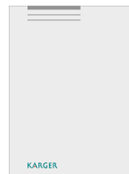


Asia Pacific Stroke Conference 2018

Annual Conference of the Asia Pacific Stroke Organization (APSO), Jakarta, September 2018: Abstracts

Editor(s): Yoon, Byung-Woo (Seoul)
Venketasubramanian, Narayanaswamy (Singapore)
Tan, Kay Sin (Kuala Lumpur)
Misbach, Jusuf (Jakarta)
Huang, Chen Ya (Hong Kong)
Kusuma, Yohanna (Jakarta)
Basuki, Andy (Jakarta)
Hamdan, Muhammad (Surabaya)
Lee, Tsong-Hai (Taoyuan)
Pandian, Jeyaraj (Ludhiana)
Ranawaka, Udaya (Colombo)
Soertidewi, Lyna (Jakarta)
Suwanwela, Nijasri (Bangkok)
Uchiyama, Shinichiro (Tokyo)
Yan, Bernard (Parkville, VIC)

Status: available
Publication year: 2018



Bibliographic Details

Editor(s): Yoon, Byung-Woo (Seoul)
Venketasubramanian, Narayanaswamy (Singapore)
Tan, Kay Sin (Kuala Lumpur)
Misbach, Jusuf (Jakarta)
Huang, Chen Ya (Hong Kong)
Kusuma, Yohanna (Jakarta)
Basuki, Andy (Jakarta)
Hamdan, Muhammad (Surabaya)
Lee, Tsong-Hai (Taoyuan)
Pandian, Jeyaraj (Ludhiana)
Ranawaka, Udaya (Colombo)
Soertidewi, Lyna (Jakarta)
Suwanwela, Nijasri (Bangkok)
Uchiyama, Shinichiro (Tokyo)
Yan, Bernard (Parkville, VIC)

Asia Pacific Stroke Conference 2018
Annual Conference of the Asia Pacific Stroke Organization (APSO), Jakarta, September 2018: Abstracts
e-ISBN: 978-3-318-06433-9
DOI: 10.1159/isbn.978-3-318-06433-9
[Read More](#)

O-1. Cerebrovascular Occlusive Disease**Exploring the Neuroprotective Potential of Chlorogenic Acid: An In-vivo and In-silico Approach**

Gaurav Kumar, Sumedha Mukherjee, Ranjana Patnaik

Electrophysiology Lab, School of Biomedical Engineering,
Indian Institute of Technology (BHU), Varanasi, UP, India

Background and Objectives: Stroke is life-threatening neurological disorder and a leading cause of adult disability. Several clinical trials have been performed using potential neuroprotective agents, none of them has proven to be useful for providing functional recovery from ischemic stroke. Therefore, present in-vivo and in-silico study were designed to investigate the plasma pharmacokinetics, brain penetration and neuroprotective potential of chlorogenic acid (CGA) in rats.

Methods: The molecular docking simulation was performed to evaluate the inhibition potential of chlorogenic acid for MMP-2, MMP-9, NMDA, nNOS, and iNOS. The plasma pharmacokinetics and brain penetration study is also performed. To evaluate neuroprotective activity, brain infarction, % brain water content, blood-brain barrier (BBB) disruption along with the level of nitrate, glutamate, and calcium were observed in the sham, ischemic and treated rats.

Results: The CGA was docked with mediators of neuronal dysfunction, i.e., MMP-2, MMP-9, NMDA, nNOS and iNOS active sites along with their inhibitors. Chlorogenic acid has formed a number of H-bonds and established hydrophobic contacts with the active site of MMP-2, MMP-9, NMDA, nNOS and iNOS as compared to their inhibitors. Result of brain penetration study suggest that the exposure of CGA in the brain after intranasal administration was significantly higher (4 times) as compared to the intravenous administration reflecting significant brain uptake of CGA through nasal route. The brain water content, brain infarction, and BBB disruption were significantly reduced in the treated group ($p < 0.005$). As well as the level of nitrate, nitrite, glutamate, and calcium were substantially restored in the treated group ($p < 0.005$).

Conclusion: The CGA confers neuroprotection by inhibiting molecular mediators of neuronal disability and can be developed as potent neurotherapeutics to combat ischemic stroke.

Keywords: Cerebral Ischemia, Neuroprotection, Chlorogenic acid, Molecular docking, Brain penetration.

O-2. Acute Stroke Management**Ischemic Stroke and tPA: A Plight of Nepal**

Avinash Chandra

Annapurna Neurological Institute and Allied Science, Nepal

Background and Objectives: To present the scenario of cerebrovascular disorder, usage of intravenous tPA and other management strategy in acute ischemic stroke in Nepal. Nepal stands as one of the poorest nation on the planet. The poor health care system, nearly no insurance coverage and expensive health care costs, very small number of trained healthcare individual only makes the situation more grimful. Stroke care units are an essential ingredient underpinning safe implementation of stroke thrombolysis. Intravenous tissue plasminogen activator (tPA) has been licensed in Nepal for thrombolysis in selected patients with acute ischaemic stroke only recently. The use of tPA is still low but is increasing across Nepal, and the pioneer being Annapurna Neurological Institute and Allied Sciences (ANIAS).

Material and Methods: Institutional audit was carried out from last two years (2015–2017) and the cases with 'acute stroke/hyperacute stroke' were collected from database in ANIAS. Clinical information e.g. Age, Sex, NIHSS, Risk factors, time duration of using tPA and presentation of ischemic stroke to ER data were collected retrospectively. Observational (correlational) analysis was carried out. Stroke severity was determined with using different scales like National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), Modified Rankin Scale (MRS).

Results: From all stroke patients, more than 6% were acute stroke among which, less than 4% were presenting to ER within therapeutic window time of tPA usage and the good outcome in terms of NIHSS and MRS scale were achieved in almost all of the tPA users.

Conclusion: This institutional consensus statement provides a review of the evidence for, and implementation of, tPA in acute ischaemic stroke with specific reference to Nepalese health-care system. In this statement, we have also tried to present and project the current scenario of acute stroke.

Keywords: Consensus, Stroke, tPA, therapeutic window, Thrombolysis.

untary movements of the left limbs. His relative also reported abrupt changes in his mood and behaviour that occurred on the same day. There was no personal or family history of psychiatric illness. Examination revealed frequent, irregular, large amplitude choreiform movements in the left arm and leg, which present at rest and increased during voluntary actions. Psychological evaluation showed he was in manic state characterised by elated mood, inflated self-esteem, increased activity, loud and pressured speech, flight of thoughts and distractibility that fulfilled the DSM-V criteria for mania. Routine laboratory tests including fasting glucose, HbA1C and thyroid function test were normal. MRI scan obtained 12 days after onset demonstrated T2W/FLAIR hyperintense lesion located in the right putamen with no fluid restriction on corresponding DWI indicating subacute infarct. He was started with oral antiplatelet and statin for the stroke. Following treatment with oral haloperidol with subsequent addition of oral sodium valproate as a mood stabiliser, his chorea and mania symptoms were markedly improved. He was discharged one week later with further improvement of symptoms at 4-week follow up.

