

**KORELASI ANTARA JUMLAH LEUKOSIT DENGAN LUARAN PASIEN PENDERITA  
STROKE TROMBOTIK DALAM 24 JAM ONSET DINILAI DENGAN NIHSS DI RSUD. DR.  
SAIFUL ANWAR MALANG**

***CORRELATION BETWEEN LEUKOCYTE COUNT WITH OUTCOME OF THROMBOTIC  
STROKEPATIENTS WITHIN 24 HOURS OF ONSET ASSESSED WITH NIHSS IN DR.  
SAIFUL ANWAR HOSPITAL MALANG***

*Masruroh Rahayu\*, Dearisa Surya Yudhantara\*, Khalifah Lummi Wewang\**

**ABSTRAK**

**Latar Belakang.** Stroke merupakan kondisi pada otak yang kehilangan perfusi oksigen secara mendadak dan menyebabkan kerusakan saraf sesuai dengan bagian otak yang terganggu. Stroke terjadi akibat plak aterosklerosis yang ruptur yang dapat menyebabkan trombosis pada distal pembuluh darah sehingga perfusi oksigen menurun dan berdampak pada iskemia jaringan. Mikroglia, astrosit dan endotel yang mengalami iskemi akan mengeluarkan sitokin inflamasi yang menyebabkan infiltrasi leukosit. Berdasarkan mekanisme tersebut, diduga bahwa leukosit memiliki peranan penting pada luaran klinis pasien.

**Tujuan.** Mengetahui korelasi jumlah leukosit dengan keluaran pasien stroke trombotik dalam 24 jam onset yang dinilai dengan NIHSS.

**Metode.** Penelitian ini menggunakan studi analitik observasional dengan menggunakan desain potong lintang. Sampel didapatkan dari rekam medik pasien di RSUD. Dr. Saful Anwar (RSSA). Jumlah leukosit adalah variabel independen dan skor NIHSS pasien stroke sebagai variabel dependen. Penilaian skor NIHSS dan pengambilan sampel darah dilakukan dalam 1 jam pertama sejak pasien masuk rumah sakit.

**Hasil.** Hasil analisis menggunakan uji korelasi pearson diperoleh nilai signifikansi 0.309 ( $p > 0.05$ ) dengan koefisien korelasi pearson didapatkan ( $r$ ) 0.192 (korelasi sangat lemah).

**Kesimpulan.** Korelasi sangat lemah antara jumlah leukosit dengan luaran pasien stroke trombotik dalam 24 jam onset dinilai dengan skor NIHSS.

Kata Kunci: Stroke Trombotik, Leukosit, National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS).

**ABSTRACT**

**Background.** A stroke is a condition in the brain that loses oxygen perfusion suddenly and causes nerve damage in accordance with the part of the brain is disturbed. Stroke occurs due to ruptured atherosclerotic plaque that can cause thrombosis in the distal blood vessels resulting in decreased oxygen perfusion and an impact on tissue ischemia. Microglia, astrocytes and endothelial ischemia will secrete inflammatory cytokines that cause leukocyte infiltration. Based on these mechanisms, it is suspected that leukocytes play an important role in the patient's clinical outcome.

**Objective.** Determine the correlation of leukocyte count with outcome of thrombotic stroke patients within 24 h of onset assessed with NIHSS.

**Method.** This study used an observational analytic study using cross sectional design. The sample was obtained from patient's medical record at RSUD. Dr. Saful Anwar (RSSA). The leukocyte count was the independent variable and the NIHSS score of stroke patients as the dependent variable. Assessment of NIHSS scores and blood sampling were performed within the first hour of admission to the hospital.

**Results.** The result of analysis using Pearson correlation test obtained value significance 0.309 ( $p > 0.05$ ) with Pearson correlation coefficient obtained ( $r$ ) 0.192 (very weak correlation).

**Conclusion.** The very weak correlation between the leukocyte count and the outcome of thrombotic stroke patients within 24 hours of onset was assessed by NIHSS score.

Keywords: Thrombotic Stroke, Leukocytes, National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS).

