia Krista Sampetoding selaku adik kandung peneliti yang telah memberikan doa, semangat dan dukungan sehingga Karya Tulis Ilmiah ini dapat selesai.


11. Th. C. Leydianto, S. Ip, M.Si dan Sri Kurniawati, selaku orang tua dari kekasih peneliti yang selalu memberikan doa, dukungan, dan motivasi dalam menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini.
12. Brigita Suci Putri Primadona, selaku kekasih peneliti yang selalu memberikan doa, dukungan dan motivasi dalam menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini.
13. Muhammad Jehansyah Rizqi Fauzi, Kristoforus Ian Aviananda Garudadwiputra, Dhimas Setyanto Nugroho dan Advent Nara Nunsiano selaku sahabat bimbingan skripsi “Sicin Skripsi” yang selalu memberikan doa dan dukungan satu sama lain.
14. Advent Nara Nunsiano, Jessica Videlya N. R., Maria Grace Wilianto, Raven Chrissando Pratista M., Tifany Edfa Susanto, Mikha Octavianus, selaku sahabat “Squad” yang telah memberikan doa dan dukungan untuk menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini.
15. Kristoforus Ian Aviananda G., Dhimas Setyanto Nugroho, Dewa Dirgantara, Stefanus Wiguna, Arthuro Krilson Sabana, Advent Nara Nunsiano, Naftali Novian Kristanto, Muhammad Jehansyah Rizqi Fauzi, Riko Arundito Radian Adiputra Antonius selaku sahabat “Levioussa” yang selalu memberikan doa, dukungan dan semangat dalam menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini.
16. Rekan Sejawat Fakultas Kedokteran UKDW Angkatan 2016 “COSTAE” yang telah memberi semangat, doa dan dukungan.

17. Bobo dan Almond selaku hewan peliharaan yang menjadi penghibur peneliti dikala suka dan duka dalam menjalani skripsi hingga selesai.

18. Semua pihak, baik instansi maupun rekan kerja, sahabat, dan teman-teman yang tidak dapat peneliti sebutkan satu per satu yang telah membantu pelaksanaan dan penyelesaian Karya Tulis Ilmiah ini.

Peneliti menyadari bahwa masih terdapat kekurangan dalam pembuatan Karya Tulis Ilmiah ini, sehingga segala bentuk kritik dan saran yang membangun sangat peneliti terima untuk membuat Karya Tulis Ilmiah yang lebih baik. Semoga Karya Tulis Ilmiah ini dapat bermanfaat bagi semua pihak dalam mengembangkan ilmu pengetahuan di bidang kesehatan.

Yogyakarta, 27 Juli 2020



Datu Andra Sarvatra Damadika Sampetoding

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN	ii
SURAT PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI.....	iii
KATA PENGANTAR.....	v
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR ISTILAH	xiii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar belakang penelitian	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.....	6
1.4.1 Manfaat Teoretis	6
1.4.2 Manfaat Aplikatif.....	6
1.5 Keaslian penelitian.....	7
Tabel 1. Keaslian Penelitian.....	7
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	8
2.1 Stroke.....	8
2.1.1 Epidemiologi Stroke.....	9
2.1.2 Stroke iskemik.....	9
2.1.3 Stroke iskemik dengan diabetes melitus tipe 2.....	12
2.1.4 Respon inflamasi pada stroke iskemik dengan diabetes melitus tipe 2	13
2.1.5 Faktor yang mempengaruhi mortalitas stroke iskemik.....	17
2.2 Landasan teori.....	21
2.3 Kerangka konsep.....	23
Gambar 1. Kerangka konsep.....	23
2.4 Hipotesis.....	23
BAB 3 METODOLOGI PENELITIAN	24
3.1 Desain penelitian.....	24
Gambar 2. Rancangan penelitian <i>cross-sectional</i>	24
3.2 Tempat dan Waktu penelitian.....	25

3.3	Populasi dan sampling.....	25
3.3.1	Kriteria inklusi.....	25
3.3.2	Kriteria eksklusi.....	25
3.3.3	Teknik sampling.....	25
3.4	Variabel penelitian dan Definisi operasional.....	26
Tabel 2.	Variabel penelitian dan definisi operasional.....	26
3.5	<i>Sample size</i> (Perhitungan besar sampel).....	27
3.6	Instrumen penelitian.....	28
3.7	Pelaksanaan penelitian.....	28
3.8	Analisis data.....	28
3.9	Etika penelitian.....	29
3.10	Jadwal penelitian.....	30
Tabel 3.	Jadwal penelitian.....	30
BAB 4	HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	31
4.1	Hasil dan pembahasan.....	31
4.1.1	Analisis univariat.....	31
4.1.2	Analisis bivariat.....	40
4.1.3	Analisis multivariat.....	54
4.2	Keterbatasan penelitian.....	57
BAB 5	KESIMPULAN DAN SARAN	58
5.1	Kesimpulan.....	58
5.2	Saran.....	59
Daftar Pustaka	60
Lampiran	70

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Keaslian penelitian	7
Tabel 2. Variabel penelitian dan definisi operasional	26
Tabel 3. Jadwal penelitian	30
Tabel 4. Analisis univariat	32
Tabel 5. Analisis bivariat	41
Tabel 6. Analisis multivariat regresi logistik sederhana.....	55
Tabel 7. Analisis multivariat regresi logistik ganda	55

©UKDW

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Kerangka konsep23
Gambar 2. Rancangan penelitian *cross-sectional*24

©UKDW

DAFTAR ISTILAH

Aterosklerosis	Penyakit arteri yang ditandai oleh penyempitan pembuluh darah akibat penumpukan kolesterol, timbunan lemak.
ATP	<i>Adenosine Triphosphate</i> yang merupakan suatu molekul yang memiliki ikatan berenergi tinggi yang merupakan bentuk penyimpanan energi dalam sel.
DALY	<i>Disability Adjusted Life Year</i> yang merupakan indikator beban penyakit yang terjadi pada suatu populasi/masyarakat.
DM	<i>Diabetes melitus</i> yang merupakan penyakit yang ditandai dengan terjadinya hiperglikemia dan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein yang dihubungkan dengan kekurangan secara absolut atau relatif dari kerja dan atau sekresi insulin.
GCS	<i>Glasgow Coma Scale</i> yang merupakan alat pemeriksaan tingkat kesadaran.
GDS	Gula Darah Sewaktu.
HbA1c	Hemoglobin A1c.
Hiperglikemia	Peningkatan kadar gula darah diatas nilai normal.
Hiperinsulinemia	Kadar insulin yang tinggi dalam tubuh.
Hipoglikemia	Penurunan kadar gula darah dibawah nilai normal.
HSP60	<i>Heat Shock Protein 60</i> .
IL-6	Interleukin-6 yang merupakan salah satu kemokin yang berperan dalam peradangan, respon imun dan hematopoiesis dan memiliki efek pleiotropik atau melawan bakteri.
IL-8	Interleukin-8 yang merupakan salah satu kemokin yang diproduksi oleh sel darah dan jaringan lainnya.
INF	<i>Interferon</i> .
Iskemia	Kekurangan suplai darah ke jaringan.
Komorbid	Penyakit penyerta.
LDL	<i>Low-Density Lipoprotein</i> yang merupakan senyawa lipoprotein dengan berat jenis rendah.
Leukositosis	Meningkatkan sel darah putih.
LPS	<i>lipopolysaccharide</i> .
MAS	<i>Motor Assessment Scale</i> .

