

Artikel Penelitian

Analisis Kejadian *Stress Ulcer* pada Pasien Stroke Sebagai Prediktor Angka Mortalitas di RSUD Prambanan

Analysis of Stress Ulcers Incident in Stroke Patients as Predictor of Mortality Rates at Prambanan Regional Hospital

Astuti Tjondronegoro¹, Aji Muthiah Nur Azizah², Vemmy Octaviana Claudia²

¹Departemen Neurologi, RSUD Prambanan, Kabupaten Sleman, Daerah Istimewa Yogyakarta

²Dokter Internship, RSUD Prambanan, Kabupaten Sleman, Daerah Istimewa Yogyakarta

Korespondensi ditujukan kepada Astuti Tjondronegoro; tjondronegoroastuti@gmail.com

Editor Akademik: Dr. dr. Gea Pandhita, Sp.S, M.Kes.

Hak Cipta © 2023 Astuti Tjondronegoro dkk. Ini adalah artikel akses terbuka yang didistribusikan di bawah Creative Commons Attribution License, yang mengizinkan penggunaan, distribusi, dan reproduksi tanpa batas dalam media apa pun, asalkan karya aslinya dikutip dengan benar.

ABSTRACT

Introduction: Stroke is a life-threatening disease with high incidence and mortality rates, causing significant disability. WHO predicts that deaths due to stroke will increase to 8 million in 2030. Stroke can also cause damage to peripheral organs, one of which is stress ulcers. These complications can affect treatment and prognosis and are associated with increased mortality.

Aim: This study aims to determine the relationship between the incidence of stress ulcers and mortality rates in stroke patients.

Methods: This research used a retrospective observational approach. Data was obtained through medical records of patients diagnosed with stroke at Prambanan Hospital Inpatient Installation from January 2022 to December 2022. Characteristics assessment of stroke patients used univariate analysis, while stress ulcer incidence with patient mortality rates used bivariate analysis (Pearson Chi-Square and coefficient contingency).

Results: In this study, male patients (50.7%) and those over 60 (67.9%) had the highest stroke rates. The incidence of stress ulcers in stroke patients was 22 people (15.7%), and 32 stroke patients were declared dead (22.9%). Bivariate analysis showed that stress ulcers in stroke patients were a strong risk factor for mortality (OR=12.731, 95% CI=4.528-35.799, $p < 0.001$).

Discussion: Risk factors for stroke are age, gender, history of disease (hypertension, cardiovascular, dyslipidemia, diabetes mellitus), and smoking. Hemorrhagic strokes have more potential to cause stress ulcers than ischemic strokes. Stress ulcers resulting from chronic stress response from HPA-axis dysregulation strongly predict mortality rates for stroke patients in the Prambanan Hospital Inpatient Installation.

Keywords: Mortality, stress ulcer, stroke

ABSTRAK

Pendahuluan: Stroke merupakan penyakit dengan angka kejadian, kematian dan kecacatan yang tinggi. World Health Organization (WHO) memprediksi bahwa kematian akibat stroke akan meningkat menjadi 8 juta di tahun 2030. Stroke juga dapat menyebabkan kerusakan organ-organ perifer, salah satunya adalah *stress ulcer*. Komplikasi tersebut dapat mempengaruhi pengobatan dan prognosis, serta berhubungan dengan peningkatan angka kematian.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan kejadian *stress ulcer* dengan angka mortalitas pada pasien stroke.

Metode: Penelitian dengan pendekatan studi retrospektif observasional. Data diperoleh melalui rekam medis pasien yang terdiagnosis stroke di Instalasi Rawat Inap RSUD Prambanan dalam periode bulan Januari 2022 - Desember 2022. Penilaian karakteristik pasien stroke menggunakan analisis univariat dan analisis kejadian *stress ulcer* dengan angka mortalitas pasien menggunakan analisis bivariat (Pearson Chi-Square dan koefisien kontingensi).