## PENDAHULUAN

Stroke adalah sindroma klinis yang berkembang cepat akibat gangguan otak fokal maupun global dengan gejala – gejala yang berlangsung selama 24 jam atau lebih dan dapat menyebabkan kematian tanpa ada penyebab lain yang jelas selain kelainan vascular.<sup>1</sup>

Stroke diklasifikasikan menjadi stroke iskemik dan hemoragik. Stroke iskemik disebabkan karena gangguan aliran oksigen dan nutrisi ke sel-sel otak oleh karena adanya thrombus (stroke trombotik) atau emboli. Sedangkan stroke hemoragik intraserebral dan subarakhnoid disebabkan oleh pecahnya pembuluh darah kranial.<sup>2</sup>

Pada tahun 2010 angka kejadian stroke di dunia mencapai 33 juta kasus, 16,9 juta diantaranya merupakan kasus baru. Diketahui dalam lima tahun terakhir sekitar 15,4% penderita stroke meninggal dunia dari total populasi di dunia, dan 42,9% merupakan stroke iskemik. Di Indonesia jumlah penderita stroke pada tahun 2013 sebanyak 1.236.825 kasus, dan di Jawa Timur terdapat sekitar 190.449 kasus.<sup>3</sup>

Penyebab stroke trombotik adalah adanya trombus yang disebabkan oleh pembentukan plak aterosklerosis di pembuluh darah otak. Lokasi terseringnya adalah di aorta, a. coronaria, a. carotis communis, dan a. Basilar. Plak ini kemudian akan menginvasi dan menyebar kedalam tunika media pembuluh darah, sehingga pembuluh darah akan menebal dan terjadi penyempitan lumen.<sup>4</sup>

Leukosit memproduksi enzim proteolitik salah satunya yaitu MMPs (Matrix metalloproteinase). Enzim tersebut akan mendegradasi pelindung fibrosa yang rapuh kemudian menyebabkan ruptur dan terbentuk trombus. Trombus tersebut kemudian menginduksi perlekatan platelet dan eritrosit sebagai salah satu respon dari kerusakan jaringan. Trombus akan menutupi arteri sehingga menurunkan aliran darah di serebral

dan bila ini berlangsung lama dapat mengakibatkan iskemia di jaringan sekitar lokasi trombus.<sup>5</sup>

Mikroglia, astrosit dan endotel yang mengalami iskemi akan mengeluarkan sitokin mediator inflamasi untuk menimbulkan infiltrasi leukosit. Proses tersebut dimulai dari adhesi pada pembuluh darah yang trombus, melepaskan sitokin proinflamasi, enzim proteolitik, hingga akhirnya berakumulasi pada lokasi trombus sehingga menyebabkan infark jaringan otak yang lebih luas.<sup>5</sup>

Salah satu alat ukur untuk menilai defisit neurologis stroke yaitu NIHSS (*National Institutes of Health Stroke Scale*). NIHSS digunakan untuk menilai impairment, yang terdiri dari 12 pertanyaan—tingkat kesadaran, respon terhadap pertanyaan, respon terhadap perintah, gaze palsy, pemeriksaan lapangan pandang, facial palsy, motorik, ataksia, sensori, bahasa, disartria dan inatensi.<sup>6</sup>

Studi pada ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities study), menyebutkan bahwa terdapat hubungan peningkatan jumlah leukosit dengan prognosis pasien stroke trombotik.<sup>7</sup>

Sebaliknya, pada penelitian lain menyebutkan bahwa tidak ada hubungan antara jumlah leukosit yang tinggi dengan prognosis pasien. Perburukan stroke iskemik dapat meningkat karena adanya faktor-faktor risiko lain seperti hipertensi, hiperglikemia dan dislipidemia<sup>8</sup>. Berdasarkan uraian diatas, hubungan antara jumlah leukosit dengan keluaran pasien stroke trombotik masih kontroversial, untuk itu perlu dilakukan suatu penelitian lebih lanjut untuk mengetahui hubungan peningkatan jumlah leukosit dengan luaran pasien penderita stroke trombotik dalam 24 jam onset yang dinilai dengan NIHSS.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan studi observasional analitik dengan menggunakan desain cross sectional untuk mengetahui korelasi antara