MHR	<i>Monocytes High-density Lipoprotein Ratio</i> yang merupakan jumlah perbandingan antara monosit dengan HDL.
Mortalitas	Jumlah kematian yang terjadi dalam suatu populasi
MRI	<i>Magnetic Resonance Imaging</i> yang merupakan suatu alat diagnostik mutakhir untuk memeriksa dan mendeteksi tubuh dengan menggunakan medan magnet dan gelombang frekuensi radio, tanpa operasi, penggunaan sinar X ataupun bahan radioaktif.
<i>mRS</i>	<i>Modified Rankin Scale.</i>
NIHSS	<i>National Institutes of Health Stroke Scale</i> (NIHSS) merupakan instrumen yang mengukur tingkat defisit neurologis terkait stroke akut.
PAD	<i>Peripheral Arterial Disease</i> yang merupakan penyumbatan pada arteri perifer akibat proses atherosklerosis atau proses inflamasi yang menyebabkan lumen arteri menyempit (stenosis), atau pembentukan trombus.
Prognosis	Prediksi perkembangan suatu penyakit.
RNL	Rasio Neutrofil Limfosit.
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i> yang merupakan senyawa pengoksidasi turunan oksigen yang bersifat sangat reaktif yang terdiri atas kelompok radikal bebas dan kelompok nonradikal.
SAI	<i>Stroke Associated Infection.</i>
TNF	<i>Tumor necrosis factor.</i>

HUBUNGAN LEUKOSIT, MONOSIT, NEUTROFIL, LIMFOSIT, RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT DENGAN MORTALITAS PASIEN STROKE ISKEMIK DENGAN KOMORBID DIABETES MELITUS TIPE 2 DI RSUD SALATIGA

Datu Andra Sampetoding, Lothar Matheus Manson Vanende Silalahi , Widya Christine
Manus

Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana

Korespondensi: Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana Jl. Dr.
Wahidin Sudiro Husodo No. 5-25 Yogyakarta 55224, Indonesia.

Email: kedokteran@ukdw.ac.id

ABSTRAK

Pendahuluan: Stroke iskemik adalah kerusakan saraf pusat secara akut yang disebabkan infark. Diabetes melitus (DM) menyebabkan stroke melalui mekanisme aterosklerosis dan peningkatan sitokin pro-inflamasi akan memicu peningkatan leukosit. Agregasi leukosit menyebabkan hipoperfusi jaringan dan kerusakan iskemik lebih lanjut. Monosit dapat mempercepat terjadinya peradangan. Neutrofil memiliki efek neurotoksin yang menyebabkan kematian neuron. Limfosit terlibat dalam peradangan pada fase subakut yang berhubungan dengan kerusakan otak iskemik. Rasio neutrofil limfosit (RNL) yang tinggi berhubungan dengan prognosis yang buruk. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah terdapat hubungan antara leukosit, neutrofil, monosit, limfosit, rasio neutrofil-limfosit dengan mortalitas pada pasien stroke iskemik dengan komorbid diabetes melitus tipe 2. **Metode:** Metode penelitian menggunakan metode analitik deskriptif dengan pendekatan *cross-sectional*. Data berasal dari rekam medis pasien dalam rentang waktu Oktober 2018 hingga Oktober 2019. **Hasil:** Dari 192 data rekam medis pasien stroke iskemik dengan komorbid diabetes melitus tipe 2. Data diambil saat pasien masuk rumah sakit pertama kali dan didapatkan 97 pasien perempuan (50,5%) dan 95 pasien laki-laki (49,5%) dengan usia terbanyak ≤ 64 tahun (56,8%). Leukosit tinggi 72 pasien (37,5%), monosit tinggi 5 pasien (2,6%), neutrofil tinggi 109 pasien (56,8%), limfosit tinggi 7 pasien (3,6%), RNL >5 68 pasien (35,4%). Hasil analisis bivariat didapatkan variabel yang memiliki hubungan yang signifikan adalah umur ($p: 0,006$, OR: 2,925, 95% CI: 1,408 – 6,077), leukosit ($p: 0,000$, OR: 8,810, 95% CI: 3,860 – 20,106), neutrofil ($p: 0,000$, OR: 7,072, 95% CI: 2,626–19,048), RNL ($p: 0,000$, OR: 10,088 , 95% CI: 4,397 – 23,141), riwayat hipertensi ($p: 0,049$, OR: 0,440, 95% CI: 0,208 – 0,933) dan GCS ($p: 0,000$, OR: 15,200, 95% CI: 6,053 – 38,169). Hasil analisis multivariat dengan regresi logistik didapatkan hasil bahwa variabel umur, RNL dan GCS merupakan variabel yang berhubungan signifikan terhadap mortalitas pada penelitian ini. **Simpulan:** Terdapat hubungan yang antara leukosit, neutrofil dan RNL dengan mortalitas pada pasien stroke iskemik dengan komorbid diabetes melitus tipe 2.

Kata kunci: Leukosit, monosit, neutrofil, limfosit, RNL, stroke iskemik, mortalitas, diabetes melitus tipe 2

**THE ASSOCIATION BETWEEN LEUKOCYTES, MONOCYTES,
NEUTROPHILS, LYMPHOCYTES, NEUTROPHILS LYMPHOCYTES
RATIO WITH MORTALITY IN ISCHEMIC STROKE PATIENTS WITH
TYPE 2 DIABETES MELLITUS IN SALATIGA REGIONAL HOSPITAL**

Datu Andra Sampetoding, Lothar Matheus Manson Vanende Silalahi , Widya Christine
Manus

Faculty of Medicine Duta Wacana Christian University

Correspondence: Faculty of Medicine Duta Wacana Christian University Dr.
Wahidin Sudiro Husodo 5-25 St. Yogyakarta 55224, Indonesia.

Email: kedokteran@ukdw.ac.id

ABSTRACT

Introduction: Ischemic stroke is acute central nerve damage caused by infarction. Diabetes mellitus (DM) causes stroke through the mechanism of atherosclerosis and an increase in pro-inflammatory cytokines will trigger an increase in leukocytes. Leukocyte aggregation causes tissue hypoperfusion and further ischemic damage. Monocytes can accelerate inflammation. Neutrophils have a neurotoxin effect that causes neuronal death. Lymphocytes are involved in inflammation in the subacute phase associated with ischemic brain damage. A high neutrophil lymphocyte (RNL) ratio is associated with a poor prognosis. **Objective:** This study deals with the relationship between leukocytes, neutrophils, monocytes, lymphocytes, the ratio of neutrophils to lymphocytes to mortality in ischemic stroke patients with comorbid methods of type 2 diabetes mellitus. **Methods:** research uses analytic methods using cross-sectional methods. Data were obtained from patient medical records in the period from October 2018 to October 2019. **Result:** From 192 medical records of patients with ischemic stroke with type 2 diabetes mellitus comorbid data. Data was taken when the patient was first hospitalized and found 97 female patients (50.5 %) and 95 male patients (49.5%) with the most age ≤ 64 years (56.8%). High leukocytes 72 patients (37.5%), high monocytes 5 patients (2.6%), high neutrophils 109 patients (56.8%), high lymphocytes 7 patients (3.6%), RNL > 5 68 patients (35.4%). The results of bivariate analysis found that variables that had a significant relationship were age (p: 0.006, OR: 2.925, 95% CI: 1.408 - 6.077), leukocytes (p: 0.000, OR: 8.810, 95% CI: 3.860 - 20.106), neutrophils (p: 0,000, OR: 7,072, 95% CI: 2,626–19,048), RNL (p: 0,000, OR: 10,088, 95% CI: 4,397 - 23,141), history of hypertension (p: 0.049, OR: 0.440, 95% CI: 0,208 - 0,933) and GCS (p: 0,000, OR: 15,200, 95% CI: 6,053 - 38,169). The results of multivariate analysis with logistic regression showed that the age, RNL and GCS variables were variables that were significantly related to mortality in this study. **Conclusion:** There is a relationship between leukocytes, neutrophils and RNL with mortality in ischemic stroke patients with comorbid type 2 diabetes mellitus.

Keywords: Leukocytes, monocytes, neutrophils, lymphocytes, NLR, ischemic stroke, mortality, type 2 diabetes mellitus.

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang penelitian

Stroke iskemik adalah stroke yang diakibatkan oleh kematian dari sel-sel otak yang disebabkan karena iskemia (Sacco *et al.*, 2013). Dalam WHO dikatakan bahwa stroke merupakan penyebab kematian kedua dan penyebab kecacatan ketiga di dunia (Johnson *et al.*, 2016). Menurut hasil riset yang dilakukan kementerian kesehatan dalam RISKESDAS pada tahun 2018 dikatakan bahwa penderita stroke di Indonesia berjumlah 10,7 per 1000 penduduk dan angka ini meningkat dibandingkan tahun 2013 dengan nilai 7,0 per 1000 penduduk (Kemenkes, 2018). Sementara Provinsi Jawa Tengah memiliki jumlah penderita stroke sekitar 12,3 per 1000 penduduk. Dalam Data Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Tengah pada tahun 2016 Kota Salatiga memiliki penderita stroke perdarahan sekitar 36 jiwa dan penderita stroke iskemik sekitar 300 jiwa (Kemenkes, 2016). Angka statistik terjadinya stroke semakin meningkat seiring dengan penuaan. Stroke menyerang setiap 40 detik dan membunuh penduduk Amerika setiap 3 menit 45 detik. Stroke menempati posisi kelima penyebab kematian di Amerika dan menyebabkan kematian hampir 133,000 orang per tahun. Pada tahun 2015 stroke menyebabkan kematian dengan persentase 11.8% di seluruh dunia (Benjamin *et al.*, 2018). Stroke di Indonesia semakin meningkat dan merupakan penyebab disabilitas tertinggi, sehingga stroke menjadi beban bagi negara dan dapat berdampak dalam bidang sosio ekonomi (Ghani *et al.*, 2016).

