

HUBUNGAN ANEMIA DENGAN TINGKAT KEPARAHAN DAN PERJALANAN PENYAKIT STROKE ISKEMIK AKUT

ASSOCIATION BETWEEN ANEMIA AND STROKE SEVERITY AND CLINICAL COURSE OF ACUTE ISCHEMIC STROKE

Eugenia Isadora,* Budi Riyanto Wreksoatmodjo,* Tara Puspitarini Sani *

ABSTRACT

Introduction: Stroke is the second leading cause of death and the third leading cause of disability throughout the world. Anemia or reduced hemoglobin level can worsen the tissue damage caused by ischemia; including ischemic brain tissue caused by ischemic stroke.

Aim: This research aims to determine the association between anemia and stroke severity and clinical course based on the NIHSS score among acute ischemic stroke patients in Atma Jaya Hospital during 2014-2019

Methods: A cross-sectional study using secondary data from Atma Jaya Stroke Registry from 2014-2019. A total sampling method obtained 347 samples with complete pertinent data. Anemia was defined as Hb level <12 g/dL for women and <13 g/dL for men. Stroke severity was measured by NIHSS score. Association between variables was calculated with the chi-square test.

Results: The risk factor associated with the severity of stroke was hypertension ($p=0.013$). There was no significant association between anemia and stroke severity on admission ($p=0.895$) and hospital discharge ($p=0.773$). There was no significant association between anemia and the clinical course of acute ischemic stroke ($p=0.09$).

Discussion: Factors that may contribute to the various results of similar studies were differences in study design, anemia as a comorbid condition, genetic factors, sample size, and differences in measurement methods of stroke outcome or severity.

Keywords: Anemia, ischemic stroke, NIHSS, severity

ABSTRAK

Pendahuluan: Stroke merupakan penyebab utama kematian kedua dan penyebab utama kecacatan ketiga di seluruh dunia. Anemia atau kekurangan hemoglobin mengurangi kapasitas angkut oksigen dan menyebabkan perfusi tidak adekuat sehingga dapat memperberat kondisi klinis pasien stroke.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan anemia dengan tingkat keparahan dan perjalanan penyakit berdasarkan skor NIHSS pada pasien stroke iskemik akut di Atma Jaya Jakarta periode 2014-2019.

Metode: Analisis potong lintang menggunakan data sekunder dari Atma Jaya tahun 2014-2019. Sampel penelitian berjumlah 347 orang dengan cara pemilihan *total sampling*. Anemia ditetapkan jika kadar Hb <12 g/dL untuk wanita dan <13 g/dL untuk pria. Tingkat keparahan stroke diukur dengan skor NIHSS. Hubungan antar variabel diukur dengan uji Chi square.

Hasil: Faktor risiko yang ditemukan bermakna terhadap tingkat keparahan stroke adalah hipertensi ($p=0,013$). Tidak ditemukan hubungan signifikan antara anemia dengan tingkat keparahan stroke pada saat masuk RS ($p=0,895$) dan keluar RS ($p=0,773$). Tidak ditemukan hubungan signifikan antara anemia dengan perjalanan penyakit stroke iskemik akut ($p=0,09$).

Diskusi: Faktor yang dapat berkontribusi dalam perbedaan berbagai hasil penelitian serupa adalah perbedaan desain studi, anemia sebagai komorbid, faktor genetik, jumlah sampel, dan perbedaan metode pengukuran luaran atau tingkat keparahan stroke.

Kata kunci: Anemia, NIHSS, stroke iskemik, tingkat keparahan

*Fakultas Kedokteran Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya/ Rumah Sakit Atma Jaya, Jakarta, Indonesia.
Korespondensi: eugeniaisadora@gmail.com

PENDAHULUAN

Stroke merupakan penyebab utama kematian kedua dan penyebab utama kecacatan ketiga di seluruh dunia.¹ Berdasarkan data Riskesdas tahun 2018, terjadi peningkatan prevalensi stroke dari 7 per 1000 pada tahun 2013 menjadi 10,9 per 1000

pada tahun 2018.² Kehilangan suplai oksigen secara mendadak ke jaringan otak merupakan langkah utama dalam patogenesis stroke iskemik. Hal yang terlibat dalam proses oksigenasi otak adalah adanya sumbatan pada pembuluh darah otak dan kondisi kadar hemoglobin pada penderita stroke.³

