

Hubungan Kadar Asam Urat Serum sebagai Prediktor terhadap Keluaran Fungsional Penderita Stroke Iskemik Akut di RSUD dr. Abdul Aziz Singkawang

Wendy Wongso¹, Dyan Roshinta Laksmi Dewi², Pandu Indra Bangsawan³

¹Program Studi Pendidikan Dokter, FK UNTAN

¹SMF Neurologi, RSUD dr. Soedarso Pontianak

¹Departemen Farmakologi, Program Studi Pendidikan Dokter, FK UNTAN

Abstrak

Latar belakang. Stroke merupakan penyebab utama kematian, kesakitan dan kecacatan di dunia. Asam urat sering digunakan sebagai prediktor terhadap keluaran buruk pada beberapa penyakit seperti gagal jantung, penyakit jantung koroner, dan stroke. **Metode.** Penelitian observasional dengan rancangan *cohort prospective* yang dilakukan di bangsal penyakit dalam RSUD dr. Abdul Aziz Singkawang. **Hasil.** Subjek penelitian dengan kadar asam urat rendah-normal dengan asam urat tinggi tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna terhadap keluaran fungsional (peningkatan skor atau penurunan skor < 4, keluaran buruk; penurunan skor ≥ 4 , keluaran baik). Hasil analisis korelasi menunjukkan terdapatnya korelasi negatif bermakna antara kadar asam urat terhadap keluaran fungsional (penurunan skor NIHSS). **Kesimpulan.** Tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara kadar asam urat rendah-normal dan asam urat tinggi terhadap keluaran fungsional. Semakin tinggi kadar asam urat maka semakin kecil angka penurunan skor NIHSS.

Kata kunci: stroke iskemik akut, asam urat, prediktor, keluaran fungsional

Background. Stroke is the leading cause of death, morbidity and disability in the world. Uric acid is often used as a predictor of poor outcome in several diseases such as heart failure, coronary heart disease, and stroke, but some previous studies showed that uric acid acts as an antioxidant. **Method.** Observational study with a prospective cohort design conducted in internal medicine wards dr. Abdul Aziz Hospital Singkawang. **Result.** Research subjects with low-normal levels of uric acid and high uric acid showed no significant difference in functional outcome (scores increase or decrease in score <4, the poor outcome; decrease in score ≥ 4 , good outcome). The results of correlation analysis showed the presence of a significant negative correlation between the levels of uric acid on the functional outcome (NIHSS score reduction). **Conclusion.** There was no significant difference between the levels of low-normal uric acid and high uric acid on functional outcome. The higher levels of uric acid, the smaller the rate of decline in NIHSS score.

Key words: acute ischemic stroke, uric acid, predictor, functional outcome

PENDAHULUAN

Stroke merupakan penyebab kematian keempat tertinggi di Amerika Serikat pada tahun 2008.¹ Selain sebagai penyebab kematian, stroke adalah penyebab utama kecacatan pada orang dewasa.² Prevalensi stroke di Indonesia tahun 2013 berdasarkan diagnosis tenaga kesehatan sebesar 7‰ dan yang terdiagnosa tenaga kesehatan atau gejala sebesar 12,1‰. Prevalensi stroke di Kalimantan Barat pada tahun 2013 mengalami peningkatan dari 4,6‰ pada tahun 2007 menjadi 5,8‰ pada tahun 2013.³ Data dari RSUD Dr. Abdul Aziz Singkawang menunjukkan kasus stroke pada tahun 2013 mencapai 67 kasus dan meningkat pada tahun 2014 menjadi

164 kasus.

Banyak penelitian yang dilakukan untuk mengetahui derajat keparahan dari defisit neurologis yang terjadi atau kehilangan fungsional akibat stroke. *National Institute of Health and Stroke Scale (NIHSS)* merupakan salah satu instrument untuk mengukur derajat keparahan stroke dan defisit neurologis.⁴

Beberapa penelitian terdahulu telah menunjukkan adanya hubungan antara stroke iskemik dengan peningkatan stres oksidatif, yang disertai dengan pembentukan radikal bebas. Keadaan iskemik otak memicu biosintesis asam urat yang menghasilkan radikal bebas.⁵

