ARTIKEL PENELITIAN

PERBANDINGAN LUARAN FUNGSIONAL PASIEN STROKE ISKEMIK AKUT PADA PEROKOK DAN BUKAN PEROKOK YANG DIUKUR DENGAN *CANADIAN NEUROLOGIC SCALE (CNS)* DAN *NIHSS*

COMPARISON OF ACUTE ISCHEMIC STROKE FUNCTIONAL OUTCOME IN SMOKERS AND NON-SMOKERS MEASURED BY CANADIAN NEUROLOGICAL SCALE (CNS) AND NIHSS

Nila Novia Putri*, Mohamad Saiful Islam**, Imam Subadi***

*Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

**Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

***Departemen Rehabilitasi Medik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

pISSN : 2407-6724 • eISSN : 2442-5001 • <http://dx.doi.org/10.21776/ub.mnj.2018.004.02.4> • MNJ.2018;4(2):65-71

• Received 15 December 2017 • Reviewed 14 March 2018 • Accepted 2 April 2018

ABSTRAK

Latar belakang. Stroke merupakan penyebab kematian terbanyak kedua di dunia dan merupakan penyebab utama dari disabilitas. Merokok merupakan salah satu faktor risiko terbesar terhadap kejadian stroke. Walaupun demikian, hubungan antara merokok dengan luaran stroke masih menjadi kontroversi.

Tujuan. Mengetahui perbandingan luaran fungsional stroke iskemik akut pada perokok dan bukan perokok.

Metode. Desain penelitian potong lintang retrospektif. Luaran fungsional stroke iskemik akut diukur dengan *Canadian Neurologic Scale (CNS)* dan *National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)* dalam rentang waktu tujuh hari setelah onset stroke. Perbedaan nilai CNS dan NIHSS dianalisis menggunakan uji Mann-Whitney U.

Hasil. Median CNS pada perokok dan bukan perokok adalah 9,0 dan 11,0 secara berurutan. Median nilai NIHSS pada perokok dan bukan perokok adalah 4,0 dan 2,0 secara berurutan. Tidak didapatkan perbedaan yang signifikan pada analisis nilai CNS antara perokok dan bukan perokok dan analisis nilai NIHSS pada perokok dan bukan perokok.

Simpulan. Merokok tidak berpengaruh terhadap luaran fungsional stroke iskemik akut yang diukur dengan CNS dan NIHSS.

Kata kunci: Stroke iskemik, NIHSS, *Canadian Neurologic Scale (CNS)*, luaran fungsional, merokok

ABSTRACT

Background. Stroke is the world's second leading cause of death and main cause of disability. Smoking is a well-known risk factor of stroke. However, the correlation between smoking and stroke outcome is still remains a controversy.

Objective. To analyze the differences of functional outcome between smokers and non-smokers in acute ischemic stroke patients.

Methods. The design used in this study is retrospective cross-sectional. The functional outcomes of acute ischemic stroke were measured by *Canadian Neurologic Scale (CNS)* and *NIHSS* over a period of seven days after the onset of stroke. Differences of CNS and NIHSS were analyzed using Mann-Whitney U test.

Results. Median of CNS in smokers and non-smokers were 9.0 and 11.0, respectively. Median of NIHSS in smokers and non-smokers were 4.0 and 2.0, respectively. There were no significant differences in the analysis of CNS score between smokers and non-smokers and NIHSS score analysis between smokers and non-smokers.

Conclusion. Smoking is not correlated with the functional outcome in acute ischemic stroke patients measured by CNS and NIHSS.