jumlah leukosit dengan keluaran pasien stroke trombotik yang dinilai dengan NIHSS. Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah pasien stroke di RSSA dengan kriteria inklusi usia pasien >18 tahun, onset sejak gejala stroke <24 jam, dan diagnosis stroke telah dilengkapi dengan CT scan kepala. Sedangkan kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah penderita dengan riwayat stroke sebelumnya, penderita dengan keganasan dan penderita dengan riwayat trauma. Data sampel berjumlah 30 pasien. Sampel diambil dari rekam medik pasien stroke yang merupakan bagian dari penelitian yang berjudul "Uji Akurasi Kombinasi Kadar Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) dan S100B serum dengan Skor Siriraj sebagai Pembeda Tipe Stroke Akut". Pengambilan data untuk rekam medik dilaksanakan selama 3 bulan dari April 2016 – hingga Juni 2016 di RSU Dr. Saiful Anwar Malang

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah peningkatan jumlah leukosit pada pasien stroke trombotik. Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah luaran pasien stroke trombotik yang dinilai dengan NIHSS. Variabel perancu dalam penelitian ini adalah usia dan jenis kelamin pasien stroke trombotik. Hasil pemeriksaan jumlah leukosit pasien stroke trombotik dan hasil penilaian defisit neurologis menggunakan NIHSS dianalisis secara statistik melalui uji korelasi pearson.

## HASIL PENELITIAN

Jumlah pasien stroke di RSSA yang telah memenuhi kriteria inklusi sebanyak 30 orang. Berdasarkan tabel 5.1 didapatkan bahwa jenis kelamin laki-laki lebih banyak menderita stroke daripada perempuan.

**Tabel 1.** Karakteristik Pasien

Karakteristik	Frekuensi (N=30)	Persentase
Jenis Kelamin		
Laki-laki	16	54%
Perempuan	14	46%
Usia		
<65	22	73.34%
≥65	8	26.66%
Status Leukosit	15	50%

Normal	15	50%
Leukositosis		
NIHSS		
Ringan (1-4)	6	20%
Berat (≥5)	24	80%

Karakteristik usia pasien dikategorikan menjadi 2 kelompok (<65 dan >65) karena sekitar tiga perempat pasien stroke berusia diatas 65 tahun, dan sisanya berusia dibawah 65 tahun.<sup>9</sup> Pada penelitian ini frekuensi pasien yang berusia dibawah 65 tahun lebih banyak daripada pasien diatas 65 tahun. Status leukosit dikelompokkan berdasarkan hasil pemeriksaan jumlah leukosit pada jam pertama sejak pasien stroke trombotik MRS, leukosit normal antara 4.000/mm<sup>3</sup>-11.000/mm<sup>3</sup> dan leukositosis ≥11.000/mm<sup>3</sup>.<sup>10</sup> Dari data penelitian ini diperoleh jumlah yang sama antara kelompok pasien leukosit normal dengan pasien leukositosis.

Berdasarkan hasil analisis korelasi pearson, diperoleh p value (sig) 0.309 (p>0.05) menunjukkan tidak ada korelasi antara leukosit dengan skor NIHSS masuk. Koefisien korelasi pearson didapatkan (r) 0.192, bermakna bahwa kedua variabel berkorelasi sangat lemah dengan arah hubungan positif (+). Dengan demikian dalam penelitian ini terdapat korelasi positif yang sangat lemah antara jumlah leukosit dengan skor NIHSS masuk tetapi secara statistik tidak signifikan berhubungan.

**Tabel 2.** Hasil Uji Chi-Square Hubungan Usia dan Jenis Kelamin dengan Derajat Skor NIHSS

Karakteristik	NIHSS		P Value
	Ringan (skor <5)	Berat (skor ≥5)	
Jenis Kelamin			0.464
Laki-Laki	4	12	
Perempuan	2	12	
Usia			0.536
<65	5	17	
≥65	1	7	

Berdasarkan hasil analisis menggunakan uji *chi-square* untuk mengetahui hubungan antara jenis kelamin dengan luaran pasien stroke trombotik berdasarkan derajat defisit neurologis skor NIHSS didapatkan nilai signifikansi 0.464 (p>0.05), menunjukkan tidak

ada hubungan yang signifikan antara jenis kelamin dan luaran pasien stroke trombotik. Pada analisis hubungan antara usia dengan derajat neurologis skor NIHSS didapatkan nilai signifikansi 0.536 ( $p > 0.05$ ), sehingga dapat dikatakan bahwa tidak ada hubungan antara usia dengan luaran pasien stroke trombotik berdasarkan derajat defisit neurologis skor NIHSS.