Peran asam urat saat ini masih

belum jelas. Beberapa penelitian terdahulu menunjukkan bahwa peningkatan kadar asam urat merupakan faktor resiko untuk penyakit jantung dan stroke.^{6,7} Asam urat yang tinggi sering dikaitkan dengan keluaran yang buruk pada pasien dengan gagal jantung,⁸ penyakit jantung koroner,⁹ dan stroke^{10,11} namun, beberapa penelitian menunjukkan bahwa asam urat berperan sebagai “*free radical scavenger*” dan antioksidan.^{5,12,13}

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan rancangan kohort prospektif. Populasi target dalam penelitian ini adalah seluruh pasien stroke iskemik

akut di RSUD dr.Abdul Aziz Singkawang. Sebanyak 30 sampel dipilih dengan teknik *consecutive sampling* berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi.

Data penelitian diambil dari hasil wawancara, rekam medis, dan pemeriksaan secara langsung. Data kemudian dianalisa dengan menggunakan aplikasi SPSS 22.0.

Dilakukan uji hipotesis Chi-square untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan kelompok subjek penelitian dengan kadar asam urat rendah-normal dan asam urat tinggi terhadap keluaran fungsional pada penderita stroke iskemik akut. Uji hipotesis Pearson dilakukan untuk mengetahui ada tidaknya korelasi kadar asam urat terhadap keluaran

fungsional pada penderita stroke iskemik akut.

HASIL

Hasil pada penelitian ini diperoleh dari 30 sampel yang memenuhi kriteria penelitian. Sampel yang berusia kurang dari sama dengan 65 tahun berjumlah 17 orang (56,7%) dan sampel yang berusia lebih dari 65 tahun sebanyak 13 orang (43,3%). Sampel dengan jenis kelamin laki-laki sebanyak 18 orang (60%) dan perempuan sebanyak 12 orang (40%). Sampel dengan kadar asam urat tinggi sebanyak 7 orang (23,3%) dan sampel dengan kadar asam urat rendah-normal sebanyak 23 orang (76,7%). Rerata kadar asam urat

dalam penelitian ini adalah $5,60 \pm 2,80$ mg/dL dengan rentang 2,3 – 15,01 mg/dL. Sampel dengan tingkat keparahan stroke berat sebanyak 8 orang (26,7%), dengan tingkat keparahan sedang sebanyak 21 orang (70%) dan sampel dengan tingkat keparahan stroke ringan sebanyak 1 orang (3,3%). Sampel dengan dislipidemia sebanyak 17 orang (56,7%) dan tanpa dislipidemia sebanyak 13 orang (43,3%). Sampel dengan hiperglikemia sebanyak 10 orang (33,3%) dan sampel dengan normoglikemia sebanyak 20 orang (66,7%). Sampel dengan keluaran buruk sebanyak 20 orang (66,7%) dan 10 orang (33,3%) mengalami keluaran baik.

Analisis untuk mencari ada

tidaknya perbedaan antara kelompok usia, ada tidaknya dislipidemia, dan kadar gula darah sewaktu terhadap keluaran fungsional pada penderita stroke iskemik akut menggunakan uji *Fisher* dengan nilai p berturut-turut adalah $1,000$ (usia), $0,705$ (dislipidemia) dan $0,101$ (gula darah)

Analisis untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan kadar asam urat serum terhadap keluaran fungsional digunakan uji *Fisher* dengan nilai $p = 1,000$

Analisis untuk mengetahui korelasi antara kadar asam urat serum terhadap keluaran fungsional digunakan uji *Pearson* dengan hasil $p = 0,018$ dan $r = -0,431$.

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini, didapatkan subjek dengan jenis kelamin pria sebanyak 18 orang (60%) dan perempuan sebanyak 12 orang (40%). Penelitian yang dilakukan oleh Hartono pada tahun 2005 menunjukkan bahwa penderita stroke iskemik lebih banyak pada jenis kelamin laki-laki yaitu sebesar 56,7%.¹⁴ Fitri (2010) pada penelitiannya menunjukkan bahwa 54,5% dari keseluruhan subjek penelitian dengan stroke iskemik adalah laki-laki.¹⁵

Rerata usia pada penelitian ini adalah $63,83 \pm 9,28$ tahun dengan rentang usia 39 tahun hingga 80 tahun dimana kelompok usia terbanyak adalah ≤ 65 tahun