Keywords: Ischemic stroke, NIHSS, *Canadian Neurological Scale*, functional outcome, smoking

Korespondensi: nila.noviaputri123@gmail.com

PENDAHULUAN

Stroke merupakan penyebab kematian terbanyak kedua di dunia setelah penyakit jantung dan merupakan penyebab utama dari disabilitas. Prevalensi stroke di dunia pada tahun 2010 adalah sebanyak 33 juta, dengan 16,9 juta orang terkena stroke serangan pertama.¹ Dari data *South East Asian Medical Information Centre* (SEAMIC) diketahui bahwa angka kematian stroketerbesar di Asia Tenggara terjadi di Indonesia yang kemudian diikuti secara berurutan oleh Filipina, Singapura, Brunei, Malaysia, dan Thailand.² Di Indonesia, prevalensi stroke meningkat dari 8,3 per 1000 pada tahun 2007 menjadi 12,1 per 1000 pada tahun 2013.³

Stroke iskemik adalah jenis stroke terbanyak yang menyerang populasi Kaukasian yang mencapai 80% jumlah populasi. Persentase stroke iskemik juga tinggi pada populasi Asia tapi dengan proporsi stroke perdarahan intrakranial yang lebih tinggi daripada populasi Kaukasian yaitu sekitar 20-30% terkena stroke perdarahan intrakranial. Stroke memiliki faktor risiko yang bervariasi dan salah satunya adalah merokok. Merokok dapat meningkatkan risiko terkena stroke iskemik hingga 2-3 kali dan risiko ini meningkat pada perokok berat.⁴ Pada tahun 2000 diperkirakan jumlah perokok di dunia sekitar 1,2 milyar dan Cina menduduki tempat pertama dengan jumlah perokok sekitar 300 juta. Menurut data dalam *The Tobacco Atlas* oleh *American Cancer Society*, Indonesia menduduki peringkat keempat sebagai negara dengan jumlah pengonsumsi rokok terbanyak di dunia.⁵ Prevalensi perokok pada usia lebih dari 15 tahun di Indonesia juga meningkat bila dilihat dari data Risesdas yaitu 34,2% pada tahun 2007 menjadi 36,3% pada tahun 2013 dengan rata-rata setiap perokok menghabiskan 12,3 batang rokok per hari.³

Prevalensi perokok dan penderita stroke yang meningkat di Indonesia mendorong peneliti untuk melakukan penelitian observasional retrospektif tentang perbandingan luaran fungsional pasien stroke iskemik akut yang diukur dengan *Canadian Neurologic Scale* (CNS) dan NIHSS pada perokok dan bukan perokok di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini bersifat analitik observasional dengan desain potong lintang restrospektif

dengan sampel semua pasien yang dirawat di ruang rawat inap departemen penyakit saraf (Seruni A) RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Waktu pelaksanaan penelitian ini adalah antara bulan Januari 2017 sampai September 2017. Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah pasien stroke iskemik fase akut serangan pertama dan bersedia menjadi subyek penelitian. Kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah pasien stroke iskemik berulang, pasien stroke iskemik akut yang disertai penyakit otak lainnya dan pasien yang mengalami defisit neurologis karena sebab lain seperti tumor otak, infeksi otak dan riwayat trauma.

Dilakukan wawancara kepada pasien terkait kebiasaan merokok. Subyek penelitian dikelompokkan menjadi kelompok perokok dan bukan perokok. Perokok adalah subyek yang melaporkan merokok sedikitnya 100 batang rokok dalam hidup mereka hingga pada saat terserang stroke masih merokok baik setiap hari atau beberapa hari. Bukan perokok adalah subyek yang melaporkan tidak pernah merokok sampai 100 batang rokok dalam hidup mereka atau subyek yang melaporkan merokok sedikitnya 100 batang rokok dalam hidup mereka namun telah berhenti minimal 1 tahun sebelum terkena stroke.^{6,7} Pengukuran luaran fungsional dilakukan menggunakan CNS dan NIHSS dalam rentang waktu ≤ 7 hari setelah onset stroke. Hal ini dikarenakan untuk tahap awal penelitian observasional, nilai NIHSS selama tujuh hari memiliki kekuatan statistik yang diinginkan walaupun menggunakan jumlah sampel yang relatif kecil.⁸ Selain itu, Kwakkel, et al. menyebutkan bahwa penilaian NIHSS selama 9 hari memberikan luaran yang akurat terkait dengan activities of daily living (ADL) 6 bulan pasca stroke.⁹ CNS memiliki nilai maksimal 11.5 untuk individu normal dan nilai minimal adalah 0.¹⁰ NIHSS memiliki rentang nilai 0 (tidak ada gangguan) hingga maksimal 42.¹¹