Conclusion: Our case describes acute mania and hemichorea as rare clinical manifestations after ischaemic stroke.

Keywords: Ischaemic stroke, mania, hemichorea.

P-43. Uncommon Stroke Disorders

CADASIL in Malaysia: Genotype-Phenotype Variations in a Multiethnic Nation

Tsun-Haw Toh, Kheng-Seang Lim, Ching-Ching Ng, Imran Idris, Chong-Tin Tan

University Malaya Medical Centre, Kuala Lumpur, Malaysia

Background and Objective: Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) is a hereditary disease of small cerebral arteries, characterized by young TIAs or ischaemic stroke, migraine with aura, neuropsychiatric symptoms, as well as dementia. This case series aims to highlight the multiple types of genetic mutations and their varying phenotypes in Malaysia.

Methods: The study subjects include patients with genetically confirmed CADASIL at University of Malaya Medical Centre. We included their family members who fulfill certain features and also Malaysian patients from 2 previous published reports for the analysis.

Results: 10 patients were included in this series. Some unique features in this series include the absence of migraine and also older mean age of onset (60.5) in our Chinese subjects. The brain MRI for all the subjects demonstrated lesions in the periventricular, white matter regions and the internal capsule. All subjects showed external capsule involvement except one. 2 subjects showed no involvement of the anterior temporal pole. Genetic testing in this series revealed mutations c.328C>T (R110C), c.1630C>T (R544C) and also c.160C>T (R54C).

Discussions and Conclusions: CADASIL, with its numerous mutations can present with vast phenotypic variations. Certain mutation such as R544C however does show significant phenotypic correlation such as older age of onset and sparing of the anterior temporal pole in MRI. With more cases of reported CADASIL in

the elderly age group, this diagnosis should be given more consideration in the elderly group, especially with the presence of suspicious MRI features.

Keywords: CADASIL, elderly stroke, genotype, phenotype, R544C.

P-44. Basic Science

Elevated Monocyte Levels in Peripheral Circulation Associated with Pneumonia in Acute Ischemic Stroke Patients at Dr. Moh. Hoesin General Hospital

Rini Nindola

Sriwijaya University, Palembang, South Sumatera, Indonesia

Background and Objectives: One of the complications of acute ischemic stroke that contributes to high mortality and morbidity is infection with reported incidence varying from 5% to 65%. Pneumonia (7–22%) is the most common post-stroke infection and also the main cause of death in stroke patients. The major component in ischemic stroke pathobiology is inflammation. The number of inflammatory cells—one of them is monocyte—increases at the site of injury. Previous studies have shown that increased monocyte counts are related with stroke-associated infection (SAI). The severity of stroke is also known to increase the risk of pneumonia. This study aimed to determine the relationship between the number of monocytes in the peripheral blood and the severity of stroke with the incidence of pneumonia in patients with acute ischemic stroke.

Methods: This study was an analytic study with cohort design. Blood samples were taken when patients were admitted to the hospital. The number of monocytes was obtained from the multiplication of the percentage of monocytes with the total number of leukocytes. The severity of stroke was determined by the NIHSS score and divided into mild-to-moderate stroke and severe stroke. Stroke patients who met the inclusion-exclusion criteria were then observed for pneumonia during the hospitalization.

Results: From 22 subjects of the study, the incidence of pneumonia was 22.7%. The severity of stroke was not related to the incidence of pneumonia (Fisher exact test: $p = 0.311$; OR = 5.71). Nevertheless, the incidence of pneumonia was higher in severe stroke group (18.2%) than in mild-to-moderate stroke group (4.5%). Median of monocyte value was $827.50/\text{mm}^3$ with a minimum value of $384/\text{mm}^3$ and a maximum value of $1688/\text{mm}^3$. Cut-off point of monocyte was at $1028/\text{mm}^3$ with 80% sensitivity, 88.2% specificity and AUC 90.6% (95% CI: 0%–100%). The number of monocytes $>1028/\text{mm}^3$ was associated with the incidence of pneumonia (Fisher exact test: $p = 0.009$; OR = 30.0, 95% CI: 2.1–421.1).

Conclusion: Greater number of monocytes in peripheral blood increases the risk of pneumonia in patients with acute ischemic stroke.

Keywords: Acute ischemic stroke, monocyte, pneumonia.

Peningkatan Kadar Monosit di Sirkulasi Perifer Berhubungan dengan Kejadian Pneumonia pada Penderita Stroke Iskemik Akut di RSUP Dr. Moh. Hoesin Palembang

Rini Nindela

Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya / RS. Moh Hoesin, Palembang

Pendahuluan: Salah satu komplikasi stroke iskemik akut yang turut berperan dalam tingginya mortalitas dan morbiditas akibat stroke adalah infeksi. Kejadian infeksi pascastroke dilaporkan bervariasi dengan rentang 5-65%. Pneumonia yang terjadi pada 7-22% penderita merupakan infeksi pascastroke yang paling umum ditemukan dan juga menjadi penyebab kematian tersering pada penderita stroke (*relative risk/RR* 3,0). Komponen utama dalam patobiologi stroke iskemik adalah inflamasi dimana terjadi peningkatan jumlah sel-sel inflamasi di lokasi injuri, salah satunya adalah monosit. Studi sebelumnya menunjukkan bahwa peningkatan jumlah monosit berhubungan dengan *stroke-associated infection/SAI*. Tingkat keparahan stroke juga diketahui meningkatkan risiko terjadinya pneumonia. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara jumlah monosit di darah perifer dan tingkat keparahan stroke dengan kejadian pneumonia pada penderita stroke iskemik akut.

Metode: Penelitian ini merupakan studi deskriptif analitik dengan desain kohort. Sampel darah tepi diambil saat penderita stroke masuk RS. Jumlah monosit didapat dari hasil perkalian antara persentase monosit pada hitung jenis dengan jumlah total leukosit. Tingkat keparahan stroke ditentukan melalui skor *National Institutes of Health Stroke Scale/NIHSS* dan terbagi menjadi stroke ringan-sedang dan stroke berat. Penderita stroke yang memenuhi kriteria inklusi-eksklusi kemudian diobservasi apakah mengalami pneumonia selama masa perawatan.

