

Skor THRIVE sebagai prediktor disabilitas jangka panjang pasien stroke iskemik akut

THRIVE score as a long-term predictor of disability in acute ischemic stroke patients

Jhon Kenedi*, Paryono**, Ahmad Asmedi **

*KSM Saraf, RS PKU Muhammadiyah Gombong, Kebumen

**Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

ABSTRACT

Keywords:
THRIVE score,
long-term disability,
ischemic stroke

Early prediction of stroke outcome is important to improve the quality of life and provide information about the probability of recovery, rehabilitation, and further treatment plans. Several prognosis scores had been developed to predict post-stroke outcomes, but difficult to be implemented because of having many variables. Total Health Risks in Vascular Events (THRIVE) scores has the advantage of being easy to do and can predict short-term disability. However, studies assessing long-term disability of stroke patients are still rare. This prospective cohort study was conducted by assessing the THRIVE score at the initial of admission, then evaluating 90 days post-stroke with the Modified Rankin Scale (mRS) score by telephone. A total of 90 subjects were obtained, the results of multivariate analysis showed a significant association between ischemic stroke patients with high THRIVE scores and long-term disability ($p = 0.012$; $RR = 4.60$).

ABSTRAK

Kata kunci:
skor THRIVE,
disabilitas jangka
panjang,
stroke iskemik

Prediksi awal luaran pasien stroke penting untuk meningkatkan kualitas hidup pasien dan dapat memberikan informasi tentang probabilitas pemulihan, rehabilitasi, dan rencana perawatan lebih lanjut. Beberapa skor prognosis telah banyak dikembangkan untuk memprediksi luaran pasca stroke namun sulit untuk diterapkan karena memiliki banyak variabel. Skor Total Health Risks in Vascular Events (THRIVE) memiliki keuntungan karena mudah dilakukan dan dapat memprediksi disabilitas jangka pendek. Namun, penelitian untuk menilai disabilitas pasien stroke jangka panjang masih jarang dilakukan. Penelitian kohort prospektif ini dilakukan dengan melakukan penilaian skor THRIVE saat awal pasien dirawat, kemudian dievaluasi 90 hari pasca stroke dengan skor Modified Rankin Scale (mRS) melalui telepon. Sebanyak 90 subjek didapatkan, hasil analisis multivariat menunjukkan adanya hubungan yang bermakna antara pasien stroke iskemik yang memiliki skor THRIVE tinggi dengan disabilitas jangka panjang ($p = 0,012$; $RR = 4,60$).

Correspondence:

kanny222003@yahoo.com

PENDAHULUAN

Disabilitas yang disebabkan oleh stroke masih menjadi masalah utama dalam populasi dan merupakan penyebab kematian ketiga setelah penyakit jantung dan kanker di Amerika Serikat dan banyak negara industri di Eropa.¹ Disabilitas pascastroke dapat menyebabkan penderitaan pada pasien maupun keluarga, sehingga menimbulkan masalah individual dan sosial.²

Kebutuhan prediksi lebih awal tentang luaran pasien penting untuk meningkatkan kualitas hidup pasien.² Menurut Bektas *et al.*, perkiraan prognosis stroke iskemik penting untuk memberikan informasi kepada pasien dan keluarga tentang probabilitas pemulihan, rehabilitasi serta rencana perawatan lebih lanjut. Beberapa skor prognosis telah dikembangkan untuk memprediksi luaran pascastroke iskemik, tetapi skala tersebut memiliki banyak variabel sehingga sulit untuk

diterapkan dan memerlukan *imaging* untuk menilai luaran stroke.³

Skor THRIVE (*Total Health Risks in Vascular Events*) pada awalnya dikembangkan dan divalidasi dalam konteks *Endovascular Stroke Treatment* (EST). Komponennya terdiri dari usia, keparahan stroke, dan faktor komorbid, yang semuanya merupakan faktor risiko yang kuat dalam memprediksi luaran stroke. Skor THRIVE memiliki keuntungan karena mudah untuk dihitung tanpa melihat pemeriksaan *imaging* atau pemeriksaan laboratorium. Pada satu studi yang dilakukan Bektas *et al.*,³ memperlihatkan bahwa skor THRIVE dapat memprediksi disabilitas jangka pendek pasien stroke saat *discharge*, tetapi penelitian skor THRIVE dalam menilai disabilitas pasien stroke jangka panjang masih terbatas.³