(56,7%). Penelitian yang dilakukan Fitri (2010) menunjukkan rerata usia pasien stroke iskemik adalah $63,36 \pm 8,38$ tahun. Dengan rentang usia tertinggi adalah 61-70 tahun.¹⁵

Rerata kadar asam urat serum pada penelitian ini adalah $5,60 \pm 2,80$ mg/dL dengan rentang 2,3 mg/dL hingga 15,01 mg/dL. Pada penelitian ini lebih banyak subjek penelitian dengan kadar asam urat normal (76,7%). Rerata asam urat pada penelitian Mehrpour (2012) adalah $5,94 \pm 1,70$ mg/dL.¹⁶ Penelitian Hartono (2005) menunjukkan bahwa lebih banyak pasien stroke dengan kadar asam urat normal.¹⁴

Pada penelitian ini, 21 orang subjek mengalami stroke iskemik

sedang (70%), 8 orang subjek mengalami stroke iskemik berat (30%), dan 1 orang subjek mengalami stroke iskemik ringan (3,3%). Penelitian Gondowardaja (2014) menunjukkan bahwa 62,2% penderita stroke iskemik memiliki derajat keparahan sedang saat masuk rumah sakit.¹⁷

Berdasarkan ada tidaknya dislipidemia, lebih banyak subjek penelitian yang mengalami dislipidemia yaitu sebanyak 17 orang (56,7 %). Penelitian yang dilakukan oleh Cynthia et al. (2014) menunjukkan bahwa 56% pasien stroke mengalami dislipidemia.¹⁸ Putaala et al. (2009) pada penelitiannya menunjukkan bahwa faktor resiko tersering pada penderita

stroke adalah dislipidemia (60%).¹⁹

Berdasarkan kadar gula darah sewaktu, 10 subjek penelitian (33,3%) memiliki kadar gula darah \geq 140 mg/dL. Penelitian yang dilakukan oleh Luitse et al. pada tahun 2012 menyatakan bahwa hiperglikemia muncul sebesar 30-40% pada pasien stroke iskemik akut.²⁰

Hasil analisa statistik dengan menggunakan uji Fisher untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan yang bermakna antara kelompok usia $>$ 65 tahun dengan \leq 65 tahun terhadap keluaran fungsional diperoleh nilai p sebesar 1,000 ($p >$ 0,05). Hal ini menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna antara kelompok usia $>$ 65 tahun

dengan \leq 65 tahun terhadap keluaran fungsional. Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa peningkatan usia berhubungan dengan keluaran yang buruk.²¹ Perbedaan hasil penelitian ini dikarenakan adanya faktor risiko lain yang mempengaruhi keluaran stroke seperti luas infark.²²

Hasil analisa untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan yang bermakna antara kelompok subjek dengan dislipidemia dan kelompok tanpa dislipidemia terhadap keluaran fungsional diperoleh nilai p sebesar 0,705 ($p >$ 0,05). Hal ini menunjukkan tidak adanya perbedaan yang bermakna antara kelompok subjek dengan

dislipidemia dan tanpa dislipidemia terhadap keluaran fungsional. Penelitian yang dilakukan oleh Tian et al. (2014) menunjukkan bahwa kadar kolesterol total, kolesterol LDL, dan kolesterol HDL serum berhubungan bermakna terhadap keluaran pasien stroke.²³ Perbedaan hasil penelitian ini dikarenakan ukuran keluaran yang digunakan oleh peneliti dan Tian et al. berbeda. Tian et al. menggunakan instrument NIHSS dengan ukuran skor NIHSS > 10 ketika keluar rumah sakit atau kematian sebagai keluaran. Hasil analisa ini dikarenakan terapi yang telah dilakukan di RSUD Dr. Abdul Aziz dengan pemberian simvastatin sebagai terapi emergensi. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa

monitoring kadar lipid dengan pemberian statins dalam terapi stroke iskemik dapat meningkatkan perbaikan keluaran pada penderita stroke iskemik.^{24,25}

