

Faktor-Faktor Prognostik Terjadinya *Stroke Associated Infection (SAI)* Pada Penderita Stroke Iskemik Akut

Ilsa Hunaifi¹, Rina Lestari², I Gede Yasa Asmara³, Yusra Pintaningrum⁴

Abstrak

Latar Belakang: Selama perawatan penderita stroke, sering terjadi infeksi sehingga meningkatkan morbiditas penderita stroke iskemik akut (*Stroke Associated Infection, SAI*). Identifikasi awal terjadinya SAI sangatlah penting. Banyaknya faktor prognostik terjadinya SAI dan belum adanya model yang dapat memprediksi terjadinya SAI sehingga diperlukan penelitian untuk mengetahui faktor-faktor prognosis terjadinya SAI pada penderita stroke iskemik akut.

Metode: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui faktor-faktor prognosis terjadinya SAI pada penderita stroke iskemik akut. Penelitian dengan rancangan kohort retrospektif pada penderita stroke iskemik akut di RSUD Kota Mataram. Dilakukan pengumpulan data sekunder meliputi usia, jenis kelamin, derajat keparahan klinis, diabetes mellitus, gambaran foto toraks, ada tidaknya disfagia, fibrilasi atrial, gagal jantung kongestif, jumlah leukosit dan lokasi infark. Data yang terkumpul dianalisis dengan uji statistik regresi logistik.

Hasil: Didapatkan 125 subyek penelitian. Rerata usia 60,37 tahun, 81 orang (64,8%) laki-laki dan 44 orang (35,2%) perempuan, 80 (64%) dengan derajat keparahan sedang, 48 (38,4%) penderita DM, Rerata jumlah leukosit 11.015,36, 60 (48%) terdapat disfagia, lokasi infark terbanyak di korona radiata (22,4%), 64,8% dengan gambaran foto toraks normal, 6 (4,8%) menderita fibrilasi atrial dan 35 (28%) menderita gagal jantung kongestif. Didapatkan hubungan usia, disfagia, lokasi stroke, kelainan foto toraks dengan terjadinya SAI. Analisis multivariat menunjukkan faktor prognostik terjadinya SAI adalah abnormalitas foto toraks, jenis kelamin, disfagia, dan gagal jantung kongestif. Didapatkan rumus untuk memprediksi terjadinya SAI dan probabilitas SAI sebesar 16,6%.

Kesimpulan: Usia, derajat keparahan klinis, disfagia, lokasi stroke, abnormalitas foto toraks dan gagal jantung kongestif berhubungan dengan terjadinya SAI. Faktor prognostik terjadinya SAI adalah jenis kelamin, ada disfagia, abnormalitas foto toraks dan gagal jantung kongestif.

Katakunci

SAI, stroke iskemik, prognostik

¹Bagian Neurologi, ²Bagian Ilmu Penyakit Paru, ³Bagian Ilmu Penyakit Dalam, ⁴Bagian Kardiologi Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

*e-mail: ilsahunaifi@gmail.com

1. Pendahuluan

Stroke merupakan penyebab kematian terbesar keempat di Amerika Serikat. Diperkirakan 6,8 juta orang terkena stroke, 610 ribu kasus stroke baru setiap tahunnya dan 87% adalah stroke iskemik.¹ Di Indonesia, Departemen Kesehatan melaporkan stroke merupakan penyebab kematian dan kecacatan utama di seluruh rumah sakit di Indonesia dengan angka kematian sekitar 15% dan tingkat kecacatan mencapai 65%.²

Salah satu komplikasi stroke adalah infeksi. Infeksi yang didapat di Rumah Sakit (RS) atau infeksi nosokomial merupakan penyebab morbiditas dan mortalitas utama pada penderita stroke iskemik akut. Komplikasi infeksi, terutama saluran nafas dan saluran kemih, telah dilaporkan terjadi pada 23-65% pasien stroke pada hari-hari awal setelah onset stroke. Pneumonia dilaporkan pada 7-22% pasien stroke, dimana disfagia dan aspirasi

merupakan faktor yang paling berperan.^{3;4}

Identifikasi awal faktor prognostik terjadinya *stroke associated infection (SAI)* pada penderita stroke iskemik akut sangat penting untuk mencegah terjadinya infeksi nosokomial sehingga akan memperparah dan memperburuk keluaran penderita stroke iskemik akut. Suatu studi menyebutkan bahwa hampir 85% pasien stroke mengalami komplikasi selama perawatan fase akut.⁵ Friedant dan kawan-kawan menemukan sistem scoring sederhana dalam memprediksi terjadinya infeksi nosokomial pada penderita stroke iskemik akut.⁶ Faktor-faktor prognosis yang dapat mempengaruhi terjadinya SAI namun saat ini belum ada model yang dapat memprediksi terjadinya SAI. Untuk itu diperlukan penelitian untuk mengetahui faktor-faktor prognosis terjadinya *stroke associated infection (SAI)* pada penderita stroke iskemik akut sehingga dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas penderita stroke.