Stroke ditandai dengan defisit neurologis yang disebabkan kerusakan sistem saraf pusat secara akut yang disebabkan oleh gangguan vaskular pada daerah

kranial seperti infark serebral, perdarahan pada serebral dan perdarahan subaraknoid. Stroke diklasifikasikan menjadi dua secara garis besar, yaitu stroke perdarahan dan stroke iskemik (American Stroke Association, 2014).

Diabetes melitus tipe 2 dapat menyebabkan terjadinya stroke iskemik akibat proses aterosklerosis. Keadaan hiperglikemia pada pasien diabetes melitus menyebabkan kerusakan pada dinding pembuluh darah besar maupun kecil, sehingga menyebabkan terjadinya peningkatan agregasi platelet menyebabkan aterosklerosis. Keadaan hiperglikemia juga dapat menyebabkan meningkatnya viskositas darah lalu terjadi hipertensi dan dapat menyebabkan terjadinya stroke iskemik (Ramadany *et al.*, 2013).

Diabetes melitus adalah suatu penyakit akibat kelainan metabolisme yang ditandai dengan adanya hiperglikemia akibat dari kelainan pada sekresi insulin, fungsi insulin ataupun keduanya (Punthakee *et al.*, 2018). Dihimpun dari kementerian kesehatan pada tahun 2018 terjadi peningkatan angka penderita diabetes melitus dari tahun 2013. Prevalensi umur yang terbanyak terjadi pada umur 55-64 tahun. Penyakit diabetes melitus di Provinsi Jawa Tengah menjadi penyakit kedua terbanyak setelah hipertensi dengan persentase 19,22%. Kota Salatiga memiliki 4.126 kasus baru penderita diabetes melitus (Kemenkes, 2018). Diabetes melitus tipe 2 sangat berkaitan dengan terjadinya stroke iskemik. Kondisi peningkatan kadar glukosa dalam darah dapat meningkatkan terjadinya aterosklerosis dan kerusakan endotel pembuluh darah. Kerusakan endotel pembuluh darah tersebut mengakibatkan terjadinya penebalan pada lapisan tunika intima media arteri dan memperburuk prognosis pasien stroke iskemik (Darmawan *et al.*, 2011).

Reaksi iskemia pada jaringan otak dapat mengerahkan leukosit menuju jaringan otak. Jumlah leukosit yang berlebihan dapat mengakibatkan peningkatan produksi radikal bebas dan zat toksik yang akan memperparah keadaan defisit neurologis (Lakhan *et al.*, 2009). Pada diabetes melitus terdapat penyakit penyerta seperti pada *peripheral arterial disease* (PAD) dimana terjadi iskemia pada arteri perifer (Decroli, 2015). Keadaan tersebut dapat memperparah keadaan iskemia pada otak akibat kerusakan endotel pembuluh darah (Darmawan *et al.*, 2011). Menurut penelitian terdapat hubungan bermakna antara RNL darah tepi dengan perubahan skor NIHSS pasien stroke iskemik akut (Ummah *et al.*, 2016).

Keadaan leukositosis dapat meningkatkan risiko mortalitas pada pasien stroke iskemik melalui beberapa mekanisme salah satunya adalah ruptur traumatik mikrovaskular akibat agregasi leukosit. Pada stroke iskemik akut terjadi penurunan perfusi jaringan dan pembuluh darah akan mengalami vasokonstriksi sehingga kapiler akan menjebak leukosit dan meningkatkan kadar leukosit pada sirkulasi. Leukosit dapat membentuk area kontak dengan endotel dan tidak akan terlepas meskipun perfusi kembali normal. Leukosit pada area kontak tersebut akan membentuk agregasi antar leukosit dan akan menyebabkan oklusi mikrosirkulasi sehingga menyebabkan hipoperfusi jaringan dan kerusakan iskemik yang lebih lanjut (Gofir & Indera, 2014).

Monosit berpartisipasi dalam respons imun adaptif dan bawaan. Jumlah monosit meningkat pada pasien dengan *Stroke Associated Infection* (SAI) atau stroke parah (Urta *et al.*, 2009). Peradangan yang diakibatkan oleh stroke iskemik menyebabkan peningkatan tingkat sitokin inflamasi yang tinggi dalam plasma

disertai dengan sel-sel kekebalan tubuh seperti makrofag dan T-limfosit. Reperfusi pada iskemia menyebabkan penarikan monosit menuju lokasi infark pada otak. Sel-sel monosit yang menuju ke dalam darah memainkan peran penting dalam inflamasi baik pada onset maupun progresifitas dari lesi stroke (Ritzel *et al.*, 2015). Imunitas bawaan memainkan peran sentral dalam peradangan pada fase akut iskemia otak, meskipun respons imun oleh limfosit T (imunitas bawaan atau didapat) juga terlibat dalam peradangan pada fase subakut, yang berhubungan dengan kerusakan otak iskemik (Nakamura & Shichita, 2019).

Neutrofil pada stroke iskemik berperan sebagai *reperfusion injury*. Neutrofil merupakan sel inflamasi yang pertama muncul setelah terjadinya cedera jaringan. Neutrofil memiliki efek neurotoksin dengan melepaskan metalo protease, protease TNF- α dan *reactive oxygen species* (ROS) yang dapat merusak sawar darah otak dan menyebabkan kematian sel neuron yang dapat menyebabkan hasil neurologi yang lebih buruk (Kasitilong *et al.*, 2018).

Rasio neutrofil limfosit (RNL) yang tinggi berhubungan dengan prognosis yang buruk pada pasien stroke iskemik. Hal ini disebabkan karena neutrofil dan limfosit terlibat dalam patogenesis stroke yang diakibatkan *atherothrombotic* yang dapat menghasilkan respon inflamasi yang lebih besar (Celikbilek *et al.*, 2013).

Pada kondisi diabetes melitus dapat meningkatkan sitokin proinflamasi, dimana sitokin tersebut dapat memicu peningkatan dari seluruh sel leukosit (Farhangi *et al.*, 2013). Pasien stroke iskemik dengan diabetes melitus yang tidak terkontrol dengan baik rerata memiliki kadar leukosit, monosit, neutrofil dan limfosit yang cenderung tinggi (Santoso *et al.*, 2018). Kondisi hiperglikemia yang

berkepanjangan pada penderita diabetes melitus meningkatkan jumlah radikal bebas dalam darah yang memudahkan terjadinya inflamasi pada dinding pembuluh darah, sehingga dapat memicu peningkatan kadar marker inflamasi pada tubuh (Kustarini *et al.*, 2012).

Pada penelitian ini, peneliti mencoba meneliti tentang hubungan leukosit, neutrofil, monosit dan limfosit juga rasio neutrofil limfosit dengan mortalitas pada pasien stroke iskemik dengan komorbid diabetes melitus tipe 2.

1.2 Masalah penelitian

Apakah terdapat hubungan leukosit, neutrofil, monosit, limfosit dan rasio neutrofil-limfosit dengan peningkatan risiko mortalitas pada pasien stroke iskemik dengan komorbid diabetes melitus tipe 2 ?

1.3 Tujuan penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui apakah terdapat hubungan antara leukosit, neutrofil, monosit, limfosit, rasio neutrofil-limfosit dengan mortalitas pada pasien stroke iskemik dengan komorbid diabetes melitus tipe 2 di RSUD Salatiga.