Hasil: Dari 22 subjek penelitian didapatkan kejadian pneumonia sebesar 22.7%. Derajat stroke tidak berhubungan dengan kejadian pneumonia (*Fisher exact test: p=0.311; OR= 5.71*). Meskipun demikian, kejadian pneumonia lebih banyak dialami oleh kelompok stroke berat (18,2%) dibandingkan dengan stroke ringan-sedang (4,5%). Didapatkan nilai median monosit sebesar 827.50/mm³ dengan nilai minimum 384/mm³ dan nilai maksimum 1688/mm³. Titik potong monosit berada pada nilai 1028/mm³ dengan sensitifitas sebesar 80%, spesifisitas 88.2%, dan AUC 90.6% (CI 95%: 0%-100%). Jumlah monosit >1028/mm³ berhubungan dengan kejadian pneumonia (*Fisher exact test: p=0.009; OR = 30.0, CI 95%: 2.1-421.1*).

Kesimpulan: Peningkatan jumlah monosit di darah tepi meningkatkan risiko terjadinya komplikasi pneumonia pada penderita stroke iskemik akut.

Kata kunci: stroke iskemik akut, monosit, pneumonia

Latar Belakang

Stroke merupakan salah satu sindrom neurologi yang dapat menimbulkan kecacatan dalam kehidupan manusia. Di Amerika Serikat, stroke menempati urutan ketiga penyebab kematian setelah penyakit jantung dan kanker. Setiap tahun terdapat hampir 700.000 kasus stroke, kira-kira 600.000 lesi iskemik dan 100.000 hemoragik, baik intraserebral atau subarakhnoid hemoragik dengan 175.000 kematian dari kasus-kasus ini. Pada dekade terakhir, menurut *American Heart Association*, rasio mortalitas dari stroke telah menurun 12%, namun jumlah kasus stroke semakin bertambah.¹ Di Indonesia data nasional stroke menunjukkan angka kematian tertinggi akibat stroke sebesar 15,4%.²

Stroke dapat menimbulkan berbagai komplikasi medis seperti disfungsi miksi dan defekasi, trombosis vena dalam, kejang, osteoporosis, nyeri sentral, *post stroke fatigue*, dan infeksi.³ Infeksi dapat terjadi dalam waktu kurang dari 24 jam perawatan, namun dapat juga terjadi hingga 2-3 minggu perawatan. Studi metaanalisis oleh Wertendrop dkk (2011) terhadap 87 penelitian menyimpulkan bahwa insiden infeksi secara keseluruhan mencapai 30%, dengan insiden pneumonia dan infeksi saluran kemih masing-masing sebesar 10%.⁴ Di RSUP dr. Moh. Hoesin Palembang, berdasarkan penelitian Junaidi dkk pada tahun 2014 didapatkan penyakit komplikasi yang paling banyak terjadi adalah pneumonia (10,2%), infeksi saluran kemih (ISK) (9,3%), *stress ulcer* (8,5%), hidrosefalus (5,1%), ulkus dekubitus (1,6%), dan penyakit komplikasi lainnya (18,6%). Penelitian lanjutan di RSMH tahun 2015 mendapatkan insiden pneumonia sebesar 19,5% dan ISK sebesar 36,6% selama masa penelitian. Infeksi pada penderita stroke sendiri dikaitkan dengan keluaran penderita yang lebih buruk karena adanya infeksi membatasi rehabilitasi yang optimal, meningkatkan lama masa rawat dan juga meningkatkan angka kematian.^{5,6,7}

Terjadinya infeksi pada penderita stroke dipengaruhi oleh beberapa faktor, yaitu disabilitas yang disebabkan oleh stroke, prosedur terapi pada penderita stroke, *brain-induced immunodepression*, dan kondisi komorbid penderita stroke.⁷ Studi Wartenberg dkk (2011) menyimpulkan infeksi lebih banyak diderita oleh penderita stroke yang lebih tua (≥ 72 tahun), memiliki skor NIHSS yang lebih tinggi ($\text{NIHSS} \geq 8,5$), lokasi lesi pada insula, dan luas lesi yang lebih besar. Studi Wartenberg juga menyimpulkan bahwa usia dan skor NIHSS merupakan prediktor terjadinya infeksi pada penderita stroke dengan sensitivitas dan spesifisitas yang berada diantara 50% dan 70%. Sementara penanda infeksi yaitu prokalsitonin ($\geq 0,07$ ng/mL), interleukin 6 (IL-6) ($\geq 6,9$ pg/mL) dan jumlah leukosit ($\geq 7,45$ Gpt/L) pada hari kelima secara signifikan berhubungan dengan kejadian infeksi serius (sensitivitas dan spesifisitas prokalsitonin dan IL-6 $> 90\%$, sensitivitas jumlah leukosit $> 80\%$ dengan spesifisitas $> 70\%$).⁸

Beberapa penelitian menunjukkan monosit berperan pada patogenesis terjadinya stroke iskemik. Penelitian Matsumura dkk (2013) menunjukkan ketebalan tunika intima-media pada a. carotis pada penderita diabetes melitus tipe 2 memiliki korelasi yang positif dengan usia, tekanan darah sistolik, *pulse wave velocity* (PVW) lengan-kaki, eksresi albumin urine, dan lama onset diabetes, serta berkorelasi negatif dengan tekanan darah diastolik dan kadar glukosa darah puasa. Ketebalan rata-rata tunika intima-media memiliki korelasi positif yang bermakna dengan jumlah leukosit total, monosit, neutrofil dan eosinofil. Ketebalan maksimum tunika intima-media a.carotis

memiliki hubungan positif dengan jumlah leukosit total, monosit, neutrofil dan basofil.⁹ Penelitian Cortina dkk (2008) dari analisis multivariat didapatkan bahwa infark lakunar pada penyakit hipertensi pembuluh darah kecil berhubungan dengan hiperlipidemia ($p < 0,0001$), jumlah monosit yang lebih tinggi ($p = 0,002$), dan merokok ($p = 0,051$), dimana perdarahan intraserebral berhubungan dengan jumlah kolesterol serum total yang lebih rendah ($p = 0,003$), trigliserida serum yang rendah ($p < 0,0001$), dan jumlah neutrofil yang lebih tinggi ($p = 0,05$). Dari hasil penelitian Corrina tadi disimpulkan jumlah monosit yang tinggi, merokok dan hiperlipidemia merupakan faktor protrombotik yang berhubungan dengan terjadinya infark lakunar pada penderita hipertensi pembuluh darah kecil dan monosit dapat menjadi penanda risiko inflamasi untuk terjadinya oklusi pada pembuluh darah kecil penderita hipertensi.¹⁰