Hasil: Karakteristik pasien pada penelitian ini menunjukkan bahwa kelompok tertinggi yang mengalami stroke adalah pasien laki-laki (50,7%) dan pasien berusia di atas 60 tahun (67,9%). Angka kejadian *stress ulcer* pada pasien stroke sebanyak 22 orang (15,7%), dan pasien stroke dinyatakan meninggal sebanyak 32 orang (22,9%). Analisis bivariat menunjukkan bahwa *stress ulcer* pada pasien stroke merupakan faktor risiko kematian yang kuat (OR=12,731; 95% CI=4,528-35,799; $p < 0,001$).

Diskusi: Faktor risiko terjadinya stroke dipengaruhi oleh usia, jenis kelamin, riwayat penyakit (hipertensi, kardiovaskular, dislipidemia, diabetes mellitus), dan merokok. Stroke hemoragik lebih berpotensi menimbulkan *stress ulcer* dibandingkan stroke iskemik. *Stress ulcer* yang muncul akibat respon stres kronis dari disregulasi HPA-axis menjadi prediktor kuat angka mortalitas pasien stroke di Instalasi Rawat Inap RSUD Prambanan.

Kata Kunci: Mortalitas, stress ulcer, stroke

1. Pendahuluan

Stroke merupakan penyakit dengan angka kejadian, kematian dan kecacatan yang tinggi. Stroke sering kali disebabkan oleh emboli kecil di dinding bagian dalam pembuluh darah yang menyuplai otak, yang dapat menyebabkan emboli arteri, dan juga dapat disebabkan oleh perdarahan serebrovaskular atau trombotik.^[1] Di seluruh dunia, pada tahun 2016 terdapat 67,6 juta orang menderita stroke iskemik dan 15,3 juta orang menderita stroke hemoragik.^[2] *World Health Organization* (WHO) memprediksi bahwa kematian akibat stroke akan meningkat seiring dengan kematian akibat penyakit jantung dan kanker kurang lebih 6 juta pada tahun 2010 menjadi 8 juta di tahun 2030.^[3] Berdasarkan data Risesdas Kemenkes Indonesia pada tahun 2013 menunjukkan prevalensi stroke 12,1 per 1.000 penduduk. Prevalensi penyakit stroke pada 2018 meningkat sebesar 7% dibandingkan pada tahun 2013. Sedangkan, pada tahun 2020 diperkirakan 7,6 juta orang akan meninggal karena stroke.^[4] Stroke juga dapat menyebabkan kerusakan organ perifer. Sebagian besar pasien stroke memiliki tingkat kerusakan yang berbeda-beda pada organ tubuh, seperti paru-paru, jantung, ginjal, limpa, saluran pencernaan, dan lain-lain. Pada fase akut stroke terjadi peradangan parah di otak dan diikuti terjadinya immunosupresi yang kuat, sehingga sangat meningkatkan risiko infeksi organ perifer dan memperburuk kerusakan organ. Salah satu komplikasi non neurologis pada organ perifer yang sering terjadi adalah *stress ulcer*.^[5] Penelitian sebelumnya menunjukkan adanya komplikasi *stress ulcer* pada pasien stroke meningkatkan angka mortalitas mencapai 3 tahun.^[6] Beberapa literatur juga menunjukkan pasien stroke dengan *stress ulcer* meningkatkan lama rawat inap dan dampak jangka panjang terhadap mortalitas, hingga meningkatkan risiko disabilitas pasien 1 tahun setelah stroke.^[7,8]

Karena timbulnya gejala sisa fisik dan/atau mental yang terjadi pada stroke, pasien dapat menunjukkan serangkaian komplikasi, termasuk *stress ulcer*, yang menyebabkan sulitnya pemulihan, peningkatan waktu rawat inap, dan ketidakmampuan fungsional setelah dirawat di rumah sakit.^[9] Adanya komplikasi berupa *stress ulcer* yang menyebabkan peningkatan morbiditas dan mortalitas, serta penurunan kualitas hidup di masa mendatang pada pasien stroke menjadi perhatian penting saat perawatan dan evaluasi secara berkala. Penelitian ini diperlukan guna meningkatkan kewaspadaan klinisi terhadap kejadian *stress ulcer* dalam pengelolaan pasien stroke dan meminimalkan perburukan prognosis pasien.

2. Tujuan

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui seberapa besar hubungan kejadian *stress ulcer* dengan angka mortalitas pada pasien stroke di Instalasi Rawat Inap RSUD Prambanan.