Anemia berhubungan dengan kadar hemoglobin yang rendah. Kekurangan jumlah sel darah merah dan hemoglobin mengurangi kapasitas angkut oksigen dan menyebabkan perfusi tidak adekuat sehingga berakhir dengan iskemik jaringan, termasuk otak. Keadaan tersebut dapat memperberat keadaan iskemi jaringan otak yang menjadi patogenesis utama stroke iskemik.⁴ Studi yang meninjau hubungan antara anemia dan luaran stroke menunjukkan hasil bertentangan.⁵⁻⁷ Tinjauan sistematis dan meta analisis terbaru menunjukkan hubungan antara anemia dan hasil buruk setelah stroke.⁵ Anemia pada pasien stroke iskemik meningkatkan tingkat keparahan stroke saat masuk rumah sakit.⁶ Namun terdapat studi kohort yang menunjukkan tidak ada hubungan antara hemoglobin dan keluaran pasien stroke dengan skor NIHSS <10.⁷ Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memahami hubungan hemoglobin dengan keluaran pasien stroke iskemik akut.⁵

Setelah stroke, oksigenasi otak yang memadai diperlukan untuk mencegah berlanjutnya hipoksia yang dapat menyebabkan kematian jaringan otak dan memperparah luaran stroke. Tingkat keparahan stroke dapat diukur melalui skor *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) untuk menilai secara kuantitatif kondisi klinis akibat defisit neurologis pasien stroke.⁸ Penulis meneliti apakah terdapat hubungan anemia dengan perjalanan penyakit stroke berdasarkan skor NIHSS pada pasien stroke iskemik akut. Hasil studi ini diharapkan dapat memberi pemahaman yang lebih baik dalam rencana manajemen yang efektif untuk pasien stroke dengan anemia. Penelitian ini telah disetujui oleh Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya dengan Nomor 03/02/KEP-FKUAJ/2020.

TUJUAN

Mengetahui hubungan anemia dengan tingkat keparahan stroke saat masuk, saat keluar, dan perjalanan penyakit berdasarkan skor NIHSS pada pasien stroke iskemik akut Rumah Sakit Atma Jaya periode tahun 2014-2019.

METODE

Penelitian ini menggunakan desain studi observasional-analitik secara potong lintang terhadap

pasien stroke iskemik akut yang dirawat di Rumah Sakit Atma Jaya, Jakarta. Teknik pengambilan sampel adalah *non-random sampling* dengan *whole population sampling*, yaitu memperoleh seluruh data pasien stroke iskemik di Rumah Sakit Atma Jaya, Jakarta pada periode 2014-2019 yang memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi.

Kriteria inklusi untuk responden adalah pasien dewasa di atas 15 tahun dengan stroke iskemik yang terdaftar dalam *stroke registry* Rumah Sakit Atma Jaya pada periode 2014-2019. Kriteria eksklusi untuk responden adalah pasien wanita hamil, pasien yang meninggal ketika dirawat di rumah sakit, dan pasien dengan polisitemia vera (Hb >16g/dL).⁹

Dilakukan pengambilan data demografi, skor NIHSS saat masuk dan keluar rumah sakit, kadar hemoglobin (Hb), serta riwayat penyakit hipertensi, dislipidemia, dan diabetes melitus. Anemia ditentukan sesuai kriteria *World Health Organization* (WHO) yaitu pria anemia dengan Hb <13g/dL dan wanita anemia dengan Hb <12g/dL.¹⁰ Pengambilan darah pasien dilakukan saat masuk rumah sakit. Pada penelitian ini, kadar Hb diambil dari pemeriksaan darah yang paling dekat dengan onset stroke. Jika pasien melakukan cek darah berkala, maka akan diambil data Hb dari pengambilan darah pertama kali.