Analisis data dilakukan dengan menggunakan program SPSS 23.0. Data yang telah diperoleh kemudian diuji terlebih dahulu dengan uji normalitas Saphiro-Wilk untuk mengetahui sebaran data normal atau tidak. Analisis perbandingan luaran fungsional stroke (CNS dan NIHSS) antara dua kelompok dilakukan dengan menggunakan uji komparasi Mann-Whitney.

HASIL PENELITIAN

Berdasarkan data yang diperoleh selama penelitian, didapatkan jumlah subyek penelitian sebanyak 43 orang dengan 13 orang adalah perokok dan sebanyak 30 orang adalah bukan perokok. Karakteristik subyek penelitian dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik subyek penelitian.

Variabel	Nilai
Usia (tahun)	56,30 ± 1,51
Jenis kelamin laki-laki	23 (53,5%)
Jenis kelamin wanita	20 (46,5%)
Hipertensi	31 (46,5%)
Diabetes	11 (25,6%)
Dislipidemi	6 (14,0%)
Penyakit jantung	5 (11,6%)
Laki-laki merokok	13 (56,5%)

Tabel 2 menunjukkan hasil analisis sebaran data dengan uji normalitas Saphiro-Wilk.

Tabel 2. Sebaran data luaran fungsional menggunakan uji Saphiro-Wilk.

Variabel	Nilai p (IK=95%)
CNS perokok	0,74
CNS bukan perokok	0,01
NIHSS perokok	0,04
NIHSS bukan perokok	0,01

Analisis normalitas data menunjukkan sebaran data tidak normal karena sebaran data dianggap terdistribusi normal jika keseluruhan variabel memiliki nilai $p > 0,05$, maka digunakan median sebagai representasi luaran fungsional pada variabel CNS dan NIHSS. Hasil perbandingan luaran fungsional anatar perokok dan bukan perokok dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Hasil perbandingan luaran fungsional antara kelompok perokok dan bukan perokok.

Variabel	Median	Nilai p
CNS perokok	9,0	0,184
CNS bukan perokok	11,0	
NIHSS perokok	4,0	0,116
NIHSS bukan perokok	2,0	

DISKUSI

Berdasarkan data yang diperoleh selama penelitian, didapatkan jumlah subyek penelitian sebanyak 43 orang yang terdiri dari 23 orang laki-laki (53,5%) dan 20 orang wanita (46,5%). Pada

penelitian ini stroke lebih banyak mengenai laki-laki daripada wanita. Penemuan ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang telah dilakukan oleh Appelros, *et al.* dan Toyoda bahwa stroke lebih sering mengenai laki-laki daripada wanita.^{12,13} Studi neuroepidemiologi yang dilakukan oleh Barker-Collo, *et al.* juga menyebutkan bahwa walaupun laju insidensi stroke iskemik secara global menurun dari tahun 1990 ke tahun 2013, namun insidensi stroke iskemik tetap lebih tinggi pada laki-laki dibandingkan wanita.¹⁴

Berdasarkan data riwayat merokok, didapatkan 13 orang (30,2%) adalah perokok sedangkan sebanyak 30 orang (69,8%) bukan perokok. Jumlah subyek penelitian dengan riwayat merokok berjumlah lebih sedikit. Hal ini dikarenakan sebanyak 20 orang subyek penelitian adalah wanita yang tidak didapatkan adanya riwayat merokok. Hal ini sesuai dengan data dari *Global Adult Tobacco Survey* (GATS) pada tahun 2011 menunjukkan prevalensi perokok secara keseluruhan di Indonesia adalah 34,8% dan persentase prevalensi perokok laki-laki sangat tinggi yaitu 67% sedangkan persentase prevalensi perokok wanita hanya sebesar 2,7%.¹⁵