Meskipun penelitian Matsumura dkk (2013) pada awalnya menemukan rata-rata tunika intima-media memiliki korelasi positif yang bermakna dengan jumlah leukosit total, monosit, neutrofil dan eosinofil dan ketebalan maksimum tunika intima-media a.carotis memiliki hubungan positif dengan jumlah leukosit total, monosit, neutrofil dan basofil, namun pada analisis regresi multipel penelitian Matsumura ini didapatkan jumlah monosit, usia dan PWV signifikan dan merupakan faktor independen terhadap ketebalan rata-rata tunika-intima a. carotis (*adjusted R₂ = 0,239*, $p < 0,001$) dan jumlah monosit, usia dan ekskresi albumin urin signifikan dan merupakan faktor independen terhadap ketebalan maksimum tunika intima-media a.carotis (*adjusted R₂ = 0,277*, $p < 0,001$).⁹

Monosit juga dijadikan prediktor prognosis pada kasus stroke dan dihubungkan dengan kondisi *stroke immunodeficiency syndrome* sehingga dapat menjadi prediktor kejadian infeksi.^{11,12,13} Urta dkk (2009) meneliti hubungan jumlah subset fenotip monosit dengan kondisi klinis serta keluaran penderita stroke. Penelitian Urta menunjukkan ukuran infark pada hari pertama stroke memiliki hubungan positif dengan jumlah monosit fenotip CD14^{high}CD16⁻ ($P = 0,004$) dan memiliki hubungan negatif dengan CD14^{high}CD16⁺ ($P = 0,02$) dan CD14^{dim}CD16⁺ ($P = 0,02$). Dengan kata lain, monosit CD14^{high}CD16⁻ merupakan prediktor ukuran infark yang lebih besar, sementara CD14^{dim}CD16⁺ merupakan prediktor ukuran infark yang lebih kecil. Dari hasil analisis regresi penelitian Urta dkk didapatkan peningkatan jumlah monosit CD14^{high}CD16⁻ pada saat masuk berhubungan dengan perburukan klinis yang lebih awal, keluaran klinis yang lebih buruk, dan peningkatan angka mortalitas dalam 90 hari. Lebih lanjut, infeksi pada penderita stroke dikaitkan dengan peningkatan jumlah monosit CD14^{high}CD16⁺ pada hari kedua.¹¹ Penelitian lanjutan oleh Urta dkk (2009) menunjukkan bahwa infeksi pada penderita stroke disebabkan oleh kondisi immunosupresif oleh

kortikoid, katekolamin, IL-10 dan deaktivasi monosit. Hasil analisis univariat pada penelitian Urra dkk tadi menunjukkan peningkatan jumlah monosit darah perifer pada hari kedua onset ($P= 0,02$) hingga hari ketujuh onset ($P= 0,01$) berhubungan dengan kejadian infeksi pada penderita stroke akut.¹²

Studi sebelumnya terhadap infeksi pada penderita stroke di RSMH tahun 2015 didapatkan hasil skor NIHSS >15 (OR= 50,750), penggunaan NGT (OR= 148,143), penggunaan suction (OR= 32,000), penggunaan ETT (OR= 42,636), kondisi disfagia (OR= 71,923) berhubungan dengan terjadinya pneumonia pada penderita stroke akut. Namun dari hasil analisis multivariat didapatkan NGT merupakan faktor risiko yang paling dominan untuk kejadian pneumonia pada penderita stroke akut.⁶ Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian lain yang menunjukkan derajat stroke berperan terhadap terjadinya infeksi pada penderita stroke akut. Perbedaan hasil penelitian ini dan adanya bukti penelitian yang menunjukkan monosit juga berperan terhadap terjadinya infeksi mendorong peneliti untuk melakukan penelitian mengenai pengaruh derajat stroke dan jumlah monosit darah perifer untuk memprediksi terjadinya pneumonia pada penderita stroke iskemik akut yang dirawat di RSUP dr. Moh. Hoesin Palembang.

Metodologi

Penelitian ini merupakan suatu penelitian analitik dengan jenis penelitian kohort prospektif yang dilakukan di lingkungan Departemen Neurologi RSUP Dr. Mohammad Hoesin (RSMH) Palembang pada bulan Juli-Agustus 2016. Sampel adalah semua penderita stroke iskemik yang dirawat di Departemen Neurologi RSMH Palembang, dibuktikan dengan CT *scan* kepala dan memenuhi kriteria inklusi. Jumlah sampel minimal yang dibutuhkan dalam penelitian ini sebanyak 10 orang untuk tiap kelompok atau total sebanyak 20 orang. Kriteria Inklusi pada penelitian ini adalah semua penderita dengan diagnosis stroke iskemik (dibuktikan dengan CT *scan* kepala) yang dirawat di Departemen Neurologi RSMH Palembang periode Juli 2016 dengan onset lebih dari 24 jam dan kurang dari 7 hari dan bersedia ikut dalam penelitian ini. Sedangkan kriteria eksklusinya meliputi (1) penderita dengan stroke yang telah didiagnosis pneumonia pada hari pertama perawatan dibuktikan dengan hasil foto thorax dan dengan kolaborasi departemen Penyakit Dalam, (2) penderita dengan diagnosis kemungkinan stroke yang meninggal sebelum dilakukan CT *scan* kepala, (3) penderita yang mendapat terapi antibiotik sejak hari pertama perawatan, (4) penderita yang sudah mendapat perawatan di rumah sakit lain sebelum berobat ke RSMH, (5) penderita dengan peningkatan LED

dan CRP, (6) penderita dengan keluhan nyeri sendi dan atau hasil pemeriksaan *Rheumatoid Factor* (+), (7) penderita dengan anemia aplastik, polisitemia vera, miokard infark, leukemia dan SLE, (8) penderita post splenectomy (9) penderita yang sedang menjalani kemoterapi. Pengumpulan sampel penelitian dilakukan dengan metode *quota sampling* yaitu penderita yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi selama periode Juli 2016 akan dimasukkan sebagai sampel penelitian sampai memenuhi jumlah sampel minimal untuk tiap-tiap kelompok.

Analisis data dilakukan dengan menggunakan program *SPSS 22 for Windows*. Uji *chi square* digunakan untuk menganalisis hubungan satu persatu faktor risiko (usia, jenis kelamin, derajat stroke) dengan kejadian pneumonia. Untuk melihat kejadian pneumonia dikaitkan dengan jumlah monosit darah perifer pertama-tama dilakukan analisis AUC (*Area Under Curve*), untuk mendapatkan *cut of point* dari jumlah monosit darah perifer dalam meramalkan kejadian pneumonia kemudian dilakukan pengelompokan pasien dalam 2 kategori; dengan jumlah monosit di atas COP dan dengan jumlah monosit di bawah COP. Selanjutnya dilakukan analisis menggunakan uji validitas dan reabilitas.