Tingkat keparahan stroke dikategorikan berdasarkan skor NIHSS menjadi stroke ringan (skor ≤ 5) dan stroke sedang sampai berat (skor ≥ 6).⁸ Perjalanan penyakit stroke diukur dengan skor NIHSS awal dikurangi skor NIHSS akhir (Δ NIHSS). Kategori perjalanan penyakit dibagi menjadi mengalami perburukan (Δ NIHSS ≤ 0), mengalami perbaikan (Δ NIHSS > 0), dan sama (Δ NIHSS = 0).

Analisis statistik menggunakan program *statistical package for the social sciences* (SPSS) versi 25.0. Analisis univariat dilakukan untuk melihat karakteristik variabel jenis kelamin, usia, riwayat hipertensi, dislipidemia, diabetes melitus, kadar hemoglobin, tingkat keparahan stroke saat masuk dan keluar rumah sakit, serta perjalanan penyakit. Analisis bivariat dilakukan untuk melihat hubungan anemia dengan tingkat keparahan dan perjalanan penyakit stroke iskemik akut. Uji *chi square*

dilakukan dengan nilai α adalah 0,05 dan interval kepercayaan (IK) 95%.

Penelitian ini telah disetujui oleh Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya dengan Nomor 03/02/KEP-FKUAJ/2020.

HASIL

Didapatkan 347 subjek dengan dominasi pada kelompok usia 50-59 tahun yang mayoritas laki-laki (57,3%) (Tabel 1). Jenis riwayat penyakit terbanyak adalah hipertensi (69,5%), disusul diabetes melitus (33,1%), dan dislipidemia (30%). Pada saat masuk rumah sakit, terdapat 56,8% pasien dengan stroke ringan dan 43,2% stroke sedang sampai berat. Setelah mendapat perawatan, 62,8% pasien stroke mengalami perbaikan sehingga sebagian besar pasien memiliki tingkat keparahan stroke ringan saat keluar rumah sakit (70,9%) (Tabel 1). Rata-rata kadar Hb seluruh pasien stroke iskemik adalah 13,6g/dL.

Berdasarkan uji *chi square* (Tabel 2 dan 3), pada penelitian ini tidak ditemukan hubungan signifikan antara anemia dengan tingkat keparahan stroke berdasarkan skor NIHSS pada pasien stroke iskemik akut saat masuk ($p=0,895$) maupun keluar rumah sakit ($p=0,773$). Ditemukan hubungan antara riwayat hipertensi dengan tingkat keparahan stroke iskemik saat masuk ($p=0,013$). Tidak ditemukan hubungan antara riwayat dislipidemia ($p=0,239$) dan diabetes melitus ($p=0,731$) dengan tingkat keparahan stroke iskemik saat masuk (Tabel 2). Pada penelitian ini tidak ditemukan hubungan anemia dengan perjalanan penyakit stroke berdasarkan skor NIHSS pada pasien stroke iskemik akut ($p=0,09$) (Tabel 4).

PEMBAHASAN

Terdapat 347 subjek dengan rata-rata usia 58,91 tahun dan persentase tertinggi pada kelompok usia 60-69 tahun. Jumlah pasien laki-laki sebanyak 57,3% dan perempuan sebanyak 42,7% (Tabel 1) sehingga disimpulkan kejadian stroke iskemik lebih tinggi pada laki-laki. Serupa dengan penelitian Wijayanti yang sebagian besar subjeknya berusia 61-70 tahun dan didapatkan proporsi pasien laki-laki lebih tinggi (54,4%).¹¹ Laki-laki lebih cenderung untuk terkena stroke dibanding wanita dengan perbandingan 1,9:1 pada usia dewasa muda.¹²

Tabel 1. Karakteristik Pasien (n=347)