Dari keseluruhan subyek penelitian didapatkan rerata usia subyek penelitian adalah 56,30 ± 1,51 dengan usia termuda adalah 26 tahun dan usia tertua adalah 74 tahun. Penemuan ini sesuai dengan data epidemiologi penelitian sebelumnya dimana kelompok usia 51-60 tahun adalah kelompok usia terbanyak yang menderita stroke.¹⁶ Hasil penelitian ini juga sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Munir, Rasyid, dan Rosita pada tahun 2015 di RS Dr. Saiful Anwar di Malang dengan persentase angka kejadian stroke tertinggi terjadi pada rentang usia 51-70 tahun.¹⁷ Disebutkan juga oleh Goldstein *et al.* bahwa faktor risiko stroke meningkat dua kali tiap dekade setelah usia 55 tahun.¹⁸

Pada penelitian ini diantara riwayat penyakit dahulu yang didapatkan (hipertensi, penyakit jantung, diabetes mellitus, dislipidemi), hipertensi merupakan penyakit yang paling banyak didapatkan sebagai faktor risiko stroke. Risiko stroke meningkat sejalan dengan peningkatan tekanan darah dan risiko menjadi 2 kali lipat setiap kenaikan 7,5 mmHg pada tekanan darah diastolik.⁴ Berbagai literatur menyebutkan hipertensi sebagai faktor risiko terbanyak dan tersering pada penderita stroke baik sebagai

faktor risiko tunggal maupun kombinasi dengan faktor risiko lainnya.^{13, 16, 18}

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa didapatkan sedikit perbedaan rerata nilai CNS dan median nilai NIHSS antara kelompok perokok dan bukan perokok namun perbedaan ini tidak signifikan setelah dianalisis dengan uji komparasi Mann-Whitney. Hasil ini sejalan dengan penelitian sebelumnya oleh Ovbiagele *et al.* Dalam studinya disebutkan bahwa tidak didapatkan perbedaan yang signifikan antara perokok dan bukan perokok berkaitan dengan status neurologis yang diukur dengan GCS dan *IMAGES score* (ISS) pada 24 jam pertama serangan stroke akut. Akan tetapi perbedaan yang tidak terlalu besar ini berpengaruh terhadap luaran fungsional dan derajat disabilitas yang buruk pada perokok 3 bulan setelah onset stroke. Meskipun demikian tidak didapatkan adanya perbedaan laju mortalitas antara perokok dan bukan perokok pada penelitian tersebut.¹⁹ Dalam hal ini, peneliti tidak melakukan pengamatan pada pasien stroke pasca keluar dari rumah sakit seperti yang dilakukan Ovbiagele *et al.* sehingga peneliti tidak dapat menilai adanya perbedaan yang tidak signifikan pada hasil penelitian ini akan berpengaruh terhadap luaran jangka panjang atau tidak.

Sari dan Islam dengan penelitiannya pada tahun 2015 menyebutkan bahwa kebiasaan merokok yang dibandingkan dengan derajat keparahan klinis stroke tidak memiliki makna secara statistik.²⁰ Peneliti lain dalam studinya menyebutkan bahwa merokok tidak terkait secara independen terhadap luaran stroke.^{21,22,23} Hal ini terjadi disebabkan karena stroke memiliki faktor risiko bervariasi (multifaktorial), sehingga faktor perancu lain dapat berpengaruh terhadap luaran stroke. Penelitian oleh Moulin *et al.* disebutkan bahwa merokok tidak terkait secara independen terhadap luaran stroke setelah menyesuaikan variabel perancu seperti usia dan derajat keparahan stroke.²¹ Dalam studi lain yang dilakukan oleh Aries *et al.* disebutkan juga bahwa tidak ada hubungan antara merokok dengan luaran fungsional 3 bulan pasca stroke. Dalam penelitiannya disebutkan bahwa faktor usia memiliki pengaruh yang besar terhadap hubungan antara merokok dengan luaran fungsional.²² Penelitian sebelumnya oleh Lee *et al.* menyebutkan bahwa walaupun faktor perancu lain dapat disesuaikan menggunakan analisis

multivariat, namun luaran fungsional dapat dipengaruhi oleh faktor perancu lain yang tidak terukur selama proses pengambilan data misalnya faktor demografi dan status sosioekonomi.²³