Hasil analisa untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan yang bermakna antara kadar gula darah sewaktu ≥ 140 mg/dL dengan < 140 mg/dL terhadap keluaran fungsional diperoleh nilai p sebesar 0,101. Hal ini menunjukkan tidak adanya perbedaan yang bermakna antara kadar gula darah sewaktu ≥ 140 mg/dL dengan < 140 mg/dL terhadap keluaran fungsional. Penelitian yang dilakukan oleh Napitupulu (2011) menunjukkan tidak adanya hubungan yang bermakna antara kadar gula darah sewaktu terhadap penurunan

skor NIHSS.²⁶ Penelitian yang dilakukan oleh Fuentes (2010) menemukan bahwa kadar GDS > 155 mg/dL dapat dijadikan sebagai prediktor keluaran pasien stroke.²⁷ Perbedaan hasil penelitian ini dikarenakan instrumen keluaran yang berbeda. Penelitian yang dilakukan oleh Fuentes (2010) menggunakan instrument skor Rankin dimana komponen neurologik yang diukur dalam skor tersebut hanya komponen motorik dan kesadaran,²⁶ sedangkan Napitupulu (2011) menggunakan instrument NIHSS yang menilai komponen kesadaran, fungsi motorik, saraf kranial, neglect, dan bahasa.²⁷

Hasil penelitian diperoleh nilai p sebesar 1,000 ($p > 0,05$), RR

sebesar 1,095, dan IK 95% sebesar 0,628-1,909, menunjukkan tidak terdapatnya perbedaan yang bermakna antara kadar asam urat rendah-normal dengan asam urat tinggi terhadap keluaran fungsional.

Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Miedema et al. pada tahun 2012 yang menunjukkan tidak ada hubungan yang bermakna antara perbandingan kadar asam urat terhadap keluaran fungsional dengan kategori keluaran baik apabila terjadi penurunan skor NIHSS ≥ 4 poin dan keluaran buruk apabila tidak terjadi penurunan atau penurunan skor NIHSS < 4 poin.²⁸

Penelitian yang dilakukan oleh Hartono pada tahun 2005 di RSUD

Dr. Kariadi Semarang menunjukkan terdapatnya perbedaan yang bermakna antara kadar asam urat normal dan tinggi terhadap keluaran fungsional dengan kategori keluaran baik, tetap, dan buruk ($p = 0,000$).¹⁴ Weir et al. (2003) pada penelitiannya menyatakan bahwa tanpa memperhatikan pada faktor prognostik lainnya, kadar asam urat yang tinggi memprediksikan keluaran yang buruk dan tingkat kejadian vaskuler yang tinggi.¹¹

Penelitian Chamorro et al. pada tahun 2002 menyatakan bahwa pasien dengan stroke iskemik akut, terjadi peningkatan keluaran yang baik sebesar 12% untuk peningkatan setiap miligram per desiliter asam urat serum (OR = 1,12; IK 95% =

1,00 – 1,25).¹³ Penelitian serupa yang dilakukan oleh Zhang et al. pada tahun 2010 menunjukkan bahwa peningkatan kadar asam urat serum merupakan prediktor *independent* terhadap keluaran klinik yang baik pada dewasa muda dengan infark serebri ($p = 0,006$; OR : 0,997; IK 95% : 0,994 – 0,999).²⁹

Perbedaan hasil penelitian yang tidak sejalan ini dikarenakan perbedaan instrumen keluaran fungsional dan ukuran keluaran fungsional berdasarkan perubahan skor NIHSS yang berbeda. Peneliti menggunakan instrument NIHSS dan membedakan kategori keluaran fungsional menjadi keluaran baik apabila terjadi penurunan skor NIHSS ≥ 4 poin dan keluaran buruk

apabila tidak terjadi penurunan skor atau terjadi penurunan skor < 4 poin²⁸ sedangkan penelitian yang dilakukan oleh Hartono pada tahun 2005 tidak diketahui pembagian kategori keluaran fungsional berdasarkan skor NIHSS dan instrumen keluaran yang digunakan oleh Weir et al. (2003) adalah keluaran baik apabila subjek penelitian masih hidup di rumah dan keluaran buruk apabila subjek penelitian meninggal atau masih hidup namun dalam perawatan.¹¹ Instrumen keluaran yang digunakan oleh Chamorro et al. (2002) adalah skor Mathew¹³ dan penelitian Zhang et al. (2010) menggunakan instrument Modified Rankin Scale.²⁹