Karakteristik Individu Pasien	Jumlah n (%)
Jenis Kelamin	
• Laki-laki	199 (57,3)
• Perempuan	148 (42,7)
Usia	
• 20-29 tahun	1 (3)
• 30-39 tahun	8 (2,3)
• 40-49 tahun	64 (18,4)
• 50-59 tahun	115 (33,1)
• 60-69 tahun	102 (29,4)
• 70-79 tahun	47 (13,5)
• 80-89 tahun	10 (2,9)
Riwayat Hipertensi	
• Ya	241 (69,5)
• Tidak	106 (30,5)
Riwayat Dislipidemia	
• Ya	104 (30)
• Tidak	243 (70)
Riwayat Diabetes Melitus	
• Ya	115 (33,1)
• Tidak	232 (66,9)
Anemia	
• Ya	73 (21)
• Tidak	247 (79)
Tingkat Keparahan Stroke Saat Masuk Rumah Sakit	
• Stroke ringan	197 (56,8)
• Stroke sedang - berat	150 (43,2)
Tingkat Keparahan Stroke Saat Keluar Rumah Sakit	
• Stroke ringan	246 (70,9)
• Stroke sedang - berat	101 (29,1)
Perjalanan Penyakit	
• Mengalami perburukan	17 (4,9)
• Mengalami perbaikan	218 (62,8)
• Sama	112 (32,3)
Kadar Hemoglobin (gr/dL), Rerata ± SD	
	13,61±1,76

SD: standar deviasi.

Faktor risiko yang terbanyak menyertai stroke iskemik adalah hipertensi (69,5%), disusul dengan diabetes melitus (33,1%), kemudian dislipidemia (30%) (Tabel 1). Dari ketiga faktor risiko tersebut,

Tabel 2. Hubungan Beberapa Variabel dengan Tingkat Keparahan Stroke Iskemik Akut Saat Masuk Rumah Sakit

Variabel	Tingkat Keparahan Stroke Iskemik Akut		Total	p
	Ringan n (%)	Sedang-berat n (%)		
Anemia	42 (57,5)	31 (42,5)	73	0,895
Hipertensi	126 (52,3)	115 (47,7)	241	0,013
Dislipidemia	54 (51,9)	50 (48,1)	104	0,239
Diabetes mellitus	67 (58,3)	48 (41,7)	115	0,731

Tabel 3. Hubungan Anemia dengan Tingkat Keparahan Stroke Iskemik Akut Saat Keluar Rumah Sakit

Anemia	Tingkat Keparahan Stroke iskemik Akut		p
	Ringan n (%)	Sedang-berat n (%)	
Ya	53 (72,6)	20 (27,4)	0,773
Tidak	193 (70,4)	81 (29,6)	

Tabel 4. Hubungan Anemia dengan Perjalanan Penyakit Stroke Iskemik Akut

Anemia	Perjalanan Penyakit			Total n (%)	p*
	Perburukan n (%)	Perbaikan n (%)	Sama n (%)		
Ya	0 (0)	49 (67,1)	24 (32,9)	73 (100)	0,09
Tidak	17 (6,2)	169 (61,7)	88 (32,1)	247 (100)	

hanya hipertensi yang ditemukan memiliki hubungan signifikan terhadap tingkat keparahan stroke ($p=0,013$) (Tabel 2). Serupa dengan studi oleh Handayani, dkk. yang menemukan bahwa dari pasien stroke iskemik, sebanyak 56,9% di antaranya hipertensi, 30,6% diabetes melitus, dan 31,9% dislipidemia.¹³ Hipertensi merupakan faktor risiko stroke yang paling umum. Perubahan yang terjadi seperti renovasi vaskuler, peradangan, stres oksidatif, dan disfungsi barorefleks berkontribusi dalam patogenesis stroke yang disebabkan oleh hipertensi.¹⁴

Terdapat 21% sampel penelitian yang tergolong anemia (Tabel 1). Menurut beberapa penelitian terdahulu, prevalensi anemia ditemukan umumnya kurang dari 50% dalam populasi pasien stroke iskemik.^{3,5-7} Prevalensi anemia pada populasi umum di Indonesia adalah 21,7%.¹⁵ Dengan demikian tidak ditemukan perbedaan antara prevalensi anemia pada populasi pasien stroke iskemik dibandingkan dengan pada populasi umum di Indonesia.

