

Kadar Homosistein Sebagai Prediktor Derajat Keparahan Pasien Stroke *Iskemik* Fase Akut

Rosa Zorayatamin Damanik

Fakultas Kedokteran universitas Islam Sumatera Utara, Jl.STM no.77, Kota Medan, 20147

rosadamanik@fk.uisu.ac.id

ABSTRAK

Tujuan dari penelitian ini adalah Menganalisis keterkaitan anatara kadar homosistein dan stroke iskemik terutama pada fase akut.. Homosistein yang meningkat kadarnya dalam darah merupakan faktor resiko untuk terjadinya stroke iskemik. Berbagai penelitian juga menyebutkan bahawa kadar homosistein juga berperan dalam prognosis stroke walaupun hal ini masih dianggap kontroversi. Penelitian jenis analitik menggunakan rancangan *cross sectional*, data diperoleh dari 36 penderita stroke iskemik fase akut rawat inap di RSUP Haji Adam Malik Medan. Kadar homosistein dikelompokkan atas 2 kategori, yaitu kadar homosistein tinggi ($>15 \mu\text{mol/l}$) normal ($\leq 15 \mu\text{mol/l}$). Derajat keparahan Stroke Iskemik Fase Akut diperiksa dengan menggunakan *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS).. Kadar homosistein pada pasien objek penelitian (pasien stroke iskemik fase akut) antara $5 \mu\text{mol/l}$ - $24,1 \mu\text{mol/l}$ (rerata $11,8 \mu\text{mol/l}$). Derajat keparahan stroke ringan, yaitu sebanyak 25 orang (69,4%) dan derajat keparahan stroke sedang, yaitu sebanyak 11 orang (30,6%). Hasil uji regresi logistik menunjukkan kadar homosistein berhubungan dengan derajat keparahan stroke iskemik fase akut. Artinya pasien stroke iskemik fase akut yang memiliki kadar homosistein tinggi diperkirakan sebagai prediktor meningkatkan risiko keparahan stroke iskemik fase akut sebesar 4,800 kali dibandingkan dengan kadar homosistein normal ($p=0,046$; OR = 4,800; CI 95%; 1,030-22,370). Kadar homosistein menunjukkan hubungan yang kuat dengan derajat keparahan stroke iskemik fase akut..

Kata Kunci: Homosistein, Prediktor, Stroke iskemik, Fase Akut

ABSTRACT

The purpose of this study was to analyze the relationship between homocysteine levels and ischemic stroke, especially in the acute phase. Homocysteine which increases in blood levels is a risk factor for ischemic stroke. Various studies also state that homocysteine levels also play a role in stroke prognosis, although this is still considered controversial. This type of analytic study used a cross-sectional design, data were obtained from 36 acute phase ischemic stroke patients hospitalized at Haji Adam Malik General Hospital Medan. Homocysteine levels are grouped into 2 categories, namely high homocysteine levels ($>15 \mu\text{mol/l}$) normal ($\leq 15 \mu\text{mol/l}$). The severity of acute phase ischemic stroke was examined using the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS). Homocysteine levels in the study object patients (acute phase ischemic stroke patients) ranged from $5 \mu\text{mol/l}$ - $24.1 \mu\text{mol/l}$ (mean $11.8 \mu\text{mol/l}$). The degree of severity of stroke was mild, namely as many as 25 people (69.4%) and the degree of severity of stroke was moderate, namely as many as 11 people (30.6%). The results of the logistic regression test showed that homocysteine levels were associated with the severity of the acute phase of ischemic stroke. This means that patients with acute phase ischemic stroke who have high homocysteine levels are thought to be predictors of an increased risk of acute phase ischemic stroke severity by 4,800 times compared to normal homocysteine levels ($p=0,046$; OR = 4,800; 95% CI; 1,030-22,370). Homocysteine levels show a strong relationship with the severity of acute ischemic stroke .