Peranan asam urat sampai saat

ini masih tidak jelas. Penelitian yang dilakukan Dimitroula et al. pada tahun 2008 menunjukkan bahwa asam urat berperan sebagai *free radical scavenger*¹² dan dalam studi Hediger et al. (2005) menunjukkan bahwa asam urat berpotensi sebagai antioksidan⁵ sedangkan penelitian yang dilakukan oleh Cherubini et al. (2000) menunjukkan terdapatnya peningkatan kadar asam urat pada penderita stroke iskemik akut dengan keluaran buruk.³⁰

Hasil uji korelasi *Pearson* untuk mencari korelasi kadar asam urat serum dengan keluaran fungsional diperoleh p sebesar 0,018 ($p < 0,05$). Berdasarkan hasil uji secara statistik ini dapat disimpulkan bahwa terdapat korelasi yang

bermakna antara kadar asam urat serum terhadap keluaran fungsional. Hasil analisa statistik ini ditunjang dengan hasil perhitungan nilai kekuatan dan arah korelasi (r). Nilai kekuatan korelasi yang diperoleh adalah sebesar 0,431 dengan arah korelasi negatif (-). Hasil perhitungan nilai kekuatan korelasi (r) tersebut menunjukkan adanya korelasi dengan kekuatan sedang. Arah korelasi negatif menjelaskan adanya korelasi yang berjalan berlawanan dimana semakin besar nilai kadar asam urat semakin kecil perbaikan keluaran fungsional (penurunan skor semakin kecil). Hal ini menunjukkan tidak terdapatnya peranan asam urat sebagai *free radical scavenger* ataupun

antioksidan dalam penelitian ini.

Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Hartono pada tahun 2005 di RSUD Dr. Kariadi Semarang menunjukkan bahwa adanya korelasi negatif yang bermakna antara kadar asam urat serum sewaktu masuk rumah sakit dengan perubahan skor NIHSS hari ke-7 ($p = 0,000$).¹⁴ Semakin tinggi kadar asam urat serum maka perubahan NIHSS semakin kecil dengan koefisien korelasi sebesar 0,498. Dari penelitian Hartono (2005) didapatkan kesimpulan bahwa asam urat yang normal diharapkan skor NIHSS semakin membaik.

Hasil penelitian yang dilakukan oleh Cherubini et al. pada

tahun 2000 mengenai hubungan profil antioksidan, yang mencakup vitamin C, A, E, dan asam urat, enzim *superoxide dismutase* (SOD) dan *glutathione peroxidase*, dengan keluaran pada pasien stroke iskemik akut menunjukkan kadar sebagian besar antioksidan menurun segera setelah serangan stroke iskemik akut, yang tampaknya merupakan konsekuensi dari peningkatan stress oksidatif. Pasien dengan keluaran yang buruk yang diukur pada akhir minggu pertama setelah onset, menunjukkan penurunan kadar vitamin C dan aktivitas enzim SOD, dan peningkatan vitamin A dan asam urat dibanding pasien yang stabil.³⁰

Beberapa penelitian terdahulu telah menunjukkan bahwa iskemia

akibat stroke iskemik meningkatkan aktivitas enzim xanthine oxidase (XO) sehingga menjadi sumber utama produksi radikal bebas selama iskemia/ cedera reperfusi. Hal ini menjadi latar belakang penelitian yang dilakukan oleh Taheraghdam et al. pada tahun 2012 untuk menilai relevansi klinis (keluaran fungsional) dari pemberian regimen allopurinol selama 3 bulan pada pasien stroke iskemik akut dengan kadar asam urat yang tinggi tanpa mempertimbangkan perubahan kadar asam urat serum. Hasil penelitian Taheraghdam menunjukkan pengobatan allopurinol meningkatkan status fungsional 3 bulan pasien stroke iskemik akut dengan kadar asam urat serum yang

tinggi tanpa mempertimbangkan efek penurunan oleh allopurinol pada asam urat serum.³¹ Penelitian serupa yang dilakukan oleh Muir et al. tahun 2008 menunjukkan bahwa pemberian allopurinol dalam dosis tinggi (300 mg) dalam 6 minggu menurunkan kadar asam urat dan berperan sebagai tindakan pencegahan setelah stroke.³²