Setelah mendapat perawatan di rumah sakit, terdapat 24 pasien anemia dengan tingkat keparahan yang sama seperti saat masuk, 49 pasien anemia mengalami perbaikan, dan tidak ada yang mengalami

perburukan (Tabel 6). Serupa dengan studi oleh Darmawan yang menemukan perbedaan tingkat keparahan stroke ketika masuk dan keluar rumah sakit. Setelah dilakukan perawatan multidisipin, terjadi peningkatan nilai NIHSS yang menunjukkan perbaikan kondisi pasien.¹⁶

Berdasarkan data yang diperoleh dapat disimpulkan bahwa pada penelitian ini tidak terdapat hubungan antara anemia dengan tingkat keparahan stroke iskemik saat masuk ($p=0,895$), saat keluar ($p=0,773$), dan perjalanan penyakit stroke iskemik akut ($p=0,09$). Salah satu faktor yang mungkin memengaruhi hasil adalah karena penelitian ini mengeksklusi pasien yang meninggal dan tidak menjangkir pasien stroke yang sudah meninggal sebelum sampai ke rumah sakit.

Kehilangan pasokan oksigen ke jaringan otak membuat inti infark tidak dapat kembali normal. Daerah penumbra dan daerah oligemik di sekitar inti infark masih bisa diselamatkan dengan meningkatkan pasokan oksigen. Nasib jaringan tergantung dengan waktu reperfusi dan perfusi kolateral. Oleh karena itu tampaknya logis bahwa kapasitas pembawa oksigen yang optimal dalam darah, yaitu Hb, menentukan

nasib penumbra. Namun sejauh ini, tingkat Hb optimal untuk pasien stroke iskemik akut belum ditetapkan dan rekomendasi dari pedoman juga masih sangat minimal.⁴ Beberapa studi menunjukkan bahwa Hb yang rendah adalah prediktor *luaran* yang buruk, tetapi studi lain tidak.^{5-7,16-19}

Studi oleh Naess, dkk. menunjukkan bahwa terdapat hubungan “berbentuk U” antara anemia saat masuk dengan *luaran* yang buruk pada pasien stroke. Saat kadar hemoglobin ekstrem rendah akan terjadi hipoksia di daerah yang paling rentan karena kapasitas pengangkutan oksigen yang sangat minimal. Sedangkan kadar hemoglobin yang ekstrem tinggi menyebabkan darah menjadi kental sehingga memperlambat aliran darah ke otak.¹⁷ Penelitian kami hendak berfokus menilai anemia sebagai faktor risiko tingkat keparahan stroke. Oleh karena itu, responden dengan kadar Hb ekstrem tinggi (Hb >16,5g/dL) yang juga terbukti memperparah *luaran* stroke kami eksklusikan.

Nilai batas Hb <9g/dL telah dihubungkan dengan gangguan oksigenasi dalam penumbra iskemik dan telah dipertimbangkan sebagai nilai batas untuk memberikan transfusi kepada pasien stroke dengan kondisi vaskuler lain yang menyertai.¹⁸ Pada penelitian ini didapatkan rata-rata kadar hemoglobin pasien anemia adalah 11g/dL (Tabel 2). Terdapat sedikit sekali pasien dengan kadar hemoglobin yang ekstrem rendah (Hb <9g/dL). Hal ini mungkin menjadi salah satu faktor yang berpengaruh terhadap hasil penelitian karena anemia yang tidak ekstrem rendah masih memiliki kapasitas pembawa oksigen yang cukup untuk menyelamatkan daerah sekitar inti infark.

Beberapa faktor dapat berkontribusi dalam perbedaan berbagai temuan penelitian terkait pengaruh anemia dengan tingkat keparahan stroke. Pertama, terdapat perbedaan desain studi dan kovariat yang digunakan dalam model analisis multivariabel. Kedua, anemia dapat berperan sebagai dampak dari penyakit primer yang dapat memengaruhi stroke secara independen (anemia sebagai komorbid). Misalnya terdapat defisiensi imun, keganasan, maupun malnutrisi yang dapat memengaruhi level

Hb, *luaran* stroke, atau keduanya.