3. Metode

Desain penelitian ini menggunakan studi retrospektif observasional. Data diperoleh melalui data sekunder berupa rekam medis, yaitu jenis kelamin, usia, data lama rawat pasien, dan riwayat penyakit pasien. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah, i) pasien terdiagnosis stroke hemoragik atau stroke iskemik berdasarkan hasil CT Scan, ii) pasien terdiagnosis *stress ulcer*, iii) pasien yang dirawat di Instalasi Rawat Inap RSUD Prambanan dalam periode bulan Januari 2022 hingga Desember 2022. Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah; i) data rekam medis pasien yang tidak lengkap, ii) pasien memiliki riwayat ulkus peptikum atau *stress ulcer* sebelumnya, iii) pasien dirujuk ke fasilitas kesehatan lanjutan.

Data yang didapat akan diolah pada SPSS versi 23 for Windows. Analisis univariat dilakukan untuk melihat frekuensi dan persentase seluruh variabel. Analisis bivariat menggunakan

metode analisis *Pearson Chi-Square* dan koefisien kontingensi untuk melihat ada tidaknya hubungan *stress ulcer* dengan mortalitas pasien. Penelitian sudah mendapatkan kelayakan etik dari Komisi Etik Penelitian RSUD Prambanan dengan surat Nomor: 070/114.

4. Hasil

Seratus empat puluh pasien yang memenuhi kriteria penelitian diperoleh dalam penelitian ini (Tabel 1). Karakteristik pasien didapatkan 71 (50,7%) pasien laki-laki dan 95 (67,9%) pasien dengan usia lebih dari 60 tahun menjadi kelompok tertinggi mengalami kejadian stroke. Selain itu, sebagian besar pasien terdiagnosis stroke iskemik sebanyak 100 orang (71,4%). Faktor risiko pasien stroke yang tertinggi pada populasi adalah hipertensi sebesar 119 (85%), diikuti penyakit kardiovaskular (57,9%) sebagai faktor kedua tertinggi dan dislipidemia (53,6%) sebagai faktor ketiga tertinggi. Faktor risiko lain yang didapatkan pada penelitian ini terdiri dari diabetes melitus (39,3%), merokok (35%), gagal ginjal kronis (15,7%), dan hiperurisemia (13,6%). Kemudian, pasien stroke dengan *stress ulcer* didapatkan sebanyak 22 (15,7%) orang dan pasien stroke yang dinyatakan meninggal sebanyak 32 (22,9%) orang dari seluruh subjek penelitian.

Studi ini memaparkan analisis korelasi antara jenis stroke pasien dengan kejadian *stress ulcer* (Tabel 2). Pasien stroke hemoragik memiliki kejadian *stress ulcer* (8,6%) lebih tinggi daripada pasien stroke iskemik (7,1%). Analisis bivariat didapatkan hubungan yang sangat lemah antara jenis stroke dengan kejadian *stress ulcer* dengan koefisien korelasi sebesar 0,241 ($p=0,003$). Namun, analisis yang sama juga menunjukkan bahwa stroke hemoragik lebih berpotensi untuk menimbulkan *stress ulcer* dibandingkan stroke iskemik. ($RO=3,857$; $KI\ 95\%=1,509-9,877$; $p=0,003$).

Dalam studi ini juga dipaparkan analisis korelasi antara *stress ulcer* dengan mortalitas pada pasien stroke (Tabel 3). Pasien stroke dengan *stress ulcer* yang meninggal didapatkan lebih banyak (10,7%) dibandingkan pasien tidak meninggal (5%). Sedangkan, pasien stroke tanpa *stress ulcer* dan tidak meninggal lebih tinggi (72,1%) dibandingkan pasien meninggal tanpa *stress ulcer*. Selanjutnya, analisis bivariat dilakukan dan didapatkan hubungan cukup kuat antara pasien stroke dengan *stress ulcer* dan terjadinya mortalitas dengan koefisien korelasi sebesar 0,422 ($p < 0,001$). Di samping itu, pada analisis yang sama didapatkan pasien stroke dengan *stress ulcer* menjadi faktor risiko yang kuat terjadinya mortalitas ($RO=12,731$; $KI\ 95\%=4,528-35,799$).