Pada penelitian ini, faktor jumlah sampel yang kecil kemungkinan besar dapat berpengaruh terhadap hasil penelitian. Peneliti juga tidak melakukan pengamatan terhadap lama kebiasaan merokok sehingga tidak dapat diketahui besar paparan rokok dari masing-masing individu. Hal ini juga disebutkan oleh Aries *et al.* dalam penelitiannya.²²

Studi lain menyebutkan adanya fenomena *smoking-thrombolysis paradox* pada perokok dengan stroke iskemik. Fenomena ini menyebabkan luaran jangka panjang lebih baik pada perokok daripada bukan perokok dengan stroke iskemik sub tipe aterosklerotik. Perbaikan klinis pada perokok dapat berkaitan dengan reperfusi jaringan otak dimana terapi tPA (*tissue plasminogen activator*, faktor fibrinolitik) memiliki efikasi yang tinggi pada perokok.²⁴ Stroke iskemik sub tipe aterosklerotik kemungkinan memiliki zona penumbra yang luas dan sirkulasi kolateral dapat berperan penting pada proses reperfusi jaringan. Kandungan nikotin dalam rokok memicu adanya angiogenesis yang dapat memfasilitasi sirkulasi kolateral sehingga kemungkinan hal ini yang menyebabkan luaran stroke pada perokok terlihat lebih baik.²⁵ Penemuan ini dapat menjelaskan bahwa luaran stroke antara perokok dan bukan perokok dapat dipengaruhi oleh jenis sub tipe stroke.

Berbeda dengan hasil penelitian pada salah satu studi yang dilakukan di Jepang, Kumagai *et al.* menyebutkan bahwa perokok laki-laki dengan stroke aterosklerotik akut memiliki luaran yang lebih buruk dibandingkan dengan kelompok laki-laki yang tidak merokok. Peneliti tersebut juga menyebutkan bahwa merokok merupakan faktor prognostik luaran stroke pada perokok laki-laki yang independen, tidak terkait dengan variabel lainnya.²⁶

Perbedaan hasil ini dikarenakan pada penelitian ini peneliti tidak mengeksklusi kelompok wanita, dimana jenis kelamin juga berperan sebagai faktor risiko stroke. Selain itu peneliti juga tidak menyesuaikan faktor perancu usia seperti pada penelitian oleh Kumagai *et al.*

Beberapa penelitian epidemiologi, termasuk studi Framingham telah membuktikan bahwa merokok merupakan faktor risiko potensial kejadian stroke, namun hubungan merokok terhadap luaran fungsional stroke belum dapat dijelaskan dengan baik karena adanya perbedaan hasil dari berbagai penelitian yang telah dilakukan sebelumnya. Berdasarkan hasil yang telah diuraikan peneliti, penting untuk diketahui bahwa luaran fungsional stroke iskemik dipengaruhi oleh berbagai faktor. Riwayat merokok merupakan salah satu faktor dalam menentukan luaran stroke. Beberapa faktor lain yang dapat berperan antara lain jenis kelamin, usia, sub tipe stroke, terapi stroke, faktor risiko serebrovaskular lain, penemuan laboratorium, derajat keparahan stroke saat pertama kali masuk rumah sakit, besar dan lokasi infark juga dapat berperan terhadap luaran stroke. Hal ini dapat menjelaskan bahwa menggunakan kebiasaan merokok sebagai faktor untuk melihat luaran stroke masih merupakan kontroversi akibat adanya faktor perancu lain yang juga ikut berperan dalam menentukan luaran stroke. Penelitian ini masih memiliki banyak keterbatasan. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan lebih memperhatikan faktor perancu lain yang dapat mempengaruhi derajat disabilitas pada pasien stroke iskemik akut selain kebiasaan merokok dan jumlah sampel perlu diperbesar dan dihomogenkan melalui proses *matching* (penyeragaman) kriteria inklusi dan eksklusi antara dua kelompok agar faktor perancu dapat dikontrol dan diperoleh hasil yang lebih signifikan.