METODE

Penelitian dilaksanakan dari bulan Desember 2017 sampai Juni 2018 dengan lokasi di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Teknik pengambilan sampel dengan cara berurutan (*consecutive sampling*) sampai tercapai sesuai dengan besar sampel yang ditentukan. Rancangan penelitian ini menggunakan studi kohort prospektif untuk melihat hubungan skor THRIVE yang tinggi dengan disabilitas jangka panjang pasien stroke iskemik akut. Populasi dari penelitian ini adalah pasien stroke iskemik akut yang dilakukan pemeriksaan dengan menggunakan skor THRIVE saat awal masuk perawatan di rumah sakit, kemudian dievaluasi disabilitasnya dengan menggunakan *Modified Rankin Scale* (mRS) pada hari ke 90 pascastroke melalui telepon. Kriteria inklusi dari penelitian ini adalah: 1) pasien stroke iskemik akut yang ditegakkan dengan klinis dan CT-scan kepala, 2) usia ≥ 18 tahun, 3) bersedia dilakukan *follow up* 90 hari. Kriteria eksklusi dari penelitian ini: 1) disabilitas sebelum stroke, 2) perbaikan defisit neurologis lengkap dalam < 24 jam (TIA), 3) tidak menyelesaikan *follow up* 90 hari.

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah usia, jenis kelamin, derajat kesadaran, stroke rekuren, komplikasi infeksi, hipoalbumin, fisioterapi rawat jalan, dan skor THRIVE, dan variabel tergantung adalah skor mRS pada hari 90 pascastroke. Pengolahan data diawali dengan pengambilan dan pengumpulan data. Data dicatat pada kuesioner yang telah dipersiapkan. Peneliti menggunakan NIHSS yang digunakan dalam melakukan penilaian tingkat keparahan defisit neurologis, skor THRIVE pada awal masuk rumah sakit, dan dievaluasi 90 hari pascastroke menggunakan skor mRS. Data yang diperoleh digunakan dalam perhitungan statistik. Analisis data dan perhitungan statistik dilakukan secara komputerisasi.

Penelitian ini telah mendapat rekomendasi dari Komite Etik Penelitian Biomedik pada manusia, Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada. Setiap pasien dan keluarga yang terlibat sebagai subjek penelitian diberikan penjelasan dan dimintakan persetujuannya dengan menandatangani *informed consent*.

HASIL

Selama periode pelaksanaan penelitian ini, didapatkan 90 subjek yang memenuhi kriteria penelitian. Sebelum dilakukan penelitian, dilakukan uji Kappa pemeriksa terhadap pasien dengan instrumen penilaian skor THRIVE, didapatkan nilai Kappa sebesar 0,89.

Pada penelitian ini didapatkan subjek dengan jenis kelamin laki-laki sebanyak 48 (53,3%) subjek dan perempuan 42 (46,7%) subjek. Rerata usia subjek adalah $62,6 \pm 11,3$ tahun dengan umur minimal adalah

30 tahun dan maksimal 94 tahun. Rerata tekanan darah sistolik adalah $157,2 \pm 27,7$ mmHg dan rerata tekanan darah diastolik $86,3 \pm 13,3$ mmHg (tabel 1 dan 2), riwayat diabetes melitus (DM) pada penelitian ini didapatkan sebanyak 32 (35,6%) subjek dengan gula darah sewaktu rerata $145,2 \pm 80,4$ mg/dL dan rerata HbA1c $7,3 \pm 2,5\%$, subjek yang menderita fibrilasi atrium sebanyak 12 (13,3%) subjek, pada pemeriksaan laboratorium kadar albumin serum yang diperiksa dalam waktu 24 jam setelah masuk rumah sakit, diperoleh rerata kadar albumin serum $4,06 \pm 1,2$ mg/dL dengan subjek hipoalbuminemia sebanyak 10 (11,1%) subjek (tabel 1 dan 2).