2. Metode

Penelitian ini bersifat observasional analitik dengan rancangan kohort retrospektif. Populasi penelitian ini adalah penderita yang dirawat RSUD Kota Mataram dengan stroke iskemik akut antara bulan april 2015 sampai jumlah sampel. Kriteria Inklusi adalah (1) Penderita stroke iskemik akut, (2) tidak mengalami infeksi (luka, panas) dalam kurun waktu 1 minggu sebelum serangan stroke, (3) tidak ada pemakaian obat-obat imunosupresif (kortikosteroid, kemoterapi), sedangkan kriteria eksklusinya adalah meninggal selama periode penelitian dan menderita infeksi HIV / AIDS. Variabel yang diteliti adalah usia, jenis kelamin, skala NIHSS, diabetes mellitus, jumlah lekosit, disfagia, lokasi infark, gambaran foto toraks, fibrilasi atrial, gagal jantung kongestif. Analisis data menggunakan regresi logistik dengan SPSS 21.0.

3. Hasil

Rerata usia subyek penelitian adalah $60,37 \pm 10,51$ tahun. Pada kelompok yang mengalami SAI, rerata umur adalah $62,11 \pm 11,20$ tahun, sedangkan pada kelompok yang tidak mengalami SAI adalah $57,84 \pm 8,93$ tahun. Adapun distribusi lengkap subyek penelitian berdasarkan masing-masing tersaji dalam tabel 1.

Dari analisis bivariat didapatkan usia berhubungan dengan terjadinya SAI ($p=0,039$), disfagia berhubungan dengan terjadinya SAI ($p=0,000$), lokasi infark mempengaruhi terjadinya SAI ($p=0,02$), abnormalitas foto toraks dan gagal jantung kongestif mempengaruhi terjadinya SAI ($p=0,000$; $p=0,001$). Adapun hasil analisis bivariat tersaji dalam tabel 2.

Analisis multivariate masing-masing variabel dilanjutkan dengan syarat $p \leq 0,05$. Dari hasil analisis tersebut didapatkan bahwa faktor prognostic yang paling berperan untuk terjadinya SAI adalah jenis kelamin, gambaran foto toraks, disfagia dan gagal jantung kongestif. Adapun hasil lengkap analisis multivariate tersaji dalam tabel 3.

$$y = -1,13 + (0,92 \times \text{Jenis Kelamin}) + (-1,5 \times \text{disfagia}) + (1,5 \times \text{gambaran foto toraks}) + (-1,4 \times \text{gagal jantung kongestif})$$

Keterangan:

Jenis kelamin: 1 = laki-laki, 0 = perempuan

Disfagia: 1 = disfagia, 0 = tidak disfagia

Gambaran foto toraks: 1 = abnormal, 0 = normal

gagal jantung kongestif: 1 = gagal jantung kongestif,

0 = tidak gagal jantung kongestif

Probabilitas terjadinya SAI

$$\frac{1}{1 + \exp(-y)}$$

4. Diskusi

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan metode kohort retrospektif. Cara pengambilan sampel dengan teknik consecutive sampling pada penderita stroke iskemik akut di RSUD Kota Mataram mulai bulan April 2015 sampai sampel terpenuhi. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menentukan faktor-faktor prognosis untuk terjadinya *Stroke Associated Infection (SAI)* pada penderita stroke iskemik akut.

Pada karakteristik demografi subyek penelitian didapatkan tidak ada perbedaan yang signifikan pada data demografi antara lain umur, jenis kelamin, derajat keparahan klinis yang diukur dengan skala NIHSS, Diabetes Mellitus, jumlah lekosit, dan fibrilasi atrial. Sedangkan data demografi pada variabel disfagia, gagal jantung kongestif, lokasi infark dan gambaran foto toraks antara kelompok SAI dengan tidak SAI mempunyai perbedaan yang signifikan. Rerata usia adalah $60,37 \pm 10,51$ tahun dan $64,8\%$ berjenis kelamin laki-laki. Secara umum, perbedaan jenis kelamin berhubungan dengan kejadian stroke. Hubungan antara usia dan stroke lebih banyak berpengaruh pada laki-laki.⁷ Insiden stroke pada usia ≥ 55 tahun berkisar 420-650 per 100.000 penduduk dimana terbanyak pada laki-laki.⁸ Data penelitian di Indonesia menyebutkan, angka kejadian stroke meningkat seiring dengan pertambahan usia. Pada kelompok usia 45-54 tahun prevalensi stroke sebesar $16,7\%$, pada kelompok usia 55-64 tahun sebesar $33,0\%$, pada kelompok usia 65-74 tahun sebesar $46,1\%$ dan pada kelompok usia >75 tahun sebesar 67% . Jenis kelamin laki-laki masih lebih banyak dibandingkan wanita ($7,1\%$ laki-laki dan $6,8\%$ wanita).⁹

Mortalitas dan kecacatan antara laki-laki dan perempuan yang mengalami stroke iskemik akut tidak ada perbedaan yang signifikan.^