Tabel 1. Demografi, Karakteristik Klinis, dan Faktor Risiko Pasien Stroke (n=140)

Variabel	n (%)
Jenis Kelamin	
Laki-laki	71 (50,7)
Perempuan	69 (49,3)
Usia	
< 60 tahun	45 (32,1)
>60 tahun	95 (67,9)
Jenis Stroke	
Stroke Iskemik	100 (71,4)
Stroke Hemoragik	40 (28,6)
Faktor Risiko	
Hipertensi	119 (85)
Penyakit Kardiovaskular	81 (57,9)
Dislipidemia	75 (53,6)
Diabetes Melitus	55 (39,3)
Merokok	49 (35)
Gagal Ginjal Kronis	22 (15,7)
Hiperurisemia	19 (13,6)
Meninggal	32 (22,9)

Tabel 2. Hubungan antara Jenis Stroke dengan *Stress Ulcer* (n=140)

Jenis Stroke	<i>Stress Ulcer</i>		Koefisien Korelasi	RO (IK 95%)	p*
	Ya n(%)	Tidak n(%)			
Stroke Iskemik	10 (7,1)	90 (64,3)	0,241	3,857 (1,506-9,877)	0,003
Stroke Hemoragik	12 (8,6)	28 (20)			

*Uji Pearson Chi-Square dan Uji Korelasi Kontingensi bermakna; RO: Rasio Odd; IK: Interval Kepercayaan.

Tabel 3. Hubungan antara *Stress Ulcer* dengan Mortalitas (n=140)

Stress Ulcer	Kejadian Meninggal		Koefisien Korelasi	RO (IK 95%)	p*
	Ya n(%)	Tidak n(%)			
Ya	15 (10,7)	7 (5)	0,422	12,731 (4,528-35,799)	<0,001
Tidak	17(12,1)	101 (72,1)			

*Uji Pearson Chi-Square dan Uji Korelasi Kontingensi bermakna; RO: Rasio Odd; IK: Interval Kepercayaan.

5. Pembahasan

Pada penelitian ini menunjukkan pasien stroke terbanyak pada laki-laki. Menurut meta-analisis yang dilakukan oleh Rajati dkk, hasil analisis subkelompok didapatkan prevalensi laki-laki lebih tinggi dibandingkan perempuan.^[10] Secara umum, penyakit vaskular lebih sering terjadi pada laki-laki dibandingkan perempuan sehingga laki-laki dianggap sebagai faktor risiko penyakit vaskular yang dapat berdampak terjadinya stroke.^[10,11] Selain itu, penelitian ini juga menunjukkan bahwa pasien terbanyak juga pada kelompok usia lebih dari 60 tahun. Hasil klinis stroke pada lansia lebih buruk karena tingginya angka komplikasi sekunder dan penyakit sistemik, serta pasien lansia menjadi kurang sensitif terhadap beberapa terapi stroke.^[10,12]

Jenis stroke dikelompokkan menjadi stroke iskemik dan stroke hemoragik. 80,7% pasien stroke mengalami stroke iskemik pada penelitian ini. Stroke iskemik paling sering disebabkan oleh trombotik dan emboli yang akan menimbulkan terjadinya oklusi. Selanjutnya, kondisi tersebut menyebabkan hipoperfusi akan menyebabkan iskemik pada area otak tertentu dan menimbulkan defisit neurologis.^[13] Sedangkan, stroke hemoragik disebabkan oleh kompresi parenkim otak oleh efek massa hematoma karena perdarahan sehingga menimbulkan kompresi struktur parenkim dan terjadinya peningkatan tekanan intrakranial akibat perluasan hematoma dapat mempengaruhi aliran darah, pelepasan neurotransmitter, disfungsi mitokondria, dan depolarisasi membran sel. Manifestasi klinis stroke hemoragik bergantung pada ukuran dan lokasi lesi, dengan gejala umumnya adalah sakit kepala, mual, dan muntah.^[14]