**Tabel 3.** Hasil Uji *Chi-square* Hubungan Kategori Leukosit dengan derajat skor NIHSS

Kategori Leukosit	NIHSS		P Value
	Ringan (skor <5)	Berat (skor ≥5)	
Normal	3	12	1.00
Leukositosis	3	12	

Hasil yang serupa didapatkan pada pasien dengan leukositosis sehingga dalam uji analisis hubungan menggunakan *chi square*, diperoleh nilai signifikansi sebesar 1.00 ( $p > 0.05$ ) sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak ada hubungan antara kategori leukosit dengan derajat defisit neurologis skor NIHSS.

## DISKUSI

### Prevalensi Pasien Stroke Trombosis

Salah satu faktor resiko terjadinya stroke yang tidak dapat dimodifikasi adalah jenis kelamin laki-laki. Hal tersebut sesuai dengan hasil analisis pada tabel 1 menunjukkan angka kejadian stroke trombotik pada laki-laki lebih banyak daripada perempuan. Salah satu penyebab diduga karena pada perempuan usia pre-menopause terdapat hormon estrogen yang memiliki fungsi proteksi terhadap endotel yang dapat menghambat proses aterosklerosis.<sup>11</sup> Insidensi Hipertensi dan Diabetes Mellitus yang tinggi pada laki-laki juga menjadi faktor risiko laki-laki lebih sering terkena stroke daripada perempuan.<sup>9</sup>

Pada karakteristik pasien berdasarkan usia diperoleh distribusi pasien stroke trombotik lebih banyak pada kelompok usia <65 tahun dibandingkan dengan >65 tahun. Hal tersebut kemungkinan disebabkan karena semakin tua

usia pasien stroke trombotik maka akan meningkatkan morbiditas dan mortalitas pasien. Menurut studi yang dilakukan oleh Lars Peter Kammergaard, 2010, pasien stroke memiliki resiko kematian 5 kali lebih besar dalam satu bulan paska onset stroke.<sup>12</sup>

Berdasarkan tabel 5.2 tidak didapatkan hubungan yang signifikan antara jenis kelamin dan usia dengan derajat defisit neurologis skor NIHSS. Nakayama *et al.* (1994) mengatakan bahwa usia berpengaruh terhadap *Activity Daily Living* (ADL) pasien stroke trombotik tetapi tidak memberikan pengaruh yang signifikan pada luaran klinis pasien. Pada penelitian tersebut diketahui usia yang semakin tua memiliki korelasi dengan perburukan ADL. Hal tersebut diduga karena menurunnya kemampuan kompensasi pada bagian tubuh yang tidak terkena dampak stroke pada usia tua.<sup>13</sup>

Penelitian oleh Forster *et al.* (2009) mengatakan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan antara jenis kelamin laki-laki dan perempuan terhadap luaran pasien stroke trombotik.<sup>14</sup> Akan tetapi jenis kelamin berpengaruh terhadap komplikasi pasien diduga oleh karena kecenderungan perbedaan etiologi stroke pada laki-laki dan perempuan. Pada laki-laki lebih banyak menderita stroke karena trombotik pembuluh darah otak dan pada perempuan oleh karena kardioemboli.

### Hubungan Leukosit Berkorelasi Lemah dengan Skor NIHSS

Berdasarkan uji hipotesis dengan korelasi Pearson, diperoleh jumlah leukosit berkorelasi sangat lemah dengan skor NIHSS. Serupa dengan penelitian yang dilakukan oleh Husna *et al.* (2015) mengatakan bahwa kelompok pasien dengan jumlah leukosit normal mempunyai skor NIHSS sama dengan pasien leukositosis.<sup>15</sup> Sehingga dapat dikatakan bahwa jumlah leukosit saat masuk rumah sakit tidak memiliki hubungan yang bermakna dengan skor NIHSS masuk. Korelasi positif antara jumlah leukosit dengan skor NIHSS menunjukkan adanya hubungan yang searah. Korelasi tersebut menunjukkan bahwa peningkatan jumlah leukosit akan diikuti oleh

peningkatan skor NIHSS masuk, tetapi leukosit tidak memiliki pengaruh langsung terhadap peningkatan skor NIHSS.