1.3.2 Tujuan khusus

- Mengetahui hubungan kadar leukosit dengan mortalitas pasien stroke iskemik dengan komorbid diabetes melitus tipe 2 di RSUD Salatiga.
- Mengetahui hubungan neutrofil dengan mortalitas pasien stroke iskemik dengan komorbid diabetes melitus tipe 2 di RSUD Salatiga.
- Mengetahui hubungan monosit dengan mortalitas pasien stroke iskemik dengan komorbid diabetes melitus tipe 2 di RSUD Salatiga.

- Mengetahui hubungan limfosit dengan mortalitas pasien stroke iskemik dengan komorbid diabetes melitus tipe 2 di RSUD Salatiga.
- Mengetahui hubungan rasio neutrofil limfosit dengan mortalitas pasien stroke iskemik dengan komorbid diabetes melitus tipe 2 di RSUD Salatiga.

1.4 Manfaat penelitian

1.4.1 Manfaat Teoretis

- Menambah pengetahuan dalam bidang ilmu pengetahuan terutama dalam bidang ilmu penyakit saraf.
- Memberikan informasi tentang hubungan antara hubungan antara leukosit, neutrofil, monosit, limfosit, rasio neutrofil-limfosit dengan mortalitas pada pasien stroke iskemik dengan komorbid diabetes melitus tipe 2.

1.4.2 Manfaat Aplikatif

- Sebagai prediktor mortalitas stroke iskemik dengan pemeriksaan darah lengkap.

1.5 Keaslian penelitian

Tabel 1. Keaslian Penelitian

Peneliti,Tahun	Judul Penelitian	Desain Penelitian	Perbedaan
Gofir & Indera , 2014	Hitung angka leukosit sebagai salah satu prediktor prognosis functional outcome dan lama perawatan rumah sakit pada stroke iskemik akut	<i>Cross sectional.</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Lokasi • Variabel • Desain penelitian
Hamzah, 2015	<i>Leukocytes count in the ischemic and hemorrhagic stroke patient</i>	<i>Case study</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Lokasi • Variabel • Metode penelitian
Fauziah, 2015	Hubungan antara jumlah leukosit dengan prognostik stroke iskemik di RSUD DR. Moewardi Surakarta	<i>Cross sectional</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Lokasi • Desain penelitian
Ummah <i>et al</i> ., 2016	Rasio neutrofil limfosit darah tepi sebagai indikator outcome pada stroke iskemik akut	Kohort prospektif	<ul style="list-style-type: none"> • Lokasi • Desain penelitian
Wang <i>et al.</i> , 2016	<i>Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and 30-Day Mortality in Patients with Acute Intracerebral Hemorrhage</i>	Kohort prospektif	<ul style="list-style-type: none"> • Lokasi • Desain penelitian
Jaya, 2018	Hubungan Antara Jumlah Neutrofil Dan Monosit Dengan Tingkat Mortalitas Pada Penderita Stroke Iskemik	<i>Cross-sectional</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Lokasi • Desain penelitian • Variabel
Bolayir <i>et al.</i> , 2018	<i>Monocyte/high-density lipoprotein ratio predicts the mortality in ischemic stroke patients</i>	Kohort retrospektif	<ul style="list-style-type: none"> • Lokasi • Variabel penelitian
Sampetoding <i>et al.</i> , 2019	Hubungan leukosit, neutrofil, monosit, limfosit dan rasio neutrofil limfosit dengan mortalitas pasien stroke iskemik dengan komorbid diabetes melitus tipe 2	<i>Cross-sectional</i>	

BAB 5

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Dari hasil analisis dan pembahasan diatas didapatkan kesimpulan sebagai berikut :

- Terdapat hubungan yang signifikan antara leukosit dengan mortalitas pada pasien stroke iskemik dengan komorbid diabetes melitus tipe 2.
- Terdapat hubungan yang signifikan antara neutrofil dengan mortalitas pada pasien stroke iskemik dengan komorbid diabetes melitus tipe 2.
- Terdapat hubungan yang signifikan antara RNL dengan mortalitas pada pasien stroke iskemik dengan komorbid diabetes melitus tipe 2.
- Tidak terdapat hubungan yang signifikan antara monosit dengan mortalitas pada pasien stroke iskemik dengan komorbid diabetes melitus tipe 2.
- Tidak terdapat hubungan yang signifikan antara limfosit dengan mortalitas pada pasien stroke iskemik dengan komorbid diabetes melitus tipe 2.

5.2 Saran

Saran bagi peneliti selanjutnya untuk meneliti menggunakan metode kohort agar dapat menjelaskan proses dari variabel yang diteliti dan menambahkan variabel terkait dengan lama perawatan, faktor-faktor yang mempengaruhi dan pemeriksaan lab khususnya yang berhubungan dengan inflamasi seperti laju endap darah, CRP dan asam laktat yang dilihat memiliki hubungan dengan mortalitas pada pasien stroke iskemik.

©UKDW

Daftar Pustaka

- Adhim & Zaini, M. A., 2013. *Hubungan Antara Kadar Hematokrit Dengan Kejadian Stroke Iskemik di RSUD DR.Moewardi*, p. 12.
- Affandi, I. G. & Panggabean, R., 2016. Pengelolaan Tekanan Tinggi Intrakranial pada Stroke. *Cermin Dunia Kedokteran*, 43(3), pp. 180-184.
- Alexander, Nugroho, A. E. & Pinzon, R. T., 2017. Peranan Obat Golongan Statin Terhadap Luaran Status Fungsional Pasien Stroke Iskemik Berulang Di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta. *Berkala Ilmiah Kedokteran Duta Wacana*, 3(2), pp. 445-456.
- Alfian, R., Susanto, Y. & Khadizah, S., 2017. Kualitas Hidup Pasien Hipertensi Dengan Penyakit Penyerta Di Poli Jantung RSUD Ratu Zalecha Martapura. *Jurnal Pharmascience*, 4(2), pp. 210-218.
- Amalia, L., Arsanti, F. & Megawati, G., 2019. Hubungan Luaran Subjective Global Assesment (SGA) Dengan Derajat Keparahan Stroke. *Neurona*, 36(3), pp. 170-175.
- American Stroke Association, 2014. An Updated Definition of Stroke for the 21st Century A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *AHA/ASA Journals*, p. 2065.
- Ardina, R., 2018. Respon Inflamasi Pada Perokok Pasif Di Kecamatan Pahandut Kota Palangka Raya Ditinjau Dari Jumlah Leukosit Dan Jenis Leukosit. *The Journal Of Muhammadiyah Medical Laboratory Technologist*, 1(2), pp. 31-41.
- Arina, C. A., Amir, D., Siregar, Y. & Sembiring, R. J., 2018. Correlation between homocysteine and dyslipidemia in ischaemic stroke patients with and without hypertension. *IOP Conf. Ser.: Earth Environ. Sci.* 130.
- Aytac, E., Akpınar, Ç. K. & Gürkaş, E., 2017. Neutrophil to Lymphocyte Ratio: A Simple and Readily Available Independent Marker of Mortality in Acute Ischemic Stroke. *Firat Tip Dergisi*, 22(4).
- Azmi, A. B., Yanni, M. & Efrida, 2020. Profil Klinis Pasien Fibrilasi Atrium di RSUP Dr. M. Djamil Padang Periode 1 Januari – 31 Desember 2017. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 9(1), pp. 1-7.
- Badiger, S., Akkasaligar, P. T. & Narone, U., 2013. Hyperglycemia and stroke. *Internat J Stroke Res*, 1(1), pp. 1-6.
- Balta, S., Celik, T., Mikhailidis, D. P. & Ozturk, C., 2016. The Relation Between Atherosclerosis and the Neutrophil–Lymphocyte Ratio. *US National Library of Medicine National Institutes of Health*, 22(5), pp. 405-4011.
- Bao, Y. *et al.*, 2010. A role for spleen monocytes in post-ischemic brain inflammation and injury. *Journal of Neuroinflammation*, 7(92).
- Batubara, R. N. & Iqbal, K. M., 2012. Penyebab Mortalitas pada Pasien Stroke Fase Akut di RSUP. HAM. Medan Januari-Desember 2011. *e-journal Fakultas Kedokteran USU*, p. 3.
- Bolayir, A. *et al.*, 2018. Monocyte/high-density lipoprotein ratio predicts the mortality in ischemic stroke patients. *The National Center for Biotechnology Information advances science and health by providing access to biomedical and genomic information*, 52(2), pp. 150-155.