Dalam penelitian ini, faktor risiko yang termasuk dalam kelompok tersebut terdiri dari hipertensi, penyakit kardiovaskular, dislipidemia, diabetes melitus, merokok, gagal ginjal kronis dan hiperurisemia. Penelitian ini menunjukkan hipertensi menjadi faktor risiko tertinggi, yang mana hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya mengenai prevalensi dan faktor risiko stroke di Kabupaten Sleman Yogyakarta, sebanyak 73,91% pasien stroke memiliki riwayat hipertensi.^[15] Hipertensi dapat menyebabkan terbentuknya plak aterosklerotik, perubahan sel otot polos pada pembuluh darah, dan penurunan aliran darah otak, dan disfungsi baroreflex arteri. Perubahan mekanisme ini dapat menyebabkan oklusi atau perubahan degeneratif yang menyebabkan ruptur pembuluh darah.^[14] Selain itu, penyakit kardiovaskular juga menjadi salah satu komorbiditas yang tinggi dalam subjek penelitian ini. Menurut studi Setyopranoto dkk, pasien dengan penyakit kardiovaskular memiliki risiko 2,02 kali lebih besar mengalami stroke.^[15]

Beberapa penelitian melaporkan bahwa sepertiga pasien stroke menderita penyakit jantung, dengan faktor risiko terpenting adalah fibrilasi atrium (AF) dan atrial flutter.^[16,17] Selanjutnya, dislipidemia juga menjadi salah satu faktor risiko yang cukup tinggi dalam studi ini. Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Qawasmeh dkk, menunjukkan bahwa dislipidemia menjadi faktor risiko tertinggi pada pasien stroke ketiga dengan jumlah 53 (37,32%) orang.^[18] Kelainan lipid spesifik yang terkait dengan aterosklerosis termasuk peningkatan trigliserida, kadar lipoprotein densitas tinggi (HDL) yang rendah, dan kadar LDL yang

tinggi.^[19,20] Oleh karena itu, risiko terjadinya stroke iskemik meningkat akibat dislipidemia.^[16-19]

Penelitian ini didapatkan stroke hemoragik cukup berpotensi terjadinya *stress ulcer*, dengan angka kejadiannya yang lebih tinggi daripada stroke iskemik. Sejalan dengan studi yang dilakukan Pinzon dan Wijaya di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta, *stress ulcer* menjadi salah satu komplikasi tersering pada stroke hemoragik yang mencapai 19,8%.^[21] Disamping itu, studi yang dilakukan oleh Zou dkk, *stress ulcer* dapat diprediksikan pada stroke hemoragik dengan adanya perdarahan cerebral > 30 ml, nilai *Glasgow Coma Scale* (GCS) yang rendah, dan hematosesepsis.^[22] Stroke hemoragik dapat menyebabkan terjadinya tekanan intrakranial yang meningkat yang dapat menyebabkan hiperaktivitas nervus vagus dan mukosa gastrointestinal yang terganggu.^[14] Selain itu, hal ini didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Liu dkk, bahwa peningkatan intrakranial yang diakibatkan oleh stroke hemoragik, juga menyebabkan iskemia mukosa lambung dan meningkatkan kadar asam lambung. Kondisi tersebut menyebabkan terjadinya *stress ulcer* lebih sering didapatkan pada pasien stroke hemoragik dibandingkan stroke iskemik.^[23]

Dalam penelitian sebelumnya, penggunaan obat-obatan seperti hormon steroid, penghambat kanal kalsium, dan obat antiinflamasi nonsteroid telah terbukti meningkatkan risiko terjadinya *stress ulcer*, dan kejadian *stress ulcer* dapat dikurangi dengan profilaksis ulseratif dan inhibitor HMG-CoA reduktase.^[24] Aspirin adalah obat antiplatelet yang umum digunakan pada pasien stroke, dan efek samping dosis rendahnya juga dapat menyebabkan kerusakan mukosa gastrointestinal. Selain *stress ulcer* dan efek antiplatelet, peradangan sistemik dan stres oksidatif mungkin merupakan mekanisme patofisiologi rusaknya mukosa gastrointestinal setelah stroke. Pasien stroke yang kekurangan gizi juga lebih mungkin mengalami perdarahan gastrointestinal.^[25]