SIMPULAN

Tidak terdapat perbedaan luaran fungsional yang signifikan pada pasien stroke iskemik akut yang diukur dengan *Canadian Neurologic Scale* (CNS) dan NIHSS pada perokok dan bukan perokok di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Heart Disease and Stroke Statistics - At-a-Glance [Internet]. American Heart Association; 2014 [cited 26 June 2016]. Available from: https://www.heart.org/idc/groups/ahamh-public/@wcm/@sop/@smd/documents/downloadable/ucm_470704.pdf
2. Dinata C, Safrita Y, Sastri S. Gambaran Faktor Risiko dan Tipe Stroke pada Pasien Rawat Inap di Bagian Penyakit Dalam RSUD Kabupaten Solok Selatan Periode 1 Januari 2010 - 31 Juni 2012. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 2013; 2(2):57
3. Laporan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013 [Internet]. 3rd ed. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI; 2013 [cited 21 June 2016]. Available from: <http://www.depkes.go.id/resources/download/general/Hasil%20Riskesdas%202013.pdf>
4. Truelsen T, Begg S, Mathers C. The Global Burden of Cerebrovascular Disease (Global Burden Disease 2000) [Internet]. World Health Organization (WHO); 2006 [cited 24 June 2016]. Available from: http://www.who.int/healthinfo/statistics/bod_cerebrovascularstroke.pdf
5. Eriksen M, Mackay J, Schluger N, Gomeshtapeh F, Drope J. The Tobacco Atlas. 5th ed. Atlanta, Georgia: American Cancer Society, Inc.; 2015
6. NHIS-Adult Tobacco Use-Glossary [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). [cited 26 June 2016]. Available from: https://www.cdc.gov/nchs/nhis/tobacco/tobacco_glossary.htm
7. Baldassarre D, Castelnuovo S, Frigerio B, Amato M, Werba J, De Jong A et al. Effects of Timing and Extent of Smoking, Type of Cigarettes, and Concomitant Risk Factors on the Association Between Smoking and Subclinical Atherosclerosis. *Stroke*. 2009;40(6): 1991-1998
8. Kerr D, Fulton R, Lees K. Seven-Day NIHSS Is a Sensitive Outcome Measure for Exploratory Clinical Trials in Acute Stroke: Evidence From the Virtual International Stroke Trials Archive. *Stroke*. 2012; 43(5):1401-1403
9. Kwakkel G, Veerbeek J, van Wegen E, Nijland R, Harmeling-van der Wel B, Dippel D. (2010). Predictive value of the NIHSS for ADL outcome after ischemic hemispheric stroke: Does timing of early assessment matter? *Journal of the Neurological Sciences*, 294(1-2), pp.57-61
10. Grotta J, Albers G, Broderick J, Kasner S, Lo E, Mendelow A et al. *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management* (Sixth Edition). 6th ed. Elsevier; 2015
11. Quinn T, Harrison J, McArthur K. Assessment scales in stroke: clinimetric and clinical