Terdapat beberapa kemungkinan yang diduga menyebabkan korelasi lemah antara jumlah leukosit dengan skor NIHSS pasien stroke trombotik. Jumlah sampel yang kurang, metode pengambilan data, volume infark, dan penyakit lain pada pasien yang menyebabkan peningkatan leukosit.

Trombus yang terbentuk mengakibatkan penutupan aliran darah yang berdampak pada penurunan perfusi oksigen hingga berakhir pada iskemia jaringan otak. Terjadinya iskemia akan menstimulasi mikroglia, astrosit, dan endotel pembuluh darah untuk mengeluarkan sitokin sebagai mediator inflamasi berupa *Interleukin-1 $\beta$*  (IL-1 $\beta$ ), IL-6, dan TNF. Ketiga sitokin tersebut kemudian akan mengaktifasi leukosit. Infiltrasi leukosit dimulai pada 6-12 jam pertama, kemudian meningkat pada 24 jam, dan mencapai puncak pada 48-72 jam.<sup>16</sup> Leukosit yang menginfiltrasi jaringan tersebut memiliki mekanisme *up-regulation* sehingga penempelan pada endotel yang cedera akan memperburuk lokasi obstruksi. Keadaan ini akan menyebabkan proses iskemia jaringan yang lebih parah dan berdampak pada perburukan luaran pasien.<sup>17</sup> Dengan demikian dapat dimengerti bahwa adanya peningkatan IL-1B, IL-6, TNF dan leukosit sebagai respon tubuh terhadap iskemia jaringan dapat memperburuk luaran klinis pasien. Namun pada penelitian ini diperoleh hasil yang tidak signifikan dan korelasi sangat lemah antara jumlah leukosit dengan luaran pasien yang dinilai dengan skor NIHSS. Hasil yang tidak signifikan pada penelitian ini diduga karena waktu pengambilan sampel darah yang tidak tepat. Sampel darah pasien stroke trombotik diambil dalam 1 jam pertama sejak pasien masuk rumah sakit. Hal tersebut tidak sesuai dengan waktu infiltrasi leukosit pada jaringan iskemi yang baru dimulai pada 6 jam pertama sejak onset stroke terjadi, sehingga tidak didapatkan peningkatan leukosit yang signifikan.<sup>18</sup>

Penelitian terkait volume infark dilakukan oleh Buck *et al.* (2007) mengatakan bahwa jumlah

leukosit perifer berhubungan dengan besarnya volume infark pada stroke iskemik akut.<sup>19</sup> Leukosit yang terinfiltrasi pada plak yang ruptur juga akan mengeluarkan enzim protease, *reactive oxygen species* (ROS), dan peroksidase lemak yang akan memicu apoptosis sel otak yang mengalami iskemi.<sup>20</sup> Namun perluasan volume infark oleh leukosit tidak terjadi pada awal onset (<6 jam) sebab leukosit secara signifikan belum mengadakan invasi ke jaringan yang iskemi. Penelitian oleh Smith *et al.* (2004) mengatakan volume infark pada awal fase onset stroke dipengaruhi oleh IL-6 sebagai sitokin pro inflamasi.<sup>21</sup> Hal ini disebabkan karena IL-6 mulai meningkat pada 1-3 jam pertama sejak onset stroke. Penelitian tersebut diperkuat oleh penelitian Andreassen *et al.* (2005) menunjukkan level IL-6 pada 4 jam sejak onset stroke secara statistik signifikan berdampak pada luaran dini (*early neurological deterioration*) pasien stroke.<sup>22</sup>