Sharma dkk. meneliti dampak konsentrasi Hb terhadap *luaran* secara kohort selama tiga bulan setelah stroke iskemik dengan menggunakan *comprehensive Charlson Comorbidity Index* untuk mengontrol faktor komorbiditas. Dalam sampel yang cukup banyak, prevalensi anemia pada penelitiannya adalah 31%. Hasilnya tidak ada hubungan parameter Hb dengan *luaran* pada subkelompok pasien dengan NIHSS <10.⁷ Sedangkan studi potong lintang oleh Khan, dkk. pada tahun 2018 menunjukkan bahwa anemia berhubungan dengan tingkat keparahan stroke.⁶ Kemudian pada tahun 2019, studi kohort retrospektif oleh Shapouran dkk. menunjukkan tidak ada dampak yang signifikan secara statistik dari hubungan anemia dengan mortalitas, skor NIHSS, dan kecacatan pada pasien stroke iskemik.¹⁹

Faktor lain yang berkontribusi dalam perbedaan berbagai temuan penelitian terkait pengaruh anemia dengan tingkat keparahan stroke adalah heterogenitas biologis intrinsik pada populasi pasien stroke iskemik. Risiko dan keluaran pasien stroke iskemik ditentukan juga oleh faktor genetik yang mendasari setiap karakteristik spesifik pasien.²⁰

Hampir seluruh studi serupa yang menemukan hubungan signifikan menggunakan mortalitas sebagai *luaran* untuk menentukan tingkat keparahan stroke dan memiliki jumlah sampel ribuan. Sedangkan studi yang tidak menemukan hubungan signifikan memiliki jumlah sampel hanya ratusan sehingga kurang representatif terhadap populasi pasien anemia dengan berbagai kadar hemoglobin. Sebagian besar studi yang telah dibahas sebelumnya hanya meninjau Hb saat masuk. Namun pemantauan perubahan kadar Hb selama perawatan di RS mungkin lebih signifikan untuk menilai *luaran* pasien stroke iskemik akut. Hemoglobin yang adekuat tampaknya mencegah kerusakan jaringan otak lebih lanjut pada area penumbra, tetapi kadar Hb optimal untuk pasien dengan stroke akut belum ditetapkan. Oleh karena itu, anemia sebaiknya ditemukan sedini mungkin pada pasien stroke akut saat masuk dan evaluasi penyebab harus segera dilakukan. Penting untuk merawat pasien dengan anemia sedini mungkin

untuk mengurangi komplikasi dan komorbiditas. Beberapa hal yang dapat disarankan dalam intervensi pasien stroke iskemik akut dengan anemia adalah menghindari kelebihan cairan, mencegah dan mengobati infeksi sedini mungkin, serta memantau fungsi ginjal.

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan. Pertama, studi ini tidak dapat menggambarkan progresi penyakit secara maksimal dalam jangka waktu tertentu dan tidak dapat menarik hubungan kausal antar variabel yang diteliti. Kedua, penelitian ini tidak memiliki informasi tentang durasi anemia dan tidak mendata penyebab anemia. Ketiga, penelitian ini kurang maksimal untuk menjawab pertanyaan apakah anemia menyebabkan luaran yang buruk pada pasien stroke akut atau anemia hanya sebagai penanda kondisi kesehatan umum yang buruk pada pasien. Hal ini bisa ditangani dengan studi prospektif yang dirancang dengan baik.

Penelitian lanjutan mengenai topik terkait dapat menggunakan desain penelitian seperti kohort dan analisis multivariat karena klinis stroke dapat berubah seiring waktu dan penyebab stroke adalah multifaktorial. Faktor risiko stroke, penyakit komorbid, dan durasi waktu dari onset stroke sampai dibawa ke rumah sakit sebaiknya dikontrol karena dapat berpotensi menjadi variabel perancu. Diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai Hb optimal untuk pasien stroke dengan anemia. Penting juga untuk meneliti modalitas pengobatan anemia pada pasien stroke iskemik akut.