Penelitian ini menunjukkan bahwa asam urat yang merupakan hasil akhir sintesis purin dengan bantuan enzim XO lebih berperan sebagai sumber utama produksi radikal bebas daripada berperan sebagai antioksidan. Semakin tinggi kadar asam urat maka semakin kecil penurunan skor NIHSS. Penelitian yang dilakukan Miedema (2012)

tidak mendapatkan efek neuroprotektif dari asam urat pada fase akut dan lanjutan stroke iskemik. Miedema menjelaskan bahwa kemungkinan peranan asam urat sebagai neuroprotektif sangat lemah untuk menghasilkan hubungan yang bermakna pada skala keluaran.²⁸

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian terhadap 30 responden penderita stroke iskemik akut di RSUD Dr. Abdul Aziz Singkawang mengenai hubungan kadar asam urat serum sebagai prediktor terhadap keluaran fungsional pada penderita stroke iskemik akut, dapat ditarik kesimpulan bahwa:

1. Tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara kadar asam urat rendah-normal dengan asam urat tinggi terhadap keluaran fungsional.
2. Semakin tinggi kadar asam urat serum maka semakin kecil angka penurunan skor NIHSS.

DAFTAR PUSTAKA

1. CDC. Prevalence of Stroke - United States, 2006-2010. 2012; 61 (20): 379-82.
2. Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, Mazziota, JC et al. Bradley's Neurology in Clinical Practice. Elsevier Saunders. 2010.
3. Badan Pembinaan dan Pengembangan Kesehatan. Riset Kesehatan Dasar: Riskesdas 2013. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2013.
4. Goldstein LB, Albertz MJ, Brass LM et al. Primary Prevention of Ischemic Stroke. Stroke. 2006; 37 : 1583-633.
5. Matthias A Hediger, Richard JJ; Hiroki M, et al. Molecular Physiology of Urate Transport. Physiology.2005; 20 :125-33.
6. Michiel J Bos; Peter JK; Albert H; Jacqueline CH; Witteman and Breteler, MB. Uric Acid Is A Risk Factor for Myocardial Infarction and Stroke: the Rotterdam Study. Stroke;a Journal of Cerebral Circulation. 2006; 37: 1503-507
7. Schretlen DJ, Inscore AB, Vannorsdall T, Kraut M, Pearlson GD, et al. Serum uric acid and brain ischemia in normal elderly adults. Neurology. 2007; 69:1418-423.
8. Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M, Shama R, Francis D, et al. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. Circulation. 2003; 107: 1991-997
9. Liese AD, Hense HW, Lowel H, Doring A, Tietze M, et al. Association of serum uric acid with all-cause and cardiovascular disease mortality and incident myocardial infarction in the MONICA Augsburg cohort. World Health Organization Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases. Epidemiology. 1999; 10:391-97.
10. Karagiannis A, Mikhailidis DP, Tziomalos K, Sileli M, Sasvatiianos S, et al. Serum Uric Acid As An Independent Predictor Of Early Death After Acute Stroke. Circulation. 2007; 71:1120-127.
11. Christopher J Weir, Scott WM, Matthew RW, Kennedy RL. Serum Urate As An Independent Predictor of Poor Outcome And Future Vascular Events After Acute Stroke. Stroke. 2003; 34:1951-956.