- Camacho, J. E. *et al.*, 2014. The Role of Age in Intracerebral Hemorrhage: An Intricate Relationship. *Austin J Cerebrovasc Dis & Stroke*, 1(5), p. 1022.
- Castro, P. *et al.*, 2017. Hemorrhagic transformation and cerebral edema in acute ischemic stroke: Link to cerebral autoregulation. *Journal of the Neurological Sciences*, Volume 372, pp. 256-261.
- Celikbilek, A., Ismailogullari, S. & Zararsiz, G., 2013. Neutrophil to Lymphocyte Ratio Predicts Poor Prognosis in Ischemic Cerebrovascular Disease. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 28(1).
- Chauhan, A., Moser, H. & McCullough, L. D., 2017. Sex differences in ischaemic stroke: potential cellular mechanisms. *Clinical Science*, 131(7), pp. 533-552.
- Chou, Y.-L. *et al.*, 2020. The association of ischaemic stroke in patients with heart failure without atrial flutter/fibrillation. *Heart* 2020;106:616-623., Volume 106, pp. 616-623.
- Damayanti, D., 2018. Peran Granulosit Sebagai Prediktor Defisit Neurologis Pada Pasien Stroke. *Indonesian Journal On Medical Science* , 5(2), pp. 156-159.
- Darmapadmi, L. P. K., Widarsa, K. T. & Mulyawan, K. H., 2018. Analisis Determinan Lama Rawat Inap Pasien Stroke Di Rumah Sakit Umum Daerah Klungkung Menggunakan Analisis Kesintasan. *Stroke*, 5(1), pp. 1-8.
- Darmawan, A., Tugasworo, D. & Pelayun, T. G. D., 2011. Hiperglikemia dan Aterosklerosis Arteri Karotis Interna pada Penderita Pasca Stroke Iskemik. *Media Medika Indonesiana*, 45(1).
- Decroli, E., 2015. Iskemia pada Jari Tangan Penderita Diabetes Melitus: Suatu Keadaan Peripheral Arterial Disease. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 4(2).
- Dostovic, Z. *et al.*, 2016. Brain Edema After Ischaemic Stroke. *Medical archives*, 70(5), p. 339.
- Drechsler, H., Masztalewicz, M., Safranow, K. & Nowacki, P., 2013. CD4+CD28- lymphocytes and ischaemic stroke. Part I: CD4+CD28- lymphocytes and common carotid artery intima-media thickness. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*, 43(3), pp. 201-207.
- Edward, K., AP, P. & BW, I., 2018. HUBUNGAN KADAR HbA1c DENGAN PERSENTASE MONOSIT PADA OBESITAS. *Media MUDika Muda*, 3(2).
- Edwardson, M. A., Kasner, S. E. & Dashe, J. F., 2017. Ischemic stroke prognosis in adults. *Uptodate*.
- Enggarela, A., Muhartomo, H. & Setiawati, E., 2018. Perbedaan Luaran Motorik Pada Pasien Stroke Iskemik Pada Saat Serangan Tertidur Dan Terjaga. *Diponegoro Medical Journal*, 7(1), pp. 62-73.
- Erawantini, F. & Chairina, R. R. L., 2016. Analisis Faktor Risiko Stroke Berdasarkan Telaah Berkas Rekam Medis Periode 2015 di Rs Jember Klinik. *Jurnal Kesehatan, Politeknik Negeri Jember*.
- Farhangi, M. A. *et al.*, 2013. White Blood Cell Count in Women: Relation to Inflammatory Biomarkers, Haematological Profiles, Visceral Adiposity, and Other Cardiovascular Risk Factors. *ournal of health, population, and nutrition*, 31(1), p. 58.
- Farissa, Pratiwi, I., Rifqi, S. & Maharani, N., 2012. Komplikasi pada Pasien Infark Miokard Akut ST-Elevasi (STEMI) Yang Mendapat Maupun Tidak Terapi Reperfusi. *Studi di RSUD Dr. Kariadi Semarang*.
- Fatimah, R. N., 2015. Diabetes Melitus Tipe 2. *Jurnal Majority*, 4(5).

- Fauziah & Rachmani, T., 2015. *Hubungan Antara Jumlah Leukosit Dengan Prognostik Stroke Iskemik Di RSUD DR. Moewardi Surakarta.*
- Fauziah, Y. N. & Suryanto, 2016. Perbedaan Kadar Triglisericid pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2 Terkontrol dengan Diabetes Melitus Tipe 2 Tidak Terkontrol. *Mutiara Medika: Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*, 12(3), pp. 188-194.
- Florence, Pinzon, R. T. & Pramudita, E. A., 2015. Hubungan Kadar Kolesterol HDL Saat Masuk Rumah Sakit Dengan Luaran Klinis Pasien Stroke Iskemik Di RS Bethesda Yogyakarta. *Berkala Ilmiah Kedokteran Duta Wacana*, 1(1), pp. 1-10.
- Gapar, 2015. Hubungan Peningkatan Angka Leukosit pada Pasien Stroke Hemoragik Fase Akut dengan Mortalitas di RSUD Dr. Abdul Aziz Singkawang. *Jurnal Mahasiswa PSPD FK Universitas Tanjungpura*, 3(1).
- Gentile, N. T. *et al.*, 2008. Decreased Mortality by Normalizing Blood Glucose after Acute Ischemic Stroke. *Academic emergency medicine*, 13(2), pp. 174-180.
- Ghani, L., Mihardja, L. K. & Delima, 2016. Faktor Resiko Dominan Penderita Stroke di Indonesia. *Buletin Penelitian Kesehatan*, 44(1).
- Gliem, M., Schwaninger, M. & Jander, S., 2016. Protective features of peripheral monocytes/macrophages in stroke. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1862(3), pp. 329-338.
- Gofir, A. & Indera, I., 2014. Hitung Angka Leukosit Sebagai Salah Satu Prediktor Prognosis Functional Outcome Dan Lama Perawatan Rumah Sakit Pada Stroke Iskemik Akut. *Media Peneliti dan Pengembangan kesehatan*, Volume 4.
- Haeusler, K. G., Laufs, U. & Endres, M., 2011. Chronic Heart Failure and Ischemic Stroke. *Europe PubMed Central*, 42(10), pp. 2977-2982.
- Hamzah, S. R. M., 2015. Leukocytes Count in the Ischemic and Hemorrhagic Stroke Patient. *Medical Journal Of Lampung University*, 4(1).
- Handayani, F., Bintang, A. K. & Kaelan, C., 2018. Hubungan Hipertensi, Diabetes Mellitus dan Dislipidemia Dengan Luaran Klinis Pasien Stroke Iskemik Stroke dengan Hipersomnia. 2018, 4(1), pp. 1-56.
- Hanum, P., Lubis, R. & Rasmaliah, 2017. Hubungan Karakteristik dan Dukungan keluarga Lansia Dengan Kejadian Stroke Pada Lansia Hipertensi Di Rumah Sakit Umum Pusat Haji Adam Malik Medan.. *JUMANTIK*, 3(1), pp. 72-88.
- Hartanto, A., Basuki, A. & Juli, C., 2019. Correlation of Glasgow Coma Scale Score at Hospital Admission with Stroke Hemorrhagic Patient Mortality at Hasan Sadikin Hospital. *Journal of Medicine and Health*, 2(4), pp. 938-944.
- Herawati, H., Kustiowati, E. & Retnaningsih, 2016. Hubungan Antara Kadar Resistin Plasma Dan Luaran Klinis Pasien Stroke Iskemik Akut. *Neurona*, 34(1), pp. 32-37.
- Herdianti, E., Muhartomo, H. & Kesoema, T. A., 2018. Hubungan Tekanan darah Ketika Masuk IGD Dengan Keluaran Motorik Pasien Stroke Iskemik. *Diponegoro Medical Journal*, 7(2), pp. 1604-1616.
- Huang, I., 2016. Patofisiologi dan Diagnosis Penurunan Kesadaran pada Penderita. *Medicinus: Jurnal Kedokteran Universitas Pelita Harapan*, 5(2), pp. 48-57.
- Humam, H. & Lisiswanti, R., 2015. Pengaruh tomat (*Solanum lycopersicum*) terhadap stroke. *Jurnal Majority*, 4(9), pp. 88-92.