Hasil dan Pembahasan

Pada penelitian ini, angka kejadian pneumonia pada penderita stroke iskemik sebesar 22.7%. Insiden pneumonia pada penderita stroke khususnya stroke iskemik akut tercatat bervariasi pada tiap penelitian. Pada *Copenhagen Stroke Study 2010* didapatkan insiden pneumonia sebesar 6,6% dan pada studi meta analisis yang dilakukan Westendorp dkk mencatat insiden pneumonia pada penderita stroke sebesar 10% dan meningkat menjadi 28% pada penderita stroke yang dirawat di ruang ICU.^{4,19} Pada penelitian Finlayson dkk terhadap 8,251 penderita stroke iskemik didapatkan insiden pneumonia sebesar 7,1% dengan insiden pneumonia paling sedikit ditemukan pada penderita dengan stroke infark lakunar (OR: 0,59; p=0.0018, CI95%:0.42-0.82).⁴⁸ Penelitian Chen dkk selama tahun 2006 hingga 2010 pada 495 penderita stroke iskemik akut mendapatkan hasil pneumonia terjadi pada 51 orang pasien (10,3%).⁴⁹ Sementara pada penelitian Li dkk tahun 2014 terhadap 279 penderita stroke iskemik akut, insiden pneumonia tercatat sebesar 24,2% dan pada penelitian Matz dkk pada *Austrian Stroke Unit* tercatat insiden pneumonia pada sebesar 5,2% dari 59,558 penderita stroke iskemik akut yang dirawat dalam selama tahun 2003 hingga 2013.^{50, 51}

Pada penelitian ini, pneumonia lebih banyak terjadi pada subjek pada kelompok stroke berat (4 subjek) dibandingkan pada kelompok stroke ringan sedang (1 subjek). Hasil penelitian ini sama

dengan penelitian sebelumnya di RSUP dr. Moh. Hoesin Palembang tahun 2015 yang mendapatkan hasil penderita dengan stroke derajat berat memiliki risiko menderita pneumonia lebih tinggi (OR:50,750; $p = 0,000$; CI95%: 4,881-527,689).⁶

Penelitian ini tidak mencatat kapan terjadinya pneumonia pada setiap subjek. Penyakit komplikasi pada stroke dapat terjadi kurang dari 24 jam perawatan, namun dapat juga terjadi hingga minggu 2-3 perawatan. Pada *Copenhagen Stroke Study 2010* didapatkan infeksi mulai terjadi pada hari ketiga perawatan, dan pada penelitian Navarro dkk di sepuluh negara Asia didapatkan insiden pneumonia pada penderita stroke yang paling banyak terjadi pada perawatan kurang dari 4 hari (46,3%) disusul 4-7 hari (42,1%) dan pada 8-14 hari perawatan (11,5%).^{3,19,45} Sementara pada penelitian Chen dkk didapatkan pneumonia dapat terjadi mulai hari pertama onset stroke hingga hari ke-23 onset, dengan sebagian besar (52,9%) kasus pneumonia terjadi pada hari ketiga onset stroke.⁴⁹

Pada penelitian ini, didapatkan pneumonia tidak berhubungan dengan derajat stroke ($p=0.311$). Hasil ini berbeda dengan hasil penelitian Shahab dkk di RSUP dr. Moh Hoesin tahun 2015 yang mendapatkan hasil OR untuk NIHSS sebesar 50,750 ($p = 0,000$, CI95%: 4,881-527,689) yang menunjukkan NIHSS merupakan faktor risiko berperan terhadap terjadinya pneumonia pada stroke akut. Hasil serupa dengan penelitian Li dkk 2014 yang menyebutkan pneumonia signifikan terjadi pada kelompok penderita dengan skor NIHSS lebih tinggi pada saat masuk. Li menemukan NIHSS >9 merupakan faktor independent terjadinya pneumonia post-stroke (OR: 1.11, CI 95%).^{52,53} Perbedaan hasil penelitian ini diduga karena perbedaan jenis stroke subjek penelitian. Penelitian Shahab dkk 2015 dan Li dkk tahun 2014 menggunakan subjek dengan stroke hemoragik dan stroke iskemik, sementara pada penelitian ini subjek yang diteliti hanya subjek dengan stroke iskemik.

Terdapat beberapa faktor yang tercatat sebagai faktor risiko infeksi pada penderita stroke, yaitu usia tua, adanya penyakit komorbid, jenis kelamin, derajat stroke, disfagia, dan penggunaan instrumen medis selama perawatan.^{4,8,36,44,53,54} Penelitian Hilker dkk dan Walker dkk pada penderita stroke iskemik yang dirawat di ruang intensif mencatat faktor risiko independent pneumonia termasuk penggunaan ventilator mekanik, infark non-lakunar pada ganglia basalis, disfagia, dan nilai NIHSS diatas 10.⁵⁵ Faktor risiko yang paling dominan untuk terjadinya pneumonia pada penderita stroke berbeda-beda pada setiap penelitian. Analisis multivariat pada penelitian Hug dkk tahun 2009 terhadap luas area infark dan skor NIHSS sebagai variabel independent prediktor pneumonia didapatkan skor NIHSS yang merupakan variabel prediktor independent untuk pneumonia pada penderita stroke iskemik (OR:1.4; CI95%:1.2-1.7).⁵⁶ Pada analisis multivariat penelitian Finlayson

dkk tahun 2011 mendapatkan usia tua, disfagia, jenis kelamin laki-laki, derajat stroke, penyakit arteri koroner dan PPOK merupakan faktor-faktor risiko pneumonia pada penderita stroke iskemik. Pada penelitian Finlayson dkk ini didapatkan derajat stroke merupakan faktor risiko yang paling dominan dengan OR:4.17 (p=0.001, CI95%: 3.23-5.26). Namun pada penelitian sebelumnya di RSUP dr. Moh. Hoesin Palembang tahun 2015 terhadap penderita stroke iskemik dan stroke hemoragik, pada analisis bivariat didapatkan faktor risiko yang berperan untuk terjadinya pneumonia pada stroke akut yaitu skor NIHSS (OR:50,750), NGT (OR;148,143), suction (OR:32,000), ETT (OR:42,636) dan disfagia (OR:71,923) dan pada analisis multivariat didapatkan penggunaan NGT merupakan faktor yang paling dominan sebagai faktor risiko terjadinya pneumonia pada stroke akut.⁶