IL-6 sebagai sitokin pro inflamasi diproduksi oleh sel astrosit dan mikroglia yang teraktivasi saat otak mengalami iskemia. Selain IL-6, sitokin seperti TNF- $\alpha$  dan IL-1 juga akan berperan dalam peningkatan ROS dan *Nitric oxide* (NO) yang akan menginduksi kematian sel dan berakhir pada kerusakan jaringan.<sup>23</sup> Pada 1 jam pertama sejak onset stroke terjadi peningkatan IL-6 yang menyebabkan kerusakan jaringan otak dan pembentukan volume infark. IL-6 selanjutnya akan mengaktifasi infiltrasi leukosit dan ekspresi *Intercellular Adhesion Molecule 1* (ICAM-1) yang dimulai pada 6 jam pertama paska onset. Sehingga perluasan volume infark oleh karena leukosit baru akan terjadi setelah 6 jam. Oleh karena itu, jika ingin melihat korelasi antara jumlah leukosit dengan volume infark diperlukan pemeriksaan darah serial yang dimulai pada 6 jam pertama paska onset stroke.<sup>16</sup>

Luas jaringan yang mengalami nekrosis juga berkaitan dengan jarak antara onset dengan proses reperfusi jaringan. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Saver *et al.* (2014) yang mengatakan bahwa luas jaringan infark dan jumlah sel yang mati dipengaruhi oleh interval waktu sejak awal onset hingga

penatalaksanaan awal.<sup>24</sup> Dengan demikian, jika tidak dilakukan penatalaksanaan awal dengan cepat, maka akan terjadi kerusakan jaringan otak yang lebih luas dan irreversibel dan berdampak pada perburukan luaran pasien.

Faktor resiko yang dimiliki oleh pasien stroke trombotik juga sangat mempengaruhi keadaan leukositosis pada pasien. Dalam penelitian yang dilakukan oleh Kammergaard et al (1999) diperoleh hubungan antara leukositosis dengan faktor resiko yang ada pada pasien seperti Diabetes Melitus (DM) dan riwayat merokok.<sup>12</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Denes et al. (2010) mengemukakan bahwa terdapat faktor confounding dalam proses penilaian respon inflamasi pada onset awal pasien stroke.<sup>25</sup> Faktor tersebut berhubungan dengan penyakit sistemik yang dialami pasien seperti DM, hipertensi, aterosklerosis, dan infeksi. Rerata jumlah leukosit mencapai puncak yaitu dalam 48-72 jam, sehingga peningkatan jumlah leukosit yang signifikan sebelum 24 jam dapat mengindikasikan adanya proses infeksi sebelum onset stroke. Terjadinya infeksi dapat memperburuk luaran pasien stroke iskemik, sehingga assesment awal tentang riwayat penyakit pasien terdahulu sangat penting dilakukan.

## KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian beserta pembahasan pada bab sebelumnya, maka dapat ditarik kesimpulan yaitu tidak ada hubungan yang signifikan antara jumlah leukosit dengan luaran pasien stroke trombotik dengan derajat korelasi sangat lemah.

## DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization, 2006. STEP Stroke Surveillance. Available from [http://www.who.int/ncd\\_surveillance/en/steps\\_stroke\\_manual\\_v1.2.pdf](http://www.who.int/ncd_surveillance/en/steps_stroke_manual_v1.2.pdf) (diakses tanggal 26 September 2016)
2. Smith et al., Peak plasma interleukin-6 and other peripheral markers of

inflammation in the first week of ischaemic stroke correlate with brain infarct volume, stroke severity and long-term outcome. *BMC Neurology*, 2004, 4:2