- Hunaifi, I. & Cahyawati, T. D., 2019. Korelasi Antara Rasio Neutrofil Limfosit Dengan Volume Infark Serebri Pada Penderita Stroke Iskemik Akut. *Neurona (Majalah Kedokteran Neuro Sains Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia)*, 36(4).
- Hunaifi, I., Lestari, R., Asmara, I. G. Y. & Pintingrum, Y., 2016. Faktor-Faktor Prognostik Terjadinya Stroke Associated Infection (SAI) Pada Penderita Stroke Iskemik Akut. *Jurnal Kedokteran*, 5(2), 10-10., 5(2), pp. 10-14.
- Husna, M., Kusworini & Wulansari, D. A., 2015. Korelasi Antara Jumlah Leukosit Pada Saat Masuk Instalasi Gawat Darurat (IGD) Dengan Manifestasi Klinis Penderita Stroke Iskemik Akut. *Malang Neurology Journal*, 2(1), pp. 46-51.
- Husna, U. & Dahlar, M., 2017. Pathophysiology and Management of Cerebral Edema. *Malang Neurology Journal*, 3(2), pp. 94-107.
- Icme, F. *et al.*, 2014. Prognostic Relationship Between The Infarct Volume And Complete Blood Count In Ischaemic Cerebrovascular Disease. *Acta Medica Mediterranea*, Volume 30, pp. 529-533.
- Imawati, S., 2015. Korelasi Kadar Laju Endap Darah Dengan nilai ASPECTS Pada Pasien Stroke Iskemik. *Majalah Kedokteran Andalas*, Volume 38, pp. 27-31.
- Iroth, J. S., Ahmad, R. A. & Pinzon, R., 2016. Dampak Penerapan Clinical Pathway Terhadap Biaya Perawatan Pasien Stroke Iskemik Akut Di RS Bethesda Yogyakarta. *Berkala Ilmiah Kedokteran Duta Wacana*, 2(1), pp. 267-277.
- Jaka, O. P., 2018. Hubungan antara Jumlah Neutrofil dan Monosit dengan Tingkat Mortalitas pada Penderita Stroke Iskemik. *Electronic Theses and Dissertations Universitas Muhammadiyah Surakarta*.
- Janafrish, C. E., Ramadhan, A. M. & Rijai, L., 2015. Karakteristik dan Pengobatan Pasien Stroke Diinstalasi Rawat Inap RSUD A.W. Sjahranie Samarinda Periode 2014. *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences (Prosiding Seminar Nasional Kefarmasian)*, Volume 1.
- Jempormase, F., Bodhi, W. & Kepel, B. J., 2016. Prevalensi Hiperkolesterolemia Pada Remaja Obes Di Kabupaten Minahasa. *eBiomedik*, 4(1).
- Johnson, W., Onuma, O., Owolabi, M. & Sachdev, S., 2016. Stroke: a global response is needed. *Bulletin of the World Health Organization*, Volume 94, pp. 634-634A.
- Kabosu, R. A. S., Adu, A. A. & Hinga, I. A. T., 2019. Faktor Risiko Kejadian Diabetes Melitus Tipe Dua di RS Bhayangkara Kota Kupang. *Timorese Journal of Public Health*, 1(1), pp. 11-23.
- Kanazawa, M. *et al.*, 2017. Microglia and Monocytes/Macrophages Polarization Reveal Novel Therapeutic Mechanism against Stroke. *International Journal Of Molecular Sciences*, 18(10).
- Karunawan, N. H., Pinzon, R. T. & Saputro, S. A., 2016. Pengaruh Kondisi Hiperglikemia Saat Masuk RS terhadap Luaran Fungsional Pasien Stroke Iskemik di RS Bethesda. *Cermin Dunia Kedokteran*, 43(2), pp. 87-90.
- Kastilong, M., Subrata, I., Tangkudung, G. & Khosama, H., 2018. Neutrophyl, Lymphocyte Ratio And The Outcome Of Traumatic Brain Injury. *SINAPS : Jurnal Neurologi Manado*, Volume 1, pp. 20-28.
- Kautzky-Willer, A., Harreiter, J. & Pacini, G., 2016. Sex and gender differences in risk, pathophysiology and complications of type 2 diabetes mellitus. *Endocrine reviews*, 37(3), pp. 278-316..

- Kawabori, M. & Midori, A. Y., 2015. Inflammatory Responses in Brain Ischemia. *Current Medicinal Chemistry*, 22(10), pp. 1258-1277(20).
- Kemenkes, 2011. *Pedoman Interpretasi Data Klinik*. s.l.:Kementrian Kesehatan RI.
- Kemenkes, 2016. *Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Tengah : Profil Kesehatan Provinsi Jawa Tengah Tahun 2017*. [Online] Available at: http://www.depkes.go.id/resources/download/profil/PROFIL_KES_PROVINSI_2016/13_Jateng_2016.pdf [Diakses 7 September 2019].
- Kemenkes, 2018. *Kementerian Kesehatan Badan Penelitian Dan Pengembangan Kesehatan*. [Online] Available at: <http://www.depkes.go.id/resources/download/info-terkini/hasil-risikesdas-2018.pdf> [Accessed 7 September 2019].
- Kemenkes, R. I., 2018. *Hasil utama RISKESDAS 2018*. [Online] Available at: http://www.depkes.go.id/resources/download/info-terkini/materi_rakorpop_2018/Hasil%20Risikesdas,202018 [Accessed 23 04 2020].
- Khan, M. A. *et al.*, 2016. Hyperglycemia in Stroke Impairs Polarization of Monocytes/Macrophages to a Protective Noninflammatory Cell Type. *Journal of Neuroscience*, 36(36), pp. 9313-9325.
- Khan, S. *et al.*, 2011. Role and clinical significance of lymphocyte mitochondrial dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Translational Research*, 158(6), pp. 344-359.
- Kim, J. Y., Park, J., Chang, J. Y. & Kim, S. H., 2016. Inflammation after Ischemic Stroke: The Role of Leukocytes and Glial Cells. *Synapse Journals*, 25(5), pp. 241-251.
- Kim, M. K., Lee, J. H. & Yoo, B. G., 2017. Neutrophil to Lymphocyte Ratio Predicts Short-Term Functional Outcome in Acute Ischemic Stroke. *ARC Journal of Neuroscience*, 2(3), pp. 30-37.
- Kiswari, R., 2014. *Hematologi & Transfusi*. Jakarta: Erlangga.
- Komariah & Rahayu, S., 2020. Hubungan Usia, Jenis Kelamin dan Indeks Massa Tubuh Dengan Kadar Gula Darah Puasa Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Di Klinik Pratama Rawat Jalan Proklamasi, Depok, Jawa Barat. *Jurnal Kesehatan Kusuma Husada*, 11(1).
- Kustarini, I., Dewi, S. S. & M, I. P., 2012. Efek Ekstrak Etanol Morinda Citrifolia L (Mengkudu) Terhadap Kadar Gula Darah, Jumlah Neutrofil, dan Fibronektin Glomerulus Tikus Diabetes Mellitus. *Media Medika Indonesiana*, 46(3), pp. 178-183..
- Lakhan, S. E., Kirchgessner, A. & Hofer, M., 2009. Inflammatory Mechanism in Ischemic Stroke:Therapeutic Approaches. *Journal of Translational Medicine*, Volume 7.
- Liang, J. *et al.*, 2016. Relationship between leukocyte and neutrophil counts and early prognosis after acute ischemic stroke. *Int J Clin Exp Med*, 9(2), pp. 4308-4315.
- Lou, M. *et al.*, 2015. Relationship between neutrophil-lymphocyte ratio and insulin resistance in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients. *BMC endocrine disorders*, 15(1), p. 9.
- Luitse, M. J. A., Biessels, G. J., Rutten, G. E. H. M. & Kappelle, L. J., 2012. Diabetes, hyperglycaemia, and acute ischaemic stroke. *The Lancet Neurology*, 11(3), pp. 261-271.