Keywords: Homocysteine, Predictors, Ischemic Stroke, Acute Phase

I. PENDAHULUAN

1. Latar Belakang

Stroke adalah suatu tanda klinis yang berkembang secara cepat akibat gangguan otak fokal (atau global) dengan gejala-gejala yang berlangsung selama 24 jam atau lebih dan dapat menyebabkan kematian tanpa adanya penyebab lain yang jelas selain vaskular. Setiap tahun terdapat 795.000 penduduk yang didiagnosa stroke baru ataupun stroke berulang. Sekitar 610.000 dari penduduk tersebut merupakan pasien dengan serangan stroke pertama dan 185.000 penduduk lainnya adalah pasien serangan stroke berulang. Negara kawasan Asia, Rusia, dan Eropa Timur mengalami tingkat kematian tertinggi dan usia hidup yang cacat yang karena stroke. Demikian juga di Cina, kejadian stroke diperkirakan akan meningkat secara dramatis karena kombinasi populasi yang menua dan tingginya prevalensi merokok dan hipertensi, yang merupakan. Angka kematian di negara-negara ASEAN lebih bervariasi. Data dari *South East Asia Medical Information Centre* (SEAMIC) menunjukkan bahwa stroke adalah penyebab kematian nomor empat di negara-negara ASEAN sejak 1992, nomor satu di Indonesia, kedua di Filipina dan Singapura, ketiga di Brunei, Malaysia, dan Thailand. Data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2007 menunjukkan bahwa stroke merupakan penyebab kematian utama pada semua umur dengan prosentase 15,4%. Setiap 7 orang yang meninggal di Indonesia, 1 diantaranya karena stroke. Data Riskesdas tahun 2013 melaporkan angka prevalensi stroke di Indonesia adalah 7,0 per 1.000 penduduk. Jumlah ini mengalami peningkatan dari tahun 2007 dengan prevalensi sebesar 6 per 1.000 penduduk. Prevalensi stroke yang tertinggi di Indonesia terdapat di Sulawesi Utara sebesar 10,8%, DI Yogyakarta 10,3%, dan Sumatera Utara 6%. Prevalensi stroke meningkat seiring bertambahnya umur, tertinggi pada umur ≥ 75 tahun, yaitu 43,1%, sama besar diantara laki-laki dan perempuan, cenderung lebih tinggi pada masyarakat dengan pendidikan rendah, yaitu 16,5%, lebih tinggi di kota daripada di desa yaitu 8,2%, dan lebih tinggi pada masyarakat yang tidak bekerja, yaitu 11,4%. Seseorang yang terkena stroke akan mengalami penurunan cepat beberapa fungsi dari otak karena terdapat gangguan persediaan darah ke otak. Secara garis besar, NSA (*National Stroke Association*) USA membagi stroke menjadi stroke iskemik dan stroke perdarahan. Stroke iskemik dapat disebabkan oleh tiga mekanisme, yaitu trombosis, emboli, dan pengurangan perfusi sistemik keseluruhan yang menyebabkan hipoksia, dimana trombosis dan emboli didasari oleh plak aterosklerosis. Penderita stroke sebanyak 85% disebabkan oleh adanya iskemik atau infark jaringan otak atau Stroke Non Hemoragik (SNH) dan sebanyak 15% oleh karena adanya perdarahan atau disebut Stroke Hemoragik (SH). Dari seluruh penderita yang dirawat di bangsal rawat inap di Bagian Penyakit Syaraf FK USU dan RSUP H. Adam Malik Medan tahun 2016 sebanyak 65,28% adalah penderita stroke, dimana 44,72% adalah penderita stroke iskemik (SNH). Kelainan pada dinding pembuluh darah otak ada hubungannya dengan beberapa faktor risiko konvensional, diantaranya, yaitu: genetik, stress, hipertensi, merokok, hiperlipidemia, Diabetes Mellitus (DM), merokok. Pada beberapa tahun terakhir ini dikenal ada satu faktor risiko independen yang memegang peranan penting dalam terjadinya kelainan dinding pembuluh darah, yaitu homosistein. Homosistein adalah asam amino yang memiliki gugus sulfur yang terlibat dalam siklus metionin, yaitu pada jalur remetilasi dan jalur transulfurasi. Fungsi dari siklus ini adalah untuk mendonorkan gugus metil yang diperlukan berbagai molekul tubuh dan sintesis glutathione. Konsentrasi normal total Homosistein (tHcy) berkisar 5–15 $\mu\text{mol/L}$ dalam keadaan puasa. Hiperhomosisteinemia (HHcy) diklasifikasikan menjadi moderat (konsentrasi tHcy plasma 15–30 $\mu\text{mol/L}$), menengah (konsentrasi tHcy plasma 31–100 $\mu\text{mol/L}$), dan berat (konsentrasi tHcy plasma $> 100 \mu\text{mol/L}$). Baik faktor dapatan maupun faktor genetik dapat berdampak pada tHcy plasma. Jenis kelamin laki-laki, penuaan, merokok, gangguan fungsi ginjal, dan beberapa obat seperti kortikosteroid dan siklosporin