Kesimpulan dari penelitian Li dkk, Hug dkk, Finlayson dkk adalah derajat stroke merupakan faktor risiko paling tinggi untuk terjadinya pneumonia pada penderita stroke. Penelitian ini dilakukan ditempat yang sama dengan penelitian Shahab dkk tahun 2015, hasil penelitian Shahab dkk menyebutkan bahwa derajat stroke merupakan salah faktor risiko terjadinya pneumonia disamping penggunaan suction, ETT dan kondisi disfagia, namun melalui analisis multivariat didapatkan penggunaan NGT pada penderita stroke merupakan faktor risiko yang paling dominan sementara pada penelitian ini didapatkan derajat stroke tidak berhubungan dengan kejadian pneumonia pada penderita stroke iskemik. Kondisi disfagia merupakan salah satu faktor risiko pneumonia pada penderita stroke, dimana pada penelitiannya, Dziewas dkk mencatat bahwa pneumonia terjadi pada 44 dari 100 pasien stroke akut yang menggunakan NGT karena mengalami disfagia.⁵⁵ Adanya perbedaan hasil analisis statistik terhadap hubungan derajat stroke dan kejadian pneumonia pada penelitian ini memberikan bukti bahwa derajat stroke dapat berupa faktor perantara untuk penggunaan instrumentasi medis seperti NGT yang terbukti menjadi faktor risiko pneumonia yang paling dominan.

Monosit juga dijadikan prediktor prognosis pada kasus stroke dan dihubungkan dengan kondisi *stroke immunodeficiency syndrome* sehingga dapat menjadi prediktor kejadian infeksi.^{11,12,13} Urra dkk meneliti hubungan jumlah subset fenotip monosit dengan kondisi klinis serta keluaran penderita stroke. Penelitian Urra menunjukkan monosit fenotip CD14^{high}CD16⁻ merupakan prediktor ukuran infark yang lebih besar, sementara CD14^{dim}CD16⁺ merupakan prediktor ukuran infark yang lebih kecil. Dari hasil analisis regresi penelitian Urra dkk didapatkan peningkatan jumlah monosit CD14^{high}CD16⁻ pada saat masuk berhubungan dengan perburukan klinis yang lebih awal, keluaran klinis yang lebih buruk, dan peningkatan angka mortalitas dalam 90 hari. Lebih lanjut, infeksi pada

penderita stroke dikaitkan dengan peningkatan jumlah monosit CD14^{high}CD16⁺ pada hari kedua.¹¹ Pada penelitian Hug dkk didapatkan luas area infark pada kelompok penderita stroke dengan infeksi lebih luas (152.3 ml) bila dibandingkan pada kelompok stroke tanpa infeksi (21.3 ml) dengan $p < 0.0001$.⁵⁵ Hasil penelitian Urta dkk dan Hug dkk ini menunjukkan bahwa monosit berkaitan dengan luas infark pada penderita stroke iskemik dan juga berkaitan dengan infeksi paska-stroke.

Penelitian lanjutan oleh Urta dkk menunjukkan bahwa infeksi pada penderita stroke disebabkan oleh kondisi immunosupresif oleh kortikoid, katekolamin, IL-10 dan deaktivasi monosit. Hasil analisis univariat pada penelitian Urta dkk tadi menunjukkan peningkatan jumlah monosit darah perifer pada hari kedua onset ($p = 0,02$) hingga hari ketujuh onset ($p = 0,01$) berhubungan dengan kejadian infeksi pada penderita stroke akut.¹²

Dari analisis statistik pada penelitian ini didapatkan nilai sensitifitas dan spesifisitas tertinggi yaitu berada pada nilai monosit 1028 dengan sensitivitas sebesar 80% dan spesifisitas 88.2% dengan nilai AUC 90.6% (CI95% 0%-100%). Pada penelitian ini didapatkan pneumonia berhubungan dengan jumlah monosit darah perifer (OR:30.000) untuk jumlah monosit lebih dari 1028 sel/mm³. Hal ini menunjukkan bahwa penderita stroke dengan jumlah monosit darah perifer lebih dari 1028 sel/mm³ memiliki risiko mengalami pneumonia 30 kali lebih besar bila dibandingkan dengan penderita stroke dengan jumlah monosit darah perifer kurang dari 1028 sel/mm³.

Hasil penelitian ini menambah bukti ilmiah bahwa peningkatan monosit pada penderita stroke berhubungan dengan terjadinya pneumonia. Penelitian Chamorro dkk mendapatkan hasil jumlah monosit berhubungan dengan kejadian infeksi. Monosit pada hari 0 ($p = 0.002$), hari 1 ($p = 0.001$), hari 7 ($p = 0.001$) berhubungan dengan kejadian infeksi pada penderita stroke, namun monosit pada hari ke 90 tidak berhubungan ($p = 0.96$). Hasil regresi logistik penelitian Chamorro ini mendapatkan monosit merupakan prediktor independent infeksi paska-stroke dengan OR=1.42 (CI95%: 1.08-1.87).⁵⁷

Penelitian lain yang dilakukan Urta dkk terhadap jumlah monosit kelompok stroke pada hari ke 0, 2, 7 dan 90 onset dibandingkan dengan kelompok kontrol. Pada penelitian tadi didapatkan jumlah monosit pada kelompok kontrol lebih rendah dibandingkan pada kelompok stroke, dan pada kelompok stroke dijumpai puncak peningkatan monosit terjadi pada hari 2 dan 7, dan pada analisis statistik lanjut didapatkan kesimpulan infeksi yang terjadi paska stroke berhubungan dengan peningkatan jumlah monosit pada hari kedua ($p = 0.02$) dan hari ketujuh onset stroke ($p = 0.01$).¹²

Salah satu kelemahan penelitian ini adalah jumlah monosit yang didapatkan berasal dari subjek dengan onset stroke yang berbeda dan tidak dilakukan pengulangan pemeriksaan jumlah monosit pada tiap subjek sehingga tidak dapat diketahui berapa nilai puncak peningkatan monosit pada tiap subjek dan juga tidak diketahui jumlah monosit pada hari keberapa yang paling signifikan berhubungan dengan pneumonia.

Kesimpulan

Dari penelitian ini, diketahui bahwa insiden pneumonia lebih banyak terjadi pada subjek pada kelompok stroke berat tetapi hubungan pneumonia dan derajat stroke iskemik tidak bermakna secara statistik. Titik potong monosit berada pada 1028 sel/mm³ dengan sensitivitas 80% dan spesifisitas 88.2% dengan nilai AUC 90.6% (CI95% 0%-100%). Pneumonia berhubungan dengan jumlah monosit darah perifer (OR:30.000; p=0.009; CI 95%: 2.137-421.117) untuk jumlah monosit lebih dari 1028 sel/mm³.