Tabel 1. Karakteristik dasar subjek kategorik

Variabel	Skor THRIVE		Nilai p	
	Tinggi n (%)	Rendah n (%)		
Usia (tahun)	≥ 60	30 (83,3)	21 (38,9)	0,001
	< 60	6 (16,7)	33 (61,1)	
Jenis kelamin	Laki-laki	16 (45,7)	31 (57,4)	0,38
	Perempuan	19 (54,3)	23 (42,6)	
Kesadaran	Penurunan kesadaran	5 (13,9)	0 (0)	0,005
	Sadar	31 (86,1)	54 (100)	
Riwayat stroke	Rekuren	9 (25)	12 (22,2)	0,80
	Pertama	27 (75)	42 (77,8)	
Hipertensi	Ya	33 (91,7)	47 (87,0)	0,5
	Tidak	3 (8,3)	7 (13)	
Diabetes melitus	Ya	20 (55,6)	12 (22,2)	0,002
	Tidak	16 (44,4)	42 (77,8)	
Fibrilasi atrium	Ya	8 (22,2)	4 (7,4)	0,043
	Tidak	28 (77,8)	50 (92,6)	
Komplikasi infeksi	Ya	6 (16,7)	5 (9,3)	0,29
	Tidak	30 (83,3)	49 (90,7)	
Fisioterapi rawat jalan	Ya	13 (37,1)	16 (29,6)	0,49
	Tidak	22 (62,9)	38 (70,4)	
Skor NIHSS	> 10	12 (33,3)	0 (0)	0,001
	≤ 10	24 (66,7)	54 (100)	
Hipoalbumin	Ada	7 (19,4)	3 (5,6)	0,04
	Tidak	29 (80,6)	51 (94,4)	

NIHSS=National Institutes of Health Stroke Scale

Homogenitas di antara dua kelompok didapatkan variabel homogen pada variabel jenis kelamin, hipertensi, riwayat stroke sebelumnya, komplikasi infeksi, fisioterapi rawat jalan, sedangkan variabel yang tidak homogen didapatkan pada variabel usia, kesadaran, DM, fibrilasi atrium, skor NIHSS, dan hipoalbumin.

Komplikasi infeksi selama perawatan didapatkan sebanyak 11 (12,2%) subjek yang terdiri dari infeksi pneumonia sebanyak 8 (8,9%) subjek dan infeksi saluran kemih sebanyak 3 (3,3%). Fisioterapi dilakukan sebanyak 4-5 sesi yang meliputi terapi fisik, terapi okupasi, dan terapi bahasa. Sebanyak 60 (66,7%) subjek melanjutkan fisioterapi selama rawat di jalan di RSUP Dr. Sardjito dan rumah sakit lain dan sebanyak

30 (33,3%) subjek tidak menjalani fisioterapi rawat jalan. *Severity* stroke pada penelitian ini diukur dengan skor NIHSS, didapatkan skor NIHSS >10 sebanyak 12 (13,3%) subjek.

Tabel 2. Karakteristik dasar subjek numerik

Variabel	Rerata ± SD	Min-Maks
Usia	62,6 ± 11,3	30-94
NIHSS	5,2 ± 5,2	0-25
TDS	157,2 ± 27,7	95-264
TDD	86,3 ± 13,3	47-127
Albumin	4,06 ± 0,5	2,64-5,4
GDS	145,2 ± 80,4	80-668
HbA1C	7,3 ± 2,5	4,5-17,5
Skor THRIVE	2,3 ± 1,2	0-7
mRS	2,3 ± 1,8	1-6

GDS =gula darah sewaktu, mRS =*modified Rankin Scale*, NIHSS =*National Institutes of Health Stroke Scale*, TDD =tekanan darah diastolik, TDS =tekanan darah sistolik, SD = standar deviasi.

Pada variabel jenis kelamin terhadap disabilitas tidak didapatkan perbedaan bermakna antara laki-laki dan perempuan ($p = 0,13$). Pada variabel kesadaran, didapatkan hubungan antara pasien stroke dengan penurunan kesadaran terhadap disabilitas jangka panjang dengan nilai RR 3,40 (95%CI: 2,44-4,72, $p = 0,003$). Pada variabel riwayat stroke, tidak didapatkan perbedaan disabilitas jangka panjang pasien dengan stroke berulang dan stroke pertama kali dengan nilai RR 1,0 (95%CI: 0,35-2,81, $p = 1,00$). Subjek yang menderita infeksi selama perawatan sebanyak 11 (12,2%) subjek

yang terdiri dari infeksi pneumonia sebanyak 8 (8,9%) subjek dan infeksi saluran kemih sebanyak 3 (3,3%) subjek. Pada penelitian ini, subjek dengan infeksi selama perawatan memiliki risiko disabilitas yang lebih tinggi dibandingkan subjek tanpa infeksi dengan nilai RR 2,18 (95%CI: 1,24-3,84, $p = 0,04$) setelah 90 hari pascastroke. Pada variabel hipalbumin saat admisi, proporsi subjek dengan disabilitas lebih tinggi dibandingkan subjek dengan albumin normal pada hari 90 pascastroke, tetapi hasil ini tidak berbeda bermakna dengan nilai $p = 0,08$. Pada variabel fisioterapi rawat jalan, tidak didapatkan perbedaan bermakna pada subjek dengan fisioterapi dan tanpa fisioterapi rawat jalan terhadap disabilitas setelah 90 hari pascastroke iskemik dengan nilai RR 1,09 (95%CI: 0,58-2,03, $p = 0,79$).