KESIMPULAN

Tidak ditemukan hubungan anemia dengan tingkat keparahan saat masuk dan keluar rumah sakit serta perjalanan penyakit berdasarkan skor NIHSS pada pasien stroke iskemik akut di Rumah Sakit Atma Jaya Jakarta Periode 2014-2019.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Cause-specific mortality; 2000-2016.
2. Riset Kesehatan Dasar. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan; 2018.
3. Barlas RS, McCall SJ, Bettencourt-Silva JH, Clark AB, Bowles KM, Metcalf AK, dkk. Impact of anaemia on acute stroke outcomes depends on the type of anaemia: Evidence from a UK stroke register. *Journal of the Neurological Sciences*. 2017 Dec 15;383:26-30.
4. Kaiifa G, Savopoulos C, Kanellos I, Mylonas KS, Tsikalakis G, Tegos T, dkk. Anemia and stroke: Where do we stand?. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2017 Jun;135(6):596-602.
5. Barlas RS, Honney K, Loke YK, McCall SJ, Bettencourt-Silva JH, Clark AB, dkk. Impact of hemoglobin levels and anemia on mortality in acute stroke: analysis of UK regional registry data, systematic review, and meta-analysis. *Journal of the American Heart Association*. 2016 Aug 17;5(8):e003019.
6. Khan MF, Shamael I, Zaman Q, Mahmood A, Siddiqui M. Association of Anemia with Stroke Severity in Acute Ischemic Stroke Patients. *Cureus*. 2018 Jun;10(6).
7. Sharma K, Johnson DJ, Johnson B, Frank SM, Stevens RD. Hemoglobin concentration does not impact 3-month outcome following acute ischemic stroke. *BMC neurology*. 2018 Dec;18(1):1-5.
8. National Institutes of Health Stroke Scale | RehabMeasures Database [Internet]. Available from: <https://www.sralab.org/rehabilitation-measures/national-institutes-health-stroke-scale>
9. Nathany S, Laxminarayana SL, Tewari S, Belurkar S, Khanna R, Manohar C. Impact of World Health Organization (WHO) Revised Criteria-2016 on the Diagnosis of Polycythemia Vera. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*. 2019 Oct 9:1-7.
10. Alli N, Vaughan J, Patel M. Anaemia: Approach to diagnosis. *SAMJ: South African Medical Journal*. 2017 Jan;107(1):23-7.
11. Wijayanti, T., Tursina, A. and Sakinah, R., 2019. Karakteristik Fungsi Kognisi Berdasarkan Mini Mental State Examination Pada Pasien Stroke Iskemik Di RSAU Dr. M. Salamun Bandung Periode Maret-Juni 2016.
12. Ekayanti MS, Bachtiar MF, Kembuan MA, Runtuwene T, Tumboimbela MJ. Nilai Hematokrit Pada Stroke Akut Di Bagian Neurologi Rsup Prof. Dr. Rd Kandou, Manado Periode Mei 2013-Mei 2015: *Jurnal Sinaps*. 2018 Mar 14;1(1):9-20.
13. Handayani F, Bintang AK, Kaelan C. Hubungan Hipertensi, Diabetes Mellitus Dan Dislipidemia Dengan Luar Klinik Pasien Iskemik Stroke Dengan Hipersomnia. *Healthy Tadulako Journal (Jurnal Kesehatan Tadulako)*;4(1):1-6.
14. Yonata A, Pratama AS. Hipertensi sebagai faktor pencetus terjadinya stroke. *Jurnal Majority*. 2016 Sep 1;5(3):17-21.

15. Kesga.kemkes.go.id. 2020. [online] Available at: <<http://kesga.kemkes.go.id/images/pedoman/Data%20Riskasdas%202013.pdf>>
16. SOFIYANTI DARMAWAN SD. Perbedaan tingkat keparahan pasien stroke berdasarkan nihss (National institute of health stroke scale) setelah diberikan perawatan di ruang stroke RSSN Bukittinggi tahun 2016 (Doctoral dissertation, STIKes PERINTIS PADANG).
17. Naess H, Logallo N, Waje-Andreassen U, Thomassen L, Kvistad CE. U-shaped relationship between hemoglobin level and severity of ischemic stroke. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2019 Jul;140(1):56-61.
18. Badenes R, Oddo M, Suarez JI, Antonelli M, Lipman J, Citerio G, dkk. Hemoglobin concentrations and RBC transfusion thresholds in patients with acute brain injury: an international survey. *Critical care*. 2017 Dec 1;21(1):159.
19. Shapouran S, Nisar T. Impact of Anemia on Stroke Morbidity and Mortality (P3. 3-029).
20. Rostanski SK, Marshall RS. Precision medicine for ischemic stroke. *JAMA neurology*. 2016 Jul 1;73(7):773-4.