adalah beberapa contoh penyebab dapatan (*acquired*). Mutasi homozigot C677T dari 5,10 Methylene Tetra Hydro Folate Reductase (MTHFR) merupakan faktor genetik yang utama. Beberapa penelitian mendukung bahwa tHcy yang tinggi merupakan faktor risiko yang kuat dan independen untuk penyakit pembuluh darah termasuk iskemik serebral stroke terhadap 109 orang dewasa muda Asia (Cina, India, dan Melayu) dengan stroke iskemik dan menemukan hubungan yang kuat antara peningkatan Hcy dan stroke iskemik (OR = 5.17, 95% CI: 1,96–13,63, p=0,001). Penelitian lain pada populasi 120 pasien India dengan stroke iskemik akut dan menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara HHcy dan stroke iskemik (p=0,001). Hasil penelitian di Distrik Krishna, Andhra Pradesh, India menyimpulkan bahwa peningkatan serum homosistein adalah faktor risiko yang kuat dan dapat dimodifikasi dari stroke iskemik serebral. Banyak penelitian menunjukkan pentingnya perkembangan komplikasi seperti vaskular jantung dan stroke iskemik serebral. Hasil penelitian ini mendukung pertimbangan serum homosistein sebagai penanda skrining rutin. Hasil penelitian di Iran, menyimpulkan bahwa tingkat Hcy yang tinggi adalah faktor risiko independen untuk pasien stroke iskemik yang tinggal di provinsi Iran Fars. Selain itu, ada hubungan yang signifikan antara peningkatan kadar Hcy dan risiko kematian. Selain merupakan faktor risiko independen, homosistein juga diteliti sebagai faktor yang mempengaruhi prognosis stroke, namun hasilnya masih kontroversi dan tidak konsisten. Penelitian ini menganalisis Kadar Homosistein Sebagai Prediktor Derajat Keparahan Pasien Stroke Iskemik Fase Akut di Rumah Sakit Umum Pusat Haji Adam Malik Medan.

2. Perumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini adalah bagaimana Kadar Homosistein Sebagai Prediktor Derajat Keparahan Pasien Stroke *Iskemik* Fase Akut.

3. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan melihat bagaimana Kadar Homosistein Sebagai Prediktor Derajat Keparahan Pasien Stroke *Iskemik* Fase Akut.

4. Manfaat Penelitian

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat dimanfaatkan untuk mendapatkan hasil dan manfaat dari uji Kadar Homosistein Sebagai Prediktor Derajat Keparahan Pasien Stroke *Iskemik* Fase Akut.