Proporsi subjek dengan skor THRIVE tinggi sebanyak 36 (40%) subjek dan skor THRIVE rendah sebanyak 54 (60%) subjek. Pada variabel skor THRIVE, terdapat hubungan bermakna kelompok dengan skor THRIVE tinggi (≥ 3) terhadap peningkatan risiko disabilitas setelah 90 hari dibandingkan skor THRIVE rendah (0-2) dengan nilai RR 4,12 (95%CI: 2,06-8,23, $p = 0,001$).

Variabel yang dianalisis pada analisis multivariat adalah skor THRIVE, jenis kelamin, derajat kesadaran, komplikasi infeksi, dan hipalbumin. Analisis multivariat didapatkan hasil sebagai berikut (tabel 4).

Hasil analisis multivariat menunjukkan bahwa variabel yang secara independen berhubungan dengan disabilitas 90 hari pasca stroke adalah skor THRIVE

Tabel 3. Analisis bivariat variabel bebas terhadap disabilitas

Variabel	Ketergantungan (mRS >2)		Mandiri (mRS ≤2)		Nilai p	RR (95%CI)
	N	%	N	%		
Jenis Kelamin						
Laki-laki	12	25,5	35	74,5	0,13	0,63 (0,34-1,16)
Perempuan	17	40,5	25	59,5		
Kesadaran						
Penurunan keadaran	5	100	0	0,0	0,003*	3,40 (2,44-4,72)
Sadat	25	29,4	60	70,6		
Riwayat stroke						
Rekuren	7	33,3	14	66,7	1,00	1,00 (0,35-2,81)
Pertama	23	33,3	46	66,7		
Komplikasi infeksi						
Ya	7	63,6	4	36,4	0,023*	2,18 (1,24-3,84)
Tidak	23	29,1	56	70,9		
Hipoalbumin						
Ada	6	60	4	40	0,08	2,00 (1,09-3,67)
Tidak	24	30	56	70		
Fisioterapi rawat jalan						
Ya	19	31,7	41	68,3	0,63	1,09 (0,58-2,03)
Tidak	10	34,5	19	65,5		
Skor THRIVE						
Tinggi (≥ 3)	22	61,1	14	38,9	0,001*	4,12 (2,06-8,23)
Rendah (0-2)	8	14,8	46	85,2		

*bermakna secara statistik

Tabel 4. Analisis multivariat variabel terhadap disabilitas pasien stroke iskemik

Variabel	Nilai <i>p</i>	RR	95%CI
Skor THRIVE			
Tinggi (≥ 3)	0,012*	4,60	1,40-15,04
Rendah (0-2)			
Infeksi			
Ya	0,048*	4,66	1,02-21,39
Tidak			

*bermakna secara statistik

dan infeksi dengan nilai RR 4,6 (95%CI: 1,4-15,04, $p = 0,012$) pada skor THRIVE dan RR 4,66 (95%CI :1,02-21,39, $p = 0,048$) pada infeksi. Hasil ini menunjukkan bahwa subjek dengan skor THRIVE yang tinggi berhubungan dengan disabilitas sebesar 4,60 kali lebih besar dibandingkan dengan subjek dengan skor THRIVE rendah.

DISKUSI

Skor THRIVE yang terdiri dari tiga komponen utama, yaitu usia, faktor-faktor komorbid, dan derajat keparahan stroke, telah banyak diteliti berpengaruh terhadap luaran pascastroke. Komponen skor THRIVE yang pertama adalah usia. Pada pasien stroke usia lanjut, proses plastisitas terganggu oleh karena kompensasi dari sisi yang sehat terganggu sehingga proses neurogenesis menjadi terganggu.⁴ Usia merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi luaran fungsional pada stroke. Pasien stroke usia tua hanya sedikit yang mengalami perbaikan dibandingkan stroke usia muda dengan ukuran infark yang sama.⁵ Proses penuaan dari sel endotel berkontribusi terhadap terjadinya kelainan pembuluh darah karena kolateralisasi yang terjadi pada area otak tertentu yang mengalami iskemia tidak terjadi secara maksimal.⁵