Penelitian ini menunjukkan pasien stroke *stress ulcer* menjadi faktor risiko kuat terjadinya mortalitas. Hal ini sejalan dengan studi oleh Pinzon dan Wijaya yang memaparkan *stress ulcer* menjadi prediktor signifikan terjadinya mortalitas.^[21] Stroke menghambat interaksi antara sistem saraf pusat dan saluran cerna. Perdarahan saluran cerna yang muncul karena kerusakan mukosa saluran cerna adalah komplikasi paling umum pada pasien stroke. Stroke menimbulkan gangguan pada aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA) yang menyebabkan pelepasan kortisol sehingga mengubah komposisi mukosa lambung dan mengganggu regenerasi mukosa. Kerusakan hipotalamus juga dapat menyebabkan rusaknya saraf simpatis mengakibatkan stimulasi nervus vagus yang berlebihan dan hiperasiditas. Terganggunya integritas mukosa gastrointestinal dan disfungsi sel imun memungkinkan terjadinya translokasi bakteri. Selain itu, gangguan pasca stroke pada mukosa gastrointestinal menyebabkan berkurangnya aliran darah mukosa lambung, inflamasi sistemik, dan stres oksidatif.^[26,27] Episode perdarahan akut akibat *stress ulcer* dapat meningkatkan tingkat mortalitas pasien yang sedang dirawat inap. Dalam uji coba prospektif besar, angka kematian pasien dengan perdarahan akibat *stress ulcer* sebesar 49% dibandingkan pasien tanpa perdarahan gastrointestinal.^[25]

Penelitian dengan desain penelitian retrospektif observasional ini masih memiliki keterbatasan, seperti prosedur diagnosis dan tatalaksana yang ditetapkan tidak bersamaan dengan berjalannya penelitian, sehingga dapat berpengaruh pada hasil penelitian. Peneliti menyarankan prosedur pemeriksaan penunjang, seperti endoskopi, untuk mendukung diagnosis dan evaluasi pada pasien stroke dengan *stress ulcer* pada penelitian selanjutnya. Selain itu, evaluasi penggunaan obat-obatan terhadap pasien stroke dengan *stress ulcer* (misalnya golongan *proton pump inhibitor*, *H2 receptor antagonist*, glukokortikoid, *selective serotonin reuptake inhibitor*, antibiotik, dan sebagainya) perlu ditinjau lebih lanjut yang dapat mempengaruhi hasil, khususnya angka mortalitas pasien.

6. Kesimpulan

Stress ulcer pada pasien stroke terbukti menunjukkan hubungan yang bermakna dan memiliki cukup potensi sebagai prediktor terjadinya mortalitas. Stroke hemoragik adalah jenis stroke yang lebih berpotensi mengalami *stress ulcer* dibandingkan dengan stroke iskemik, meski memiliki pengaruh yang lemah.