II. METODE

Penelitian ini merupakan penelitian analitik dengan desain *cross sectional*. Penelitian dilakukan mulai bulan September hingga Nopember 2018. Populasi adalah pasien yang menderita stroke iskemik fase akut yang dirawat inap di ruang stroke corner Rumah Sakit Umum Pusat Haji Adam Malik Medan. Sampel dalam penelitian ini berjumlah 36 orang. Alat yang digunakan untuk mengukur kadar homosistein plasma adalah, Abbott Architect Plus C1 4100 . Derajat keparahan stroke iskemik diperiksa dengan menggunakan NIHSS. Data dianalisis menggunakan uji regresi logistik dengan tingkat kepercayaan 95% ($\alpha=0,05$).

III. HASIL PENELITIAN

Hasil penelitian ditemukan bahwa penderita stroke iskemik fase akut memiliki usia minimum 33 tahun dan maksimum 77 tahun dengan rata-rata usia 54,9 tahun ($\pm 11,3$). Kelompok usia terbanyak adalah 48-62 tahun, yaitu sebanyak 21 orang (58,3%) kemudian diikuti dengan kelompok usia 63-77 tahun, yaitu sebanyak 10 orang (27,8%) dan paling sedikit pada kelompok usia 33-47 tahun, yaitu sebanyak 5 orang (13,9%). Hasil penelitian ini tidak jauh berbeda dengan penelitian di Instalasi Rawat Inap Ilmu Penyakit Saraf RSUP Dr. Kariadi Semarang yang menyimpulkan rerata usia pasien pasca stroke iskemik adalah 52,97 ($\pm 10,2$) tahun. National Stroke Association mengatakan bahwa stroke bisa terjadi pada siapapun, insiden stroke meningkat hampir 2 kali lipat setelah melewati usia 55 tahun. Hal ini karena semakin banyak stress oksidatif dan semakin luas proses aterosklerosis yang terjadi, sehingga melemahnya fungsi tubuh secara menyeluruh terutama terkait dengan fleksibilitas pembuluh darah. Memasuki usia 50 tahun, risiko stroke menjadi berlipat ganda setiap usia bertambah 10 tahun. Namun, stroke juga dapat terjadi pada usia muda salah satu penyebabnya adalah adanya kelainan jantung yang mengakibatkan timbulnya embolisasi. Penderita stroke iskemik fase akut lebih banyak dengan jenis kelamin laki-laki, yaitu sebanyak 21 orang (58,3%) selebihnya perempuan, yaitu sebanyak 15 orang (41,7%). Hasil penelitian ini tidak jauh berbeda dengan penelitian di RSUP Dr. Kariadi Semarang yang menyimpulkan bahwa angka kejadian stroke pada laki-laki lebih tinggi dibandingkan dengan perempuan.

Hal ini sesuai dengan hasil penelitian Burhanuddin dan Wahiduddin yang menyimpulkan bahwa pria memiliki risiko lebih besar untuk terkena stroke pada usia dewasa awal dibandingkan wanita dengan perbandingan 2:1. Walaupun pria lebih rentan daripada wanita pada usia yang lebih muda, tetapi wanita akan menyusul setelah usia mereka mencapai menopause. Penderita stroke iskemik fase akut lebih banyak pekerjaan sebagai IRT, yaitu sebanyak 10 orang (27,8%) dan paling sedikit pekerjaan sebagai pegawai swasta, yaitu sebanyak 4 orang (11,1%). Hasil penelitian ini tidak jauh berbeda dengan penelitian di Instalasi Rawat Inap Ilmu Penyakit Saraf RSUP Dr. Kariadi Semarang yang menyimpulkan bahwa pasien pasca stroke iskemik lebih banyak pekerjaan sebagai IRT. Penderita stroke iskemik fase akut memiliki kadar homosistein minimum 4,4 $\mu\text{mol/l}$ dan maksimum 24,1 $\mu\text{mol/l}$ dengan rata-rata 11,8 (4,9) $\mu\text{mol/l}$ serta lebih banyak dengan kadar homosistein normal, yaitu sebanyak 25 orang (69,4%).