Komponen skor THRIVE kedua adalah faktor komorbid hipertensi, DM, dan fibrilasi atrium. Hipertensi adalah salah satu dari kondisi medis kronis, memiliki nilai 1 poin pada skor THRIVE, nilai prediksi ini akan meningkat apabila disertai kondisi medis kronis lain seperti fibrilasi atrium dan DM. Menurut Flint *et al.*,⁶ tiga faktor kondisi medis kronis (hipertensi, DM, fibrilasi atrium) secara bersamaan merupakan prediktor kuat terhadap luaran stroke, ketiga kondisi klinis ini memiliki pengaruh yang sama terhadap penurunan luaran fungsional pada bulan ke-3 pascastroke dengan nilai OR 0,45, 0,54, dan 0,47 secara berturut-turut. Nilai prediksi kondisi medis kronis (hipertensi, DM, fibrilasi atrium) lebih kuat ketika ditambahkan variabel usia dan skor NIHSS.⁷ Pengaruh hipertensi terhadap terjadinya *remodelling* otak pascastroke belum sepenuhnya diketahui. Pada studi eksperimental, hipertensi menimbulkan serangkaian abnormalitas ekspresi faktor neurotropik dan reseptornya, serta penurunan kadar *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF).¹⁰ Proses

neurogenesis yang diatur oleh BDNF mempengaruhi pemulihan fungsional motorik setelah terjadi lesi iskemik.¹¹ Diabetes melitus dapat mengeksaserbasi kerusakan sel dengan mengaktivasi apoptosis atau melalui inflamasi. Diabetes melitus meningkatkan kadar glutamat ekstraseluler pada fase akut yang menyebabkan kerusakan eksitotoksik dan terjadi penurunan GABA intrakortikal sehingga mempengaruhi reorganisasi kortikal yang dibutuhkan untuk pemulihan.⁸ Gangguan autoregulasi serebral akibat peningkatan viskositas darah menyebabkan gangguan aliran darah kolateral di daerah periinfark yang dibutuhkan untuk angiogenesis dan neurogenesis.⁹ Adanya fibrilasi atrium pada pasien stroke sering dihubungkan dengan luasnya lesi otak yang disebabkan oleh kardioemboli serta melibatkan oklusi arteri besar serebral yang mengakibatkan beratnya gejala.¹²

Komponen skor THRIVE ketiga adalah keparahan stroke yang dinilai dengan NIHSS. Stroke iskemik dapat mempengaruhi jaringan substansia grisea dan substansia alba yang menghasilkan pola yang tidak sama pada cedera otak dan pemulihan. Modulasi respons astroglia dan mikroglia dapat meningkatkan *sprouting* neuron. Keparahannya stroke dapat menyebabkan lesi pada jaringan substansia grisea dan substansia alba yang mengganggu pemulihan. Pada stroke yang berat, terjadi penurunan aktivitas pada korteks sensorimotor kontralesi, penurunan ini menunjukkan terjadi penurunan kompleksitas dendritik atau sinaps di area tersebut.¹³

Pada penelitian ini, infeksi terjadi pada subjek usia tua dan skor NIHSS tinggi, hasil ini sesuai dengan penelitian Suda *et al.*,¹⁴ yang mendapatkan bahwa infeksi yang terjadi pada stroke dipengaruhi berbagai faktor, antara lain usia tua dan NIHSS tinggi pada saat admisi. Infeksi mempengaruhi luaran stroke dengan beberapa cara. Pertama, imobilisasi dan kelemahan umum berhubungan dengan durasi rawat inap yang lama sehingga menunda rehabilitasi. Kedua, stroke menghasilkan respons inflamasi dengan sitokin proinflamasi baik di perifer maupun sentral. Walaupun beberapa inflamasi penting pasca-*brain injury*, inflamasi yang terjadi secara berlebihan dapat mengganggu pemulihan stroke.¹⁴

Variabel hipoalbumin dan kesadaran pada penelitian ini tidak memperlihatkan hubungan yang bermakna terhadap disabilitas jangka panjang, hal ini disebabkan karena sebaran data di antara dua kelompok tidak homogen sehingga mempengaruhi hasil penelitian.