7. Daftar Pustaka

- [1] Chen F, Qi Z, Luo Y, Hinchliffe T, Ding G, Xia Y, Ji X. Non-pharmaceutical therapies for stroke: mechanisms and clinical implications. *Prog Neurobiol*, 2014;115:246-69.
- [2] Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, dkk. Heart disease and stroke statistics—2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 2019;139(10):56-8.
- [3] Delfino C, Nuñez M, Asenjo-Lobos C, Gonzalez F, Riviotta A, Urrutia F, dkk. Stroke in Latin America: Systematic review of incidence, prevalence, and case-fatality in 1997–2021. *Int J Stroke*, 2023; 645-56.
- [4] Jamini T, Yulyanti Y, Negara CK. Hubungan kadar kolesterol darah dan hipertensi dengan kejadian stroke di RSUD Ulin Banjarmasin. *Jurnal Kesehatan Indonesia*, 2020;11(1):27-34.
- [5] Ji R, Shen H, Pan Y, Wang P, Liu G, Wang Y, Li H, Singhal AB, Wang Y. Risk score to predict gastrointestinal bleeding after acute ischemic stroke. *BMC Gastroenterol*, 2014;14(1):1-9.
- [6] Chou YF, Weng WC, Huang WY. Association between gastrointestinal bleeding and 3-year mortality in patients with acute, first-ever ischemic stroke. *J Clin Neurosci* 2017;44:289–93
- [7] Fu J. Factors affecting the occurrence of gastrointestinal bleeding in acute ischemic stroke patients.
- [8] Nagata N, Sakurai T, Shimbo T, et al. Acute severe gastrointestinal tract bleeding is associated with an increased risk of thromboembolism and death. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:1882–9. e1881
- [9] Wang J, Zhang J, Ye Y, Xu Q, Li Y, Feng S, dkk. Peripheral organ injury after stroke. *Front Immunol*, 2022;13:1-9.
- [10] Rajati F, Rajati M, Rasulehvandi R, Kazeminia M. Prevalence of stroke in the elderly: a systematic review and meta-analysis. *J Aging Res*, 2023;32:1-9.
- [11] Ritter R, Jong M, Vos RC, Kallen CJ, Sep SJ, Woodward M, et. al. Sex differences in the risk of vascular disease associated with diabetes. *Biol Sex Differ*, 2020;11(1):1–11.
- [12] Mehndiratta MM, Khan M, Mehndiratta P, et. al. Stroke in Asia: geographical variations and temporal trends. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2014;85:1308-1312.
- [13] Steven K, Feske MD. Ischemic Stroke, *The American Journal of Medicine*, 2022:1-9.
- [14] An SJ, Kim TJ, Yoon BW. Epidemiology, risk factors, and clinical features of intracerebral hemorrhage: An update. *J Stroke*, 2017;19(1):3–10.
- [15] Setyopranoto I, Bayuangga HF, Panggabean SF, Alifaningdyah S, Lazuardi L, Dewi F, dkk. Prevalence of stroke and associated risk factors in Sleman district of Yogyakarta Special Region, Indonesia. *Stroke Res Treat*, 2018:1-8.
- [16] GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol*, 2021.
- [17] Cui Q, Naikoo NA. Modifiable and non-modifiable risk factors in ischemic stroke: Meta-analysis. *Afri Health Sci*, 2019;19(2):2121-9.
- [18] Qawasmeh MA, Aldabbour B, Mommani A, Obeidat B, Alhayek K, Kohafi R, et.al. Epidemiology, risk factors, and predictors of disability in a cohort Jordania patients with the first ischemic stroke. *Stroke research and treatment*, 2020;2020: 1-9.
- [19] Aradine E, Hou Y, Cronin CA, Chaturvedi S. Current Status of Dyslipidemia Treatment for Stroke Prevention. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 2020;20(8):1-8.
- [20] Boehme AK, Esenwa C, Elkind MSV. Stroke risk factors, genetics, and prevention. *Circ Res*, 2017;120(3):472–95.
- [21] Pinzon RT, Wijaya VO. Complications as Poor Prognostic Factors in Patients with Hemorrhagic Stroke: A Hospital-Based Stroke Registry. *Int J Neurol Neurother*, 2020;7(096):1-8.
- [22] Zou Y, Zhang W, Huang C, Zhu Y. Clinical significance of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in acute cerebral hemorrhage with gastrointestinal hemorrhage, and logistic regression analysis of risk factors. *Exp Ther Med*, 2019;18(3):1533-38.
- [23] Liu S, Wang Y, Gao B, Peng J. A nomogram for individualized prediction of stress-related gastrointestinal bleeding in critically ill patients with primary intracerebral hemorrhage. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2022;18:221.
- [24] Chou YF, Weng WC, Huang WY. Association between gastrointestinal bleeding and 3-year mortality in patients with acute, first-ever ischemic stroke. *J Clin Neurosci* 2017;44:289–93.
- [25] Wang J, Zhang J, Ye Y, Xu Q, Li Y, Feng S, et. al. Peripheral Organ Injury After Stroke. *Front Immunol*, 2022;13:901209:1-15
- [26] Pratama LB, Amalia L, Juli C, Gamayani U, Hermawan AN. Clinical outcome of stroke patients based on the national institutes of health stroke scale (NIHSS) in a tertiary hospital. *MNJ*, 2023;9(1):17-23.
- [27] Ma S, Zhao H, Ji X, Luo Y. Peripheral to central: organ interections in stroke pathophysiology. *Exp Neurol*, 2015:1-9.
- [28] Viderman D, Issanov A, Temirov T, Goligher E, Fleur P. Outcome Predictors of Stroke Mortality in the Neurocritical Care Unit. *Front Neurol*, 2020; 11: 1-7.