Kadar homosistein yang lebih dari 15 $\mu\text{mol/L}$ didefinisikan sebagai hiperhomosisteinemia dan pada penelitian ini rerata kadar homosistein sebanyak 25 orang (69,4%) berada di bawah rata-rata (11,8 \pm 4,9 $\mu\text{mol/L}$) dan sebanyak 11 orang (30,6%) termasuk dalam kategori hiperhomosisteinemia. Hasil penelitian ini tidak jauh berbeda dengan penelitian di Iran menyimpulkan bahwa rerata tingkat serum homocysteine dari semua pasien adalah kurang dari (12,99 \pm 5,6 $\mu\text{mol/L}$) dan hanya 27,6% hiperhomosisteinemia. Sedangkan pada penelitian di India ditemukan sebanyak 60,6% pasien stroke dengan hiperhomosisteinemia. Penderita stroke iskemik fase akut diperiksa dengan menggunakan NIHSS memiliki skor derajat keparahan stroke iskemik minimum sebesar 2 dan maksimum sebesar 8 dengan rata-rata skor sebesar 4,9 (2,1). Derajat keparahan stroke lebih banyak ringan, yaitu sebanyak 25 orang (69,4%) dan stroke sedang sebanyak 11 orang (30,6%). Hasil penelitian ini tidak jauh berbeda dengan penelitian di RSUD Dr. Moewardi Surakarta menyimpulkan bahwa sebanyak 30 orang (76,7%) memiliki skor NIHSS ≤ 6 (derajat keparahan stroke ringan). Sedangkan 7 orang (23,3%) memiliki skor NIHSS >6 (derajat keparahan stroke sedang). Berdasarkan hasil penelitian diketahui bahwa dari 25 orang responden yang memiliki kadar homosistein normal ada sebanyak 20 orang (80,0%) derajat keparahan

stroke iskemik fase akut kategori ringan dan sebanyak 5 orang (20,0%) sedang. Salah satu faktor yang berkontribusi dalam peningkatan proses terjadinya penyakit stroke iskemik fase akut adalah kadar homosistein, karena kadar homosistein berperan sebagai faktor risiko stroke iskemik. Selain merupakan faktor risiko independen, homosistein juga diteliti sebagai faktor yang mempengaruhi prognosis stroke, namun hasilnya masih kontroversi dan tidak konsisten. Berdasarkan hasil uji *chi square* diperoleh nilai $p < 0,05$, hal ini menunjukkan ada hubungan kadar homosistein dengan derajat keparahan stroke iskemik fase akut. Nilai OR = 1,760; 95% CI = 0,895-3,461, hal ini memberikan makna bahwa responden dengan kadar homosistein tinggi ($>15 \mu\text{mol/l}$) memiliki perkiraan 1,8 kali berisiko menderita stroke iskemik fase akut kategori sedang.

Kemudian dilanjutkan dengan analisis regresi logistik ditemukan pasien stroke iskemik fase akut yang memiliki kadar homosistein tinggi ($>15 \mu\text{mol/l}$) meningkatkan risiko keparahan stroke 4,800 kali dibandingkan dengan kadar homosistein normal ($p=0,046$; OR = 4,800; CI 95% 1,030-22,370). Nilai OR = 4,800 menunjukkan hubungan yang kuat antara kadar homosistein dengan derajat keparahan stroke iskemik fase akut. Hasil penelitian ini sejalan dengan hasil penelitian terhadap 109 orang dewasa muda Asia (Cina, India, dan Melayu) menemukan hubungan yang kuat antara peningkatan kadar homosistein dan stroke iskemik (OR = 5.17, 95% CI: 1,96–13,63, $p=0,001$).¹⁸ Demikian juga pada hasil penelitian di India pada populasi 120 pasien dengan stroke iskemik akut dan menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara kadar homosistein dan stroke iskemik ($p=0,001$). Hasil penelitian di Iran menyimpulkan bahwa kadar homosistein yang tinggi adalah faktor risiko independen untuk pasien stroke iskemik dan hasil penelitian di rumah sakit Berane, Montenegro, menyimpulkan bahwa skor NIHSS berkorelasi dengan kadar homosistein ($r=0,304, p < 0,05$).