Daftar Pustaka

1. Ropper AH, Brown RH. Adams and Victor's Principles of Neurology, Eight Edition. United States of America: The McGraw-Hill Companies; 2005.
2. Misbach J. Stroke Aspek Diagnostik, Patofisiologi, Manajemen. Jakarta: Badan Penerbit FKUI; 2011.
3. Teasell R., Foley N., Salter K., Hussein N., Viana R., et.al. Medical Complications Post Stroke [serial online]. 2013 [diunduh 2 Januari 2015]. Tersedia dari: <http://www.ebrsr.com>.
4. Westendorp W.F, Nederkoorn P.J., Vermeij J.D., Dijkgraaf M.G., Beek D. Post-stroke Infection: A systemic review and Meta-analysis. *BMJ Neurology*. 2011; 11 : 110.
5. Junaidi A., Masita, Balinda, Veny, Aprianto., et.al. Karakteristik Demografi dan Klinis Penderita Stroke Berdasarkan Lama Hari Rawat di Departemen Neurologi RSMH Palembang. 2014.
6. Shahab A., Irfannuddin, Okparasta A. Faktor-faktor yang Mempengaruhi Kejadian Pneumonia dan Infeksi Saluran Kemih pada Penderita Stroke yang Dirawat di RSUP Dr. Moh. Hoesin Palembang. 2015
7. Johnsen S.P., Svendsen M.L., Ingeman A. Infection in Patients with Acute Stroke. *The Open Infectious Disease Journal*. 2012; 6:40-45.
8. Wartenberg K.E., Stoll A., Funk A., Meyer A., Schmidt J.M., Berrouschot J., Infection After Acute Ischemic Stroke: Risk Factors, Biomarkers, and Outcome. *Hindawi*. 2011.
9. Matsumura T., Taketa K., Motoshima H., Senokuchi T., Ishii N., Kinoshita H., et. al. Association Between Circulating Leukocyte Subtype Counts and Carotid Intima-Media Thickness in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes. *Cardiovascular Diabetology*. 2013; 12:177-187.
10. Cortina M.G., Campello A.R., Conde J.J., Ois A., Voustantiounk A., Tellez M.J., et.al. Monocyte Count is an Underlying Marker of Lacunar Subtype of Hypertensive Small Vessel Disease. *European Journal of Neurology*. 2008; 15: 671-676.

11. Urra X., Villamor N., Amaro S., Gomez-Choco M., Obach V., Oleaga L., et.al. Monocyte Subtypes Predict Clinical Course and Prognosis in Human Stroke. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2009; 29:994-1002.
12. Urra X., Cervera A., Obach V., Climent N., Planas A., Chamorro A., Monocytes are Major Players in the Prognosis and Risk of Infection After Acute Stroke. *Stroke* *AHA Journals*. 2009; 40:1262-1268.
13. Meisel C., Meisel A., Suppressing Immunosuppression After Stroke. *The New England Journal of Medicine*. 2011; 365(22):2134-2136.
14. Harsono, DDS. *Kapita Selekt Neurologi*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press; 2009.
15. Alan S, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, etc. Heart Disease and Stroke Statistics—2013 Update [serial online]. 2013 [diunduh 2 Oktober 2014]. Tersedia dari: <http://circ.ahajournals.org/content/127/1/e6.full>
16. Townsend N, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Smolina K, Nichols M, etc. Stroke Statistics [serial online]. 2012 [diunduh 2 Oktober 2014]. Tersedia dari: <http://www.stroke.org.uk/sites/default/files/Stroke%20statistics.pdf>
17. Ropper A.H., Samuels M.A., Klein J.P., Adams and Victor's Principles of Neurology. 10th ed. China: McGraw-Hill Education; 2014. Chapter 34, Cerebrovascular Disease; p.778-884.
18. Bradley W.G., Daroff R.B., Fenichel G.M., Jankovic J., editors. *Neurology in Clinical Practice Principles of Diagnosis and Management*. Philadelphia: Elsevier's Inc; 2015.
19. Rogacev K.S., Cremers B., Zawada A.M., Seiler S., Binder N., Ege P., et.al. CD14⁺⁺CD16⁺ Monocytes Independently Predict Cardiovascular Events. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012; 16:1512-20.
20. Chiba T., Umegaki K., Pivotal Roles of Monocytes/Macrophages in Stroke. *Hindawi Mediators of Inflammation*. 2013.
21. Johnsen S.H., Fosse E., Joakimsen O., Mathiesen E.B., Stensland-Bugge E., Njolstad I., et.al. Monocyte Count is a Predictor of Novel Plaque Formation: A 7-Year Follow-up Study of 2610 Person Without Carotid Plaque at Baseline The Tromso Study. *Stroke* *AHA Journal*. 2005; 36:715-719.
22. Mestas J., Ley K., Monocyte-Endothelial Cell Interactions in the Development of Atherosclerosis. *TCM*. 2008; 18(6):228-232.
23. ElAli A., LeBlanc N.J., The Role of Monocytes in Ischemic Stroke Pathobiology: New Avenues to Explore. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2016; 8:1-7.
24. Ritzel R.M., Patel A.R., Grenier J.M., Crapser J., Verma R., Jellison E.R., et.al. Functional Differences Between Microglia and Monocytes After ischemic Stroke. *Journal of Neuroinflammation*. 2015; 106(12):1-12.
25. Losy J., Zaremba J., Monocyte Chemoattractant Protein-1 is Increased in the Cerebrospinal Fluid of Patients With Ischemic Stroke. *Stroke* *AHA Journal*. 2001; 32:2695-2696.
26. Tsai N.W., Chang W.N., Shaw C.F., Jan C.R., Huang C.R., Chen S.D., The Value of Leukocyte Adhesion Molecules in Patients After Ischemic Stroke. *Journal Neurology*. 2009; 256:1296-1302.
27. Jin R., Yang G., Li G., Inflammatory Mechanisms in Ischemic Stroke: Role of Inflammatory Cells. *Journal of Leukocyte Biology*. 2010; 87:779-789.
28. Folyovich A., Biro E., Orban C., Bajnok A., Varga V., Moinar A.K., et.al. Relevance of Novel Inflammatory Markers in Stroke-induced Immunosuppression. *BMC Neurology*. 2014; 14(41):1-7.