- Maestrini, I. *et al.*, 2015. Higher neutrophil counts before thrombolysis for cerebral ischemia predict worse outcomes. *Neurology*, 85(16).
- Mansour, O. Y., Megahed, M. M. & Elghany, E. H. S. A., 2019. Acute ischemic stroke prognostication, comparison between Glasgow Coma Score, NIHSS Scale and Full Outline of UnResponsiveness Score in intensive care unit. *Alexandria Journal of Medicine*, 51(3), pp. 247-253.
- Maulida, M., Mayasari, D. & Rahmayani, F., 2018. Pengaruh Rasio Kolesterol Total terhadap High Density Lipoprotein (HDL) Pada Kejadian Stroke Iskemik. *Majority*, 7(2), pp. 214-218.
- Meisel, C. & Meisel, A., 2011. Suppressing Immunosuppression after Stroke. *New England Journal of Medicine*, 365(22), pp. 2134-2136.
- Mittal, S. H. & Goel, D., 2017. Mortality in ischemic stroke score: A predictive score of mortality for acute ischemic stroke. *Brain circulation*, 3(1), pp. 29-34.
- Mittal, S. H. *et al.*, 2015. Identification of mortality-related predictive factors in hospitalized patients with ischemic stroke. *Astrocytes*, 1(4), pp. 272-276.
- Mo, X.-Y., Li, T. & Hu, Z.-P., 2013. Decreased levels of cell-division cycle 42 (Cdc42) protein in peripheral lymphocytes from ischaemic stroke patients are associated with Golgi apparatus function. *Journal of International Medical Research*, 41(3), p. 642-653.
- Muhibbi & Sholihul, 2004. Jumlah leukosit sebagai indikator keluaran penyakit stroke. *Diponegoro University Institutional Repository*.
- Myrtha, R. & Hanifah, S., 2016. Gambaran CT Scan Non-Kontras pada Stroke Iskemik. *Cermin Dunia Kedokteran*, 43(3), pp. 180-184.
- Nakamura, K. & Shichita, T., 2019. Cellular and molecular mechanisms of sterile inflammation in ischaemic stroke. *The Journal Of Biochemistry*, 165(6), p. 459-464.
- Nakano, T. *et al.*, 2018. Goreisan Prevents Brain Edema after Cerebral Ischemic Stroke by Inhibiting Aquaporin 4 Upregulation in Mice. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 27(3), pp. 758-763.
- Nasari, R. P., Rambe, A. S. & Fithrie, A., 2018. Hubungan Kadar Leukosit, Monosit, dan Prokalsitonin dengan Kejadian Infeksi dan Luanan Fungsional pada Stroke Akut. *Neurona*, 35(2), pp. 137-143.
- Nayak, A. R. *et al.*, 2016. Incidence and Clinical Outcome of Patients with Hypertensive Acute Ischemic Stroke: An Update from Tertiary Care Center of Central India. *Basic and Clinical Neuroscience Journal*, 7(4), pp. 351-360..
- Nugraha, R. A., Astari, R. V. & Herardi, R., 2020. Perbandingan Profil Lipid darah pada pasien Stroke Iskemik dan Stroke Hemografik di RSUP Fatmawati tahun 2018. *Seminar Nasional Riset Kedokteran (SENSORIK) 2020*, 1(1).
- Nurlaelah, I., Mukaddas, A. & Faustine, I., 2015. Kajian Interaksi Obat Pada Pengobatan Diabetes Melitus (DM) Dengan Hipertensi DI Instalasi Rawat Jalan RSUD Undata Periode Maret-Juni Tahun 2014. *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy)*, 1(1), pp. 35-41.
- Oh, J.-Y., Allison, M. A. & Barrett-Connor, E., 2017. Different impacts of hypertension and diabetes mellitus on all-cause and cardiovascular mortality in community-dwelling older adults. *Journal of Hypertension*, 35(1), pp. 55-62.

- Oliveira, A. D. P. d., Andrade-Valença, L. P. A. d. & Valença, M. M., 2019. Factors Associated With In-Hospital Mortality in Very Elderly Patients With Ischemic Stroke: A Cohort Study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 28(10), pp. 1-6.
- Patricia, H., Kembuan, M. A. & MelkeJ.Tumboimbela, 2015. Karakteristik Penderita Stroke Iskemik Yang Di Rawat Inap DI RSUP Prof. DR. R. D. Kandou Manado Tahun 2012-2013. *Jurnal E-Clinic (ECL)*, 3(1).
- Pinzon, R., 2014. *Mengenal Stroke : pemahaman tentang tipe, faktor resiko, gejala klinik, tatalaksana dan prognosis*. Yogyakarta: BETHA GRAFIKA.
- Pinzon, R. & Asanti, L., 2013. *Awas Stroke! pengertian, gejala, tindakan, perawatan, & pencegahan*. Yogyakarta: Penerbit ANDI.
- Poluan, T. M., Lalenoh, D. C. & Kambey, B. I., 2018. Hubungan antara Waktu Tindakan Intubasi dengan Outcome Pasien Stroke di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado: Kajian terhadap Glasgow Coma Scale, Ventilator Associated Pneumonia, Length of Stay, dan Angka Kematian. *Jurnal e-Clinic*, 6(2).
- Prasetyo, Y. W., Husni, A. & Tugasworo, D., 2017. Hubungan antara jumlah neutrofil dan HS-CRP serum dengan luaran klinis penderita stroke iskemik. *Neurona*, 34(2), pp. 178-184.
- Pratiwi, L. N. & Andina, M., 2018. Perbedaan Kadar Trigliserida dan Kadar Kolesterol Total pada Penderita Stroke Iskemik Baru dengan Rekuren di Rumah Sakit Umum Haji Medan Provinsi Sumatera Utara Tahun 2015-2016. *Anatomica Medical Journal*, 1(2), pp. 58-67.
- Punthakee, Z., Goldenberg, R. & Katz, P., 2018. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome. *Canadian Journal of Diabetes*, Volume 42.
- Putri, D. P. A., Paryono, Setyaningsih, I. & RinarasAnggraeni, 2018. Hubungan Tekanan Darah Pasien Saat Masuk Rumah Sakit Terhadap Mortalitas Pasien Dengan Stroke Pendarahan. *Callosum Neurology*, 1(1), pp. 1-4.
- Putri, T. L., Ganie, R. A. & Rambe, A. S., 2017. Neutrophil-Lymphocyte Ratio and High Sensitivity C-Reactive Protein as Ischemic Stroke Outcome Predictor. *Indonesian Journal Of Clinical Phatology And Medical Laboratory*, 23(3), pp. 240-245.
- Rahayu, M., Rakhmani, A. N., Raisa, N. & Rahmah, K. A. A., 2018. Hubungan Mean Arterial Blood Pressure Dengan Keluaran Pasien Stroke Trombotik yang Dinilai Dengan Skor NIHSS. *Majalah Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya*, 5(3), pp. 160-170.
- Ramachandran, S., Pillai, R. M. & Kartha, C., 2017. Monocyte Factors in Pathogenesis of Vascular Lesions in Diabetes. In: *Mechanisms of Vascular Defects in Diabetes Mellitus*. s.l.:Springer, Cham, pp. 141-158.
- Ramadany, A. F., Pujarini, L. A. & Candrasari, A., 2013. Hubungan Diabetes Melitus dengan Kejadian Stroke Iskemik di RSUD DR.Moewardi Surakarta Tahun 2010. *Biomedika*, 5(2).
- Ren, H., XiaoLiu, Wang, L. & Gao, Y., 2017. Lymphocyte-to-Monocyte Ratio: A Novel Predictor of the Prognosis of Acute Ischemic Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 26(11), pp. 2595-2602.
- Ritzel, R. M. *et al.*, 2015. Functional differences between microglia and monocytes after ischemic stroke. *Journal of Neuroinflammation*, 12(106).