12. Dimitroula HV, Hatzitolios AI, Karvounis HI. The role of uric acid in stroke: the issue remains unresolved. *Neurologist*.2008; 14(4):238-42.
13. Chamorro A, Victor O, Alvaro C. Prognostic Significance of Uric Acid Serum Concentration in Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2002; 33: 1048-52.
14. Hartono. Peran Asam Urat Sebagai Indikator Perkembangan Penyakit Stroke Iskemik Akut Terhadap Hasil Pemeriksaan National Institute of Health Stroke Scale (Tesis). Semarang: Universitas Diponegoro. 2005.
15. Fasiah I Fitri. Peranan Kadar Feritin dan Kadar Asam Urat Sebagai Faktor Prognostik Pada Stroke Iskemik Akut (Tesis). Medan : Universitas Sumatera Utara. 2010.
16. Masoud Mehrpour, Mahbueh K; Neda N; Mohamad RM. et al. Serum Uric Acid Levels in Acute Stroke Patients. *Medical Journal of The Islamic Republic of Iran*. 2012; 26(2):66-72
17. Yoanes Gondowardaja. Kadar CRP Serum Tinggi Pada Penderita Stroke Iskemik Akut Sebagai Prediktor Luaran Buruk Selama Perawatan (Tesis). Denpasar: Universitas Udayana. 2014
18. Cynthia A, Yogeesh KS, Arunachalam R. Dyslipidemia in Stroke. *IOSR-JDMS*. 2014; 13(4):45-49.
19. Jukka Putaala, Antti JM, Tiina MM, Nina K, et al. Analysis of 1008 Consecutive Patients Aged 15 to 49 With First-Ever Ischemic Stroke The Helsinki Young Stroke Registry. *Stroke*. 2009; 40(4):1195-1203.
20. Merel JA Luitse, Geert Jan B, Guy EHMR, L Jaap Kapeere. Diabetes, Hyperglycaemia, And Acute Ischaemic Stroke. *The Lancet Neurology*. 2012; 11(3):261-71.
21. Pallav Bhatnagar, Devesh Sinha, Richard Parker, Paul Geyler, et al. Intravenous Thrombolysis In Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review And Meta-analysis To Aid Decision Making In Patients Over 80 Years of Age. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2011; 82(7):712-17.
22. Ribo M, Flores A, Mansilla E, Rubiera M, et al. Age-Adjusted Infarct Volume Treshold for Good Outcome After Endovascular Treatment. *Journal of Neurointerventional Surgery*. 2014; 6(6): 418-22.
23. Xu Tian, Zhang Jin Tao, Yang Mei, Zhang Huan, et al. Dyslipidemia And Outcome in Patients With Acute Ischemic Stroke. *Biomedical And Environmental Sciences*. 2014; 27(2) :106-10.
24. Vincent Prinz & Matthias Endres. Statins And Stroke: Prevention And Beyond. *Neurology*.2011; 24(1):75-80.
25. Bo Song, Yilong Wang, Xingquan Zhao, Liping Liu, Cunxue Wang, et al. Association Between Statin Use And Short-Term Outcome Based On Severity of Ischemic Stroke: A Cohort Study. *PloS ONE*. 2014; 9(1): e84389.

26. Edward Y Napitupulu. Pengaruh Kadar Glukosa Darah Sewaktu Terhadap Keluaran Neurologik Pada Penderita Stroke Iskemik Fase Akut Nondiabetik (Tesis). Semarang: Universitas Diponegoro. 2011
27. Blanca Fuentes, Maria AO Casarrubios, Belen SanJose, Jose Castillo, et al. Persistent Hyperglycemia > 155 mg/dL in Acute Ischemic Stroke Patients: How Well Are We Correcting It? Implication For Outcome. *Stroke*. 2010; 41:2362-65.
28. Irene Miedema, Maarten Uyttenboogaart, Marcus Koch, Berry Kremer, et al. Lack of Association Between Serum Uric Acid Levels And Outcome in Acute Ischemic Stroke. *Journal of Neurological Sciences*. 2012; 319(1-2):51-55.
29. Bin Zhang, Cong Gao, Ning Yang, WeiZhi Zhang, et al. Is Elevated SUA Associated With a Worse Outcome in Young Chinese Patients With Acute Cerebral Ischemic Stroke?. *BMC Neurology*. 2010; 10: 82.
30. Antonio Cherubini, Maria Christina Polidori, Mario Bregnocchi, et al. Antioxidant Profile And Early Outcome in Stroke Patients. *Stroke*. 2000; 31:2295-300.
31. Ali A Taheraghdam, Ehsan Sharifipour, Ali Pashapour, Shahryar Namdar, et al. Allopurinol As A Preventive Contrivance After Acute Ischemic Stroke in Patients With A High Level of Serum Uric Acid: A Randomized, Controlled Trial. *Med Princ Pract*. 2014; 23:134-39.
32. Scott W Muir, Craig Harrow, Jesse Dawson, Kennedy Lees, et al. Allopurinol Use Yield Potentially Beneficial Effect on Inflammatory Indices in Those With Recent Ischemic Stroke: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Stroke*. 2008; 39(12):3303-7.