29. Hammond M.D., Taylor R.A., Mullen M.T., Ai Y., Aquila H.L., Mack M., et.al. CCR2⁺Ly6C^{hi} Inflammatory Monocyte Recruitment Exacerbates Acute Disability Following Intracerebral Hemorrhage. *The Journal of Neuroscience*. 2014; 34(11):3901-3909.
30. Mracsko E., Veltkamp R., Neuroinflammation after Intracerebral hemorrhage. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2014; 8:1-13.
31. Lu H., Shi J.X., Chen H.L., Hang C.H., Wang H.D., Yin H.X., Expression of Monocyte Chemoattractant Protein-1 in the Cerebral Artery After Experimental Subarachnoid Hemorrhage. *Brain Research*. 2009; 1262:73-80.
32. Adeoye O., Walsh K., Woo J.G., Haverbusch M., Moomaw C.J., Broderick J.P, et.al., Peripheral Monocyte Count is Associated With Case-Fatality after Intracerebral Hemorrhage. *Journal Stroke Cerebrovascular Disease*. 2014; 23(2):e107-e111.
33. Prass K., Meisel C., Hoflich C., Braun J., Halle E., Wolf T., et.al. Stroke-induced Immunodeficiency Promotes Spontaneous Bacterial Infections and is Mediated by Sympathetic Activation Recersal by Poststroke T Helper Cell Type 1-like Immunostimulation. *Jorunal Exp. Medicine*. 2003; 198(5):725-736.
34. Chamorro A., Urra X., Planas A.M., Infection After Acute Ischemic Stroke. *Stroke AHA Journal*. 2007; 38:1097-1103.
35. Winklewski P., Radkowski M., Demkow U., Cross-talk between the Inflammatory response, Sympathetic Activation and Pulmonary Infection in The Ischemic Stroke. 2014; 11:213.
36. Kwan J., Jenkinson D., Vassallo M., Englyst N., Perry V.H., Systemic Infections After Acute Stroke. *Future Medicine Aging Health*. 2008; 4(1):xxx.
37. Yang J., Zhang L., Yu C., Yang X.F., Wang H., Monocyte and Macrophage Differentiation: Ciirculation Inflammatory Monocyte as Biomarker for Inflammatory Disease. *Biomarker Research*. 2014; 2:1
38. Price C., Stroke-Associated Infection and the Stroke-Induced Immunodepression Syndrome. *ACNR*. 2008; 8(4):29-30.
39. Becker K.J., Activation of Immune Responses to Brain Antigens after Stroke. *Journal of Neurochemistry*. 2012; 123:148-155.
40. Kaushansky K., Lichtman M.A., Beutler E., Kipps T.J., Seligsohn U., Prchal J.T., editors. *Williams Hematology*. 8th ed. China: McGraw-Hill Companies, Inc; 2010.
41. Greer J.P., Arber D.A., Glader B., List A.F., Means R.T., Paraskevas F., Rodgers G., editors. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 13rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
42. Langhorne P., Stott D.J., Robertson L., MacDonald J., Jones L., McAlpine C., et.al. Medical Complications After Stroke: A Multicenter Study. *Stroke AHA Journal*. 2000; 31:1223-1229.
43. Klit H., Finnerup N.B., Jensen T.S., Central Post-stroke Pain: Clinnical Characteristics, Pathophysiology, and Management. *Lancet Neurology*. 2009.
44. Kammersgaard L.P., Survival After Stroke, Risk Factors and Determinants in The Copenhagen Stroke Study. *Danish Medical Bulletin*. 2010.
45. Navarro J.C., Bitanga E., Suwandela N., Chang H.M., Ryu S.J., et al. Complication of Acute Stroke: A study in ten Asian Countries. *Neurology Asia*. 2008; 13: 33-39.
46. Loeb M.B., Becker M., Eady A., Dilks C.W., Interventions to Prevent Aspiration Pneumonia in Older Adults: A Systematic Review. *American Geriatric Society*. 2003.
47. Nguet P.M., Mbolla B.F., Odzebe A.S., Otiobanda G.F., Gankama T.N., et.al. Impact of Urinary Tract and Pulmonary Infection on Mortality After Intracerebral Hemorrhage in Brazzaville. *World Journal of Neuroscience*. 2013; 3: 246-249.

48. Finlayson O., Kapral M., Hall R., Asllani E., Selchen D., Saposnik G., et.al. Risk Factors, Inpatient, Care, and Outcomes of Pneumonia After Ischemic Stroke. *Neurology*. 2011; 77: 1338-1345.
49. Chen L.C., Chan C.Y., Hsu L.C., Tsai P.H., Chang S.J., Chang S.C., et.al. Bacterial Pneumonia Following Acute Ischemic Stroke. *Journal of Chinese Medical Association*. 2013; 76: 78-82.
50. Li L., Zhang L.H., Xu W.P., Hu J.M. Risk Assessment of Ischemic Stroke Associated Pneumonia. *World Journal Emergency Medicine*. 2014; 6(3):209-213.
51. Matz K., Seyfang L., Dachenhausen A., Teuschi Y., Tuomilehto J., Brainin M., et.al. Post-stroke Pneumonia at The Stroke Unit- A Registry Based Analysis of Contributing and Protective Factors. *BMC Neurology*. 2016; 16: 107-115.
52. Li Y., Song B., Fang H., Gao L., Zhao L., Li Y., et.al. Risk Factors for Stroke-associated Pneumonia in a Chinese Population: a Prospective Cohort Study. *Life Science Journal*. 2014; 11(6): 378-382.
53. Ji R., Shen H., Pan Y., Wang P., Liu G., Wang Y., et.al. Novel Risk Score to Predict Pneumonia After Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2013; 44: 1303-1309.
54. Chamorro A., Urra X., Planas A.M. Infection After Acute Ischemic Stroke A Manifestation of Brain-Induced Immunodepression. *Stroke*. 2007; 38: 1097-1103.
55. Emsley H.C., Hopkins S.J. Acute Ischemic Stroke and Infection: Recent and Emerging Concepts. *Lancet Neurology*. 2008; 7: 34-353.
56. Hug A., Dalpke A., Wiczorek N., Giese T., Lorenz A., Auffarth G. Infarct Volume is a Major Determiner of Post-Stroke Immune Cell Function and Susceptibility to Infection. *Stroke*. 2009; 40: 3226-3232.
57. Chamorro A., Amaro S., Vargas M., Obach V., Cervera A., Torres F., et.al. Interleukin 10, Monocytes and Increased Risk of Early Infection in Ischemic Stroke. *Journal Neurology Neurosurgery Psychiatry*. 2006; 77: 1279-1281.