Penelitian ini memiliki keterbatasan, yaitu adanya kesulitan peneliti dalam mengevaluasi luaran pasien setiap bulan karena tidak semua subjek melakukan kontrol rawat jalan di RSUP Dr. Sardjito sehingga peneliti melakukan penilaian luaran hanya pada bulan ke 3 saja. Variabel-variabel lain yang dapat mempengaruhi

hasil penelitian seperti status depresi pascastroke, status kognitif, dan status gizi tidak dapat dinilai saat 90 hari pascastroke disebabkan evaluasi luaran pasien hanya melalui telepon. Populasi subjek dengan skor NIHSS >10 terlalu sedikit dibandingkan skor NIHSS <10.

SIMPULAN

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa proporsi pasien stroke dengan disabilitas pada 90 hari pascastroke lebih banyak terjadi pada kelompok dengan skor THRIVE tinggi dibandingkan skor THRIVE rendah. Oleh karena itu, skor ini dapat dijadikan sebagai prediktor disabilitas jangka panjang pada pasien stroke iskemik. Namun demikian, diperlukan penilaian variabel-variabel lain yang juga ikut mempengaruhi luaran fungsional jangka panjang seperti faktor depresi, gangguan kognitif, dan status nutrisi. Penelitian lebih lanjut diharapkan dapat mengevaluasi subjek dengan proporsi yang homogen dengan tingkat keparahan klinis yang sama banyak.

DAFTAR PUSTAKA

1. Saposnik G, Raptis S, Kapral MK, Liu Y, Tu J V., Mamdani M, *et al.* The iScore predicts poor functional outcomes early after hospitalization for an acute ischemic stroke. *Stroke*. 2011;42(12):3421–3428.
2. Ahmed R, Zuberi BF, Afsar S. Stroke scale score and early prediction of outcome after stroke. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*. 2004;14(5):267–269.
3. Bektas H, Gumusyayla S, Vural G, Bolayir A, Deniz O. The Total Health Risks in Vascular Events (THRIVE) Score predicts ischemic stroke outcomes. *British Journal of Medicine and Medical Research*. 2016;13(11):1–7.
4. Nakayama H, Jørgensen HS, Raaschou HO, Olsen TS. The influence of age on stroke outcome: The copenhagen stroke study. *Stroke*. 1994;25(4):808–813.
5. Demchuk AM, Buchan AM. Predictors of stroke outcome. *Neurologic Clinics*. 2000;18(2):455–473.
6. Flint AC, Kamel H, Rao VA, Cullen SP, Faigeles BS, Smith WS. Validation of the Total Health Risks In Vascular Events (THRIVE) score for outcome prediction in endovascular stroke treatment. *International Journal of Stroke*. 2014;9(1):32–39.
7. Flint AC, Cullen SP, Faigeles BS, Rao VA. Predicting long-term outcome after endovascular stroke treatment: The total health risks in vascular events score. *American Journal of Neuroradiology*. 2010;31(7):1192–1196.
8. Hermann DM, Chopp M. Promoting brain remodelling and plasticity for stroke recovery: Therapeutic promise and potential pitfalls of clinical translation. *The Lancet Neurology*. 2012;11(4):369–380.
9. Hidayat A, Arief M, Wijaya A, As'ad S. Vascular endothelial growth factor and brain-derived neurotrophic factor levels in ischemic stroke subject. *The Indonesian Biomedical Journal*. 2016;8(2):115.
10. Sweetnam D, Holmes A, Tennant KA, Zamani A, Walle M, Jones P, *et al.* Accelerating clinical insights: How to use accelerator mass spectrometry to make better early development decisions. *The Journal of Neuroscience*. 2012;32(15):5132–5143.
11. Jørgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Stroke in patients with diabetes the copenhagen stroke study. *Stroke*. 1994;25(10):1977–1984.
12. Karataş M, Dilek A, Erkan H, Yavuz N, Sözyay S, Akman N. Functional outcome in stroke patients with atrial fibrillation. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2000;81(8):1025–1029.
13. Sanchez-Mendoza EH, Hermann DM. Correlates of post-stroke brain plasticity, relationship to pathophysiological settings and implications for human proof-of-concept studies. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2016;10(AUG):1–7.
14. Suda S, Aoki J, Shimoyama T, Suzuki K, Sakamoto Y, Katano T, *et al.* Stroke-associated infection independently predicts 3-month poor functional outcome and mortality. *Journal of Neurology*. 2018;265(2):370–375.