3. Kemenkes RI. 2013. *Riset Kesehatan Dasar 2013*. Jakarta, hal 91-92
4. Sharp F.R., Jickling G.C., Stamova B., Tian Y., Zhan X. et al. Molecular markers and mechanisms of stroke: RNA studies of blood in animals and humans. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 2011, 31;1513–1531
5. Fagan, S.C., dan Hess, D.C., 2008, *Stroke dalam Dipiro, J.T., Talbert, R.L., Yee, G.C., Matzke, G., Wells, B.C., & Posey, L.M., Pharmacotherapy : A Pathophysiologic Approach*, Appleton and Lange New York.
6. Jensen MB, Lyden P. Stroke scales: An update. *Stroke Clinical Updates*. 2006, 16:1–7.
7. Lee CD, Folsom AR, Nieto FJ, Chambless LE, Shahar E, Wolfe DA. White Blood Cell Count and Incidence of Coronary Heart Disease and Ischemic Stroke and Mortality from Cardiovascular Disease in African-American and White Men and Women. *Am J Epidemiol*, 2001, 154: 758-64.
8. Iranmanesh F, Zia-Sheykholeslami N, Vakilian A, Sayadi A. Relationship between white blood cell count and mortality in patients with acute ischemic Stroke. *Zahedan J Res Medical Science (ZJRMS)*, 2014, 16(6):16-19.
9. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2014. Division for Heart Disease and Stroke Prevention. *Stroke*. Atlanta. (<https://www.cdc.gov/stroke/index.html>) (diakses tanggal 26 September 2016)
10. Asadollahi K., Hastings I.M., Beeching N.J., Gill G.V., Asadollahi P. Leukocytosis as an Alarming Sign for Mortality in Patients Hospitalized in General Wards. *Iran Journal Medical Science*, 2011, 6(1): 45–49.
11. Morovic S., Rundek T., Demarin V. et al. Gender Difference in Stroke. *Periodicum Biologorum*, 2012, 114: 3, 267–268

12. Kammersgaard L.P. Survival After Stroke. *Danish Medical Bulletin*. 2010, 57: (10)
13. Nakayama H., Jorgensen H.S., Raaschou H.O., Olsen T.S. The Influence of Age on Stroke Outcome. *Stroke*, 1994;25:808-813.
14. Forster et al., Gender Differences in Acute Ischemic Stroke Etiology, Stroke Patterns and Response to Thrombolysis. *Stroke*. 2009, 40:2428-2432
15. Husna et al., Correlation Between Leukocyte Count When Admitted In Emergency Room (Er) With Clinically Acute Ischemic Stroke Patients. *Malang Neurology Journal*. 2015. pp. 47-52.
16. Deb P., Sharma S., Hassan K.M., Pathophysiologic Mechanisms of Acute Ischemic Stroke: An Overview with Emphasis on Therapeutic Significance beyond Thrombolysis. *Pathophysiology*, 2010, 197-218.
17. Gofir, A., Manajemen Stroke. Yogyakarta: *Pustaka Cendeka Press*. 2009.
18. Parera M.N., Ma H.K., Arakawa S., Howells D.W., Markus R., Rowe C.C. et al. Inflammation Following Stroke. *Journal of Clinical Neuroscience*, 2006, 13:1–8
19. Buck B.H., Liebeskind D.S., Saver J.L., Bang Y.O., Yun S.W., Starkman S. et al. Early Neutrophilia Is Associated With Volume of Ischemic Tissue in Acute Stroke. *Stroke*. 2008, 39:355-360.
20. Jickling G.C., Liu D., Ander B.P., Starnova B., Zhan X., Sharp F.R. Targeting neutrophils in ischemic stroke: translational insights from experimental studies. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 2015, 35, 888–901.
21. Smith et al., Peak plasma interleukin-6 and other peripheral markers of inflammation in the first week of ischaemic stroke correlate with brain infarct volume, stroke severity and long-term outcome. *BMC Neurology*, 2004, 4:2
22. Waje-Andreassen U, Krakenes J, Ulvestad E, Thomassen L, Myhr K-M, Aarseth J, Vedeler CA. IL-6: an early marker for outcome in acute ischemic stroke. *Acta Neurol Scand*, 2005, 111: 360–365
23. Amantea D., Nappi G., Bernardi G., Bagetta G., Corasaniti M.T. Post-ischemic brain damage: pathophysiology and role of inflammatory mediators. *The FEBS Journal*, 2009, 13–26.
24. Saver J.L. Time Is Brain-Quantified. *Stroke*. 2006, 37:263-266
25. Denes A., Thornton P., Rothwell N.J., Allan S.M. Inflammation and Brain Injury: Acute Cerebral Ischemia, Peripheral And Central Inflammation. *Brain, Behaviour, and Immunity*, 2010, 24: 708-723