Namun hasil penelitian ini berbeda dengan hasil penelitian di India menyimpulkan bahwa tidak ada korelasi yang signifikan antara kadar homosistein dan tingkat keparahan stroke. Keterbatasan penelitian ini adalah evaluasi tidak dilakukan pengukuran kadar homosistein sebelum terjadi stroke iskemik fase akut, sehingga tidak dapat dibandingkan dengan kadar homosistein iskemik fase akut..

IV. KESIMPULAN

Kadar homosistein berhubungan kuat dengan derajat keparahan stroke iskemik fase akut. Artinya pasien stroke iskemik fase akut yang memiliki kadar homosistein tinggi diperkirakan sebagai prediktor meningkatkan risiko keparahan stroke iskemik fase akut 4,800 kali dibandingkan dengan kadar homosistein normal ($p=0,046$; OR = 4,800; CI 95%; 1,030-22,370). Nilai OR = 4,800 menunjukkan hubungan yang kuat antara kadar homosistein dengan derajat keparahan stroke iskemik fase akut.

DAFTAR PUSTAKA

- ABD, Basim A. Mean platelet volume and its influence on the severity of acute ischemic stroke. *Medical Journal of Babylon*, 2014, 11.3: 500-506.
- Agarwal, Soumya, et al. Study of serum levels of Vitamin B12, folic acid, and homocysteine in vitiligo. *Pigment International*, 2015, 2.2: 76.
- Aminoff MJ, Greenberg DA, Simon RP. *Clinical neurology*. 6th ed. New York/Toronto: Lange Medical Books, 2005; p. 285-319.
- Ashjazadeh, Nahid; Fathi, Morteza; Shariat, Abdohamid. Evaluation of homocysteine level as a risk factor among patients with ischemic stroke and its subtypes. *Iranian journal of medical sciences*, 2013, 38.3: 233.

- BENJAMIN, Emelia J., et al. Heart disease and stroke statistics-2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 2017, 135.10: e146-e603.
- Biswas, Arijit, et al. Homocystine levels, polymorphisms and the risk of ischemic stroke in young Asian Indians. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 2009, 18.2: 103-110.
- Bogousslavsky J, Lausanne P, Hennerici M.G., Stroke prevention by the practitioner cerebrovascular disease. 2000: 9, 2-43.
- Burhanuddin, Mutmainna, et al. Faktor risiko kejadian stroke pada dewasa awal (18-40 tahun) di kota Makassar tahun 2010-2012. 2013.
- Christina BG, Focus On Homocysteine, Springer Verlag Frence, 2001 : 11-79.
- Christopher, R., Nagaraja, D., Shankar, S.K.. Homocysteine and cerebral stroke in developing countries. *Current Medicinal Chemistry*. 2007; 14(22): 2393-2401 [Pubmed]
- Clarke S, Banfield K. S-Adenosylmethionine-dependent methyltransferases. In: Carmel R, Jacobsen DW, editors. Homocysteine in health and disease. Cambridge. Cambridge university press; 2001.p. 63-78.
- Depkes RI. Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2007. Lembaga Penerbitan Badan Litbangkes. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2007
- Dierkes, Jutta; Westphal, Sabine. Effect of drugs on homocysteine concentrations. In: Seminars in vascular medicine. Copyright© 2005 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001 USA., 2005. p. 124-139..
- Irfan, Muhammad. Fisioterapi bagi insan stroke. Yogyakarta: Graha Ilmu, 2010.
- Kalita, Jayantee, et al. Relationship of homocysteine with other risk factors and outcome of ischemic stroke. *Clinical neurology and neurosurgery*, 2009, 111.4: 364-367.
- Kemenkes RI. Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2013. Lembaga Penerbitan Badan Litbangkes. Jakarta, 2013.
- Khan, Muhammad Nazim, et al. Serum total and HDL-cholesterol in ischemic and hemorrhagic stroke. *Ann. Pak. Inst. Med. Sci*, 2014, 10.1: 22-6.
- KIM, Anthony S.; Johnston, S. Claiborne. Global variation in the relative burden of stroke and ischemic heart disease. *Circulation*, 2011, 124.3: 314-323.
- Kuller, L. H., et al. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research G. Lipoprotein particles, insulin, adiponectin, C-reactive protein and risk of coronary heart disease among men with metabolic syndrome. *Atherosclerosis*, 2007, 195: 122-128.
- Lingga, Lanny. All About Stroke. Elex Media Komputindo, 2013.
- Markišić, Merdin; Pavlović, Aleksandra M.; Pavlović, Dragan M. The impact of homocysteine, vitamin B12, and vitamin D levels on functional outcome after first-ever Ischaemic stroke. *BioMed research international*, 2017, 2017.
- Moran, Andrew, et al. Future cardiovascular disease in China: Markov model and risk factor scenario projections from the coronary heart disease policy model–China. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, 2010, 3.3: 243-252.
- Okubadejo, Njideka U., et al. Exploratory study of plasma total homocysteine and its relationship to short-term outcome in acute ischaemic stroke in Nigerians. *BMC neurology*, 2008, 8.1: 26.
- Saberi, Alia, et al. Serum homocysteine and the short-term outcome of ischemic stroke. *Journal of Neurology Research*, 2014, 4.1: 15-21.
- Sjahrir H. Stroke Iskemik. Yandira Agung, Medan, 2003, 1-3.
- Soeharto, Iman. Serangan jantung dan stroke hubungannya dengan lemak & kolestrol. 2nd ed. Jakarta: PT Gramedia Pustaka Utama, 2004.
- Sudianto, Rut Pamela. Hubungan Kadar Hemoglobin dengan Prognosis pada Pasien Stroke Iskemik di RSUD Dr. Moewardi. 2015.

Zorayatamin Damanik R : Kadar Homosistein Sebagai Prediktor Derajat Keparahan Pasien Stroke *Iskemik* Fase Akut

- Tan, Nigel Choon-Kiat, et al. Hyperhomocyst (e) inemia and risk of ischemic stroke among young Asian adults. *Stroke*, 2002, 33.8: 1956-1962.
- Venkata Madhav, M., Anjaneya Prasad, V. and Pradeep Babu, K.V. Homocysteine as an Independent Risk Factor for Cerebral Ischemic Stroke in South Indian Population in Rural Tertiary Care Centre. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)* e-ISSN: 2279-0853, p-ISSN: 2279-0861. Volume 6, Issue 5 (May.- Jun. 2013), PP 49-53.
- Widayanto, Isnawan. Hubungan Antara Kadar Homosistein Serum Fase Akut dengan Kemandirian Fungsional Jangka Pendek Pasien Stroke Iskemik. *Medica Hospitalia- Journal Of Clinical Medicine*, 2017, 3.1.
- World Health Organization (WHO). WHO STEPS Stroke Manual: the WHO STEPwise approach to stroke surveillance. Geneva: World Health Organization; 2006. 4-6.
- Yaseen, Zainab, et al. "Prognostic Significance of Plasma Homocysteine and Malondialdehyde in Patients with Acute Ischemic Stroke." *International Journal of Pharma Research and Health Sciences*, 2015, 3. 727-736
- Yudawijaya, Agus; Kustiowati, Endang; Pemayun, Tjokorda Gde Dalem. Homosistein plasma dan perubahan skor fungsi kognitif pada pasien pasca stroke iskemik. *Media Medika Indonesiana*, 2011, 45.1: 8-15.

Accepted Date	Revised Date	Decided Date	Accepted to Publish
12 Januari 2023	13 Januari 2023	18 Januari 2023	Ya