- Roditis, S. & Ianovici, N., 2011. Hemorrhagic stroke in young people. *Romanian Neurosurgery*, 17(3), pp. 294-99.
- Rosano, G. M., Vitale, C. & Seferovic, P., 2017. Heart Failure in Patients with Diabetes Mellitus. *Cardiac failure review*, 3(1), pp. 52-55.
- Roy-O'Reilly, M. A. *et al.*, 2020. Aging exacerbates neutrophil pathogenicity in ischemic stroke. *Aging*, Volume 12, pp. 1-26.
- Sacco, R. L. *et al.*, 2013. An Updated Definition of Stroke for the 21st Century A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *AHA Journals*, 44(7), p. 2064–2089.
- Santoso, S., Rachmawati, B. & Retnoningrum, D., 2018. Perbedaan Jumlah Leukosit, Neutrofil, Dan Limfosit Absolut Pada Penderita DM Tipe 2 Terkontrol Dan Tidak Terkontrol. *Diponegoro Medical Journal (Jurnal Kedokteran Diponegoro)*, 7(2), pp. 854-862,.
- Saputra, P. A., Fakhurrazy & Rosida, A., 2019. Perbandingan Antara Diabetes Melitus Terkontrol dan Diabetes Melitus Tidak Terkontrol Terhadap Outcome Pasien Stroke Iskemik. *Homeostasis*, 2(1), pp. 185-192.
- Saputri, A. I. & Maulina, M., 2018. Hubungan Profil Lipid Dengan Lama Rawatan Pasien Stroke Iskemik Di Badan Layanan Umum Daerah Rumah Sakit Umum Cut Mutia Kabupaten Aceh Utara. *AVERROUS*, 2(1), pp. 90-102.
- Sariningsih, 2011. Hubungan Jumlah Neutrofil Absolut dengan Mortalitas pad Stroke Iskemik Akut dengan Komplikasi Pneumonia. *Diponegoro University Institutional Repository*.
- Sattar, N. *et al.*, 2019. Age at Diagnosis of Type 2 Diabetes Mellitus and Associations With Cardiovascular and Mortality Risks Findings From the Swedish National Diabetes Registry. *Circulation*, 139(19).
- Shah, B. *et al.*, 2017. Predictors of In-hospital Mortality of Acute Ischemic Stroke in Adult Population. *Journal of Neurosciences in Rural Practice*, 8(4), pp. 591-594.
- Shima, S. *et al.*, 2019. Risk Factors for Acute Heart Failure and Impact on In-Hospital Mortality after Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 28(6), pp. 1629-1635.
- Silviantri, F., An, A. & Rahmayanti, S., 2018. Hubungan Skor Glasgow Coma Scale saat Masuk Rumah Sakit Dengan Mortalitas Pada Pasien Stroke Non Hemoragik di RSUD Dokter Abdul Aziz Singkawang. *Jurnal Mahasiswa PSPD FK Universitas Tanjungpura*, 4(1).
- Sitorus, F. & Ranakusuma, T. A., 2014. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid II Edisi VI*. Jakarta pusat: Interna Publishing.
- Sofyan, A. M., Sihombing, I. Y. & Hamra, Y., 2015. Hubungan Umur, Jenis Kelamin, dan Hipertensi. *Medula*, 1(1).
- Song, S.-Y. *et al.*, 2019. Clinical Significance of Baseline Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients With Ischemic Stroke or Hemorrhagic Stroke: An Updated Meta-Analysis. *Frontiers in neurology*, Volume 10.
- Susanto, V. E., Pinzon, R. T. & Widyo, K., 2017. Pengaruh infeksi saluran kemih sebagai faktor prognosis stroke iskemik akut di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta. *Jurnal Kedokteran Kesehatan: Publikasi Ilmiah Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya*, 4(2), pp. 49-55.

- Tekeste, P. A., Mekonnen, G. B., Muche, A. A. & Tigabu, B. M., 2020. Treatment Outcome of Hyperglycemic Emergency and Predictors in Ethiopia. *Research Square*, pp. 1-14.
- Tertia, C. *et al.*, 2018. Perbedaan Luaran Pasien Stroke Iskemik Akut Dengan Leukosit Normal dan Leukositosis. *Neurona*, 36(1), pp. 36-41.
- Tokgoz, S. *et al.*, 2013. Neutrophil Lymphocyte Ratio as a Predictor of Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 22(7), pp. 1169-1174.
- Totting, S., Pinzon, R. T. & Widiasmoko, B., 2017. Hubungan Diabetes Mellitus dengan Gangguan Fungsi Kognitif Post-Stroke Iskemik di Rumah Sakit Bethesda. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 6(3), pp. 647-653.
- Tumiwa, F., Pinzon, R. T. & Sugianto, 2017. Hubungan Hipertensi Dengan Gangguan Fungsi Kognitif Pada Pasien Post-Stroke Iskemik Di RS Bethesda. *Yarsi Medical Journal*, 25(3), pp. 135-144.
- Ummah, F. C., Belladonna, M. & Retnaningsih, 2016. Rasio Neutrofil Limfosit Darah Sebagai Indikator Outcome Pada Stroke Iskemik Akut. *Diponegoro Medical Journal*, 5(4), pp. 827 - 841.
- Urta, X. *et al.*, 2009. Harms and benefits of lymphocyte subpopulations in patients with acute stroke. *Neuroscience*, 158(3), pp. 1174-1183.
- Virani, S. S. *et al.*, 2020. Heart Disease and Stroke Statistics—2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 141(9).
- Wang, L. *et al.*, 2019. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts poor outcomes after acute ischemic stroke: A cohort study and systematic review. *Journal of the Neurological Sciences*, Volume 406.
- Wicaksana, I. E. P., Wati, A. P. & Muhartomo, H., 2017. Perbedaan jenis kelamin sebagai faktor risiko terhadap luaran klinis pasien stroke iskemik. *Diponegoro Medical Journal*, 6(2), pp. 655-662.
- Widyasari, N., 2017. Hubungan Karakteristik Responden Dengan Risiko Diabetes Melitus dan Dislipidemia Kelurahan Tanah Kalikedinding. *Jurnal Berkala Epidemiologi*, 5(1), pp. 130-141.
- Winta, A. E., Setiyorini, E. & Wulandari, N. A., 2018. Hubungan Kadar Gula Darah Dengan Tekanan Darah Pada Lansia Penderita Diabetes Melitus Tipe 2. *Jurnal Ners dan Kebidanan*, 5(2), pp. 163-171.
- Wulandari, T. G., 2019. Rasio Neutrofil Limfosit Sebagai Prediktor Tingkat Keparahan Stroke Iskemik. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*, 10(2), pp. 217-221.
- Xia, C., Rao, X. & Zhong, J., 2017. Role of T Lymphocytes in Type 2 Diabetes and Diabetes-Associated Inflammation. *ournal of diabetes research*.
- Xue, J. *et al.*, 2017. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Is a Prognostic Marker in Acute Ischemic Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 26(3), pp. 650-657.
- Xu, T. *et al.*, 2017. The relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and diabetic peripheral neuropathy in Type 2 diabetes mellitus. *Medicine*, 96(45).
- Yamazaki, D., Hitomi, H. & Nishiyama, A., 2018. Hypertension with diabetes mellitus complications. *Hypertension Research*, 41(3), pp. 147-156.
- Yenari, M. A., Kauppinen, T. M. & Raymond, A. S., 2010. Microglial Activation in Stroke: Therapeutic Targets. *Neurotherapeutics*, 7(2), pp. 378-391.
- Yonata, A. & Pratama, A. S. P., 2016. Hipertensi sebagai Faktor Pencetus Terjadinya Stroke. *Majority*, 5(3), pp. 17-21.

- You, S. *et al.*, 2019. Combined utility of white blood cell count and blood glucose for predicting in-hospital outcomes in acute ischemic stroke. *Journal of Neuroinflammation*, 16(37).
- Yueniwati, Y., 2015. *Deteksi Dini Stroke Iskemia dengan Pemeriksaan Ultrasonografi Vaskular dan Variasi Genetika*. Malang: UB press.
- Yunita, N. & Ramatillah, D. L., 2020. Pemantauan Terapi Obat Pada Pasien Stroke Iskemik, Hipertensi Di Ruang Perawatan Kelas 1 Rumah Sakit X Palembang Periode Februari Hingga April 2019. *Social Clinic Pharmacy Indonesia Journal* , 5(1).
- Zafari, N. *et al.*, 2017. Impact Of Hypertension versus Diabetes on Cardiovascular and All-cause Mortality in Iranian Older Adults: Results of 14 Years of Follow-up. *Scientific Report*, 7(14220), pp. 1-8.
- Zhang, J. *et al.*, 2017. Prognostic role of neutrophil–lymphocyte ratio in patients with acute ischemic stroke. *Medicine*, 96(45).
- Zhu, M. *et al.*, 2018. Peripheral Blood Leukocyte Expression of lncRNA MIAT and Its Diagnostic and Prognostic Value in Ischemic Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 27(2), pp. 326-337.

©UKDW