- considerations. *Clinical Interventions in Aging*. 2013;:201
12. Appelros P, Stegmayr B, Terent A. Sex Differences in Stroke Epidemiology: A Systematic Review. *Stroke*. 2009;40(4):1082-1090
13. Toyoda K. Epidemiology and Registry Studies of Stroke in Japan. *Journal of Stroke*. 2013;15(1):21
14. Barker-Collo S, Bennett D, Krishnamurthi R, Parmar P, Feigin V, Naghavi M et al. Sex Differences in Stroke Incidence, Prevalence, Mortality and Disability-Adjusted Life Years: Results from the Global Burden of Disease Study 2013. *Neuroepidemiology*. 2015;45(3):203-214
15. WHO. Global Adult Tobacco Survey: Indonesia Report 2011 [Internet]. Jakarta: World Health Organization; 2012 [cited 22 June 2016]. Available from: http://www.searo.who.int/tobacco/data/gats_indonesia_2011.pdf
16. Siddique M, Nur Z, Mahbub M, Alam M, Miah M. Clinical Presentation and Epidemiology of Stroke : A Study of 100 Cases. *Journal of Medicine* [Internet]. 2009 [cited 10 September 2017];10(2). Available from: <https://www.banglajol.info/index.php/JOM/article/view/2820/0>
17. Munir, B., Rasyid, H., & Rosita, R. Relationship between the Random Blood Glucose Levels during Admission at Emergency Room with Clinical Output in Acute Ischemic Stroke Patients. *Malang Neurology Journal*, 1(2), (2015). 52-60. doi:<http://dx.doi.org/10.21776/ub.mnj.2015.001.02.2>
18. Goldstein L, Adams R, Alberts M, Appel L, Brass L, Bushnell C et al. American Heart Association; American Stroke Association Stroke Council. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: co-sponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *American Journal of Ophthalmology* [Internet]. 2006 [cited 11 September 2017];142(4):716. Available from: <http://stroke.ahajournals.org/content/37/6/1583.long>
19. Ovbiagele B, Weir C, Saver J, Muir K, Lees K. Effect of Smoking Status on Outcome after Acute Ischemic Stroke. *Cerebrovascular Diseases*. 2006;21(4):260-265
20. Sari, I., & Islam, M. (2016). The Comparison between Deficit Functional Neurologist with Von Willebrand Factor Levels in Acute Thrombotic Stroke Patients. *Malang Neurology Journal*, 2(1), 1-8. doi:<http://dx.doi.org/10.21776/ub.mnj.2016.002.01.1>
21. Moulin S, Padjen-Bogosavljevic V, Marichal A, Cordonnier C, Jovanovic D, Gautier S et al. Influence of Differences in Case Mix on the Better Outcome of Smokers after Intravenous Thrombolysis for Acute Cerebral Ischemia. *European Neurology*. 2012;67(3):178-183
22. Aries M, Uyttenboogaart M, Koch M, Langedijk M, Vroomen P, Luijckx G et al. Does smoking influence outcome after intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke?. *European Journal of Neurology*. 2009;16(7):819-822
23. Lee J, Lee J, Ahn S, Jang M, Oh M, Kim C et al. Smoking is Not a Good Prognostic Factor following First-Ever Acute Ischemic Stroke. *Journal of Stroke* [Internet]. 2015 [cited 12 September 2017];17(2):177. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4460337/>
24. Kufner A, Nolte C, Galinovic I, Brunecker P, Kufner G, Endres M et al. Smoking-Thrombolysis Paradox: Recanalization and Reperfusion Rates After Intravenous Tissue Plasminogen Activator in Smokers With Ischemic Stroke. *Stroke* [Internet]. 2013 [cited 12 September 2017];44(2):407-413. Available from: <http://stroke.ahajournals.org/content/44/2/407.long>
25. Bang O, Park H, Lee P, Kim G, Chung C, Lee K. Improved outcome after atherosclerotic stroke in male smoker. *Journal of the Neurological Sciences*. 2007;260(1-2):43-48
26. Kumagai N, Okuhara Y, Iiyama T, Fujimoto Y, Takekawa H, Origasa H et al. Effects of smoking on outcomes after acute atherothrombotic stroke in Japanese men.

Journal of the Neurological Sciences
[Internet]. 2013 [cited 14 September
2017];335(1-2):164-168. Available from:

[http://www.jns-journal.com/article/S0022-510X\(13\)02932-8/fulltext](http://www.jns-journal.com/article/S0022-510X(13)02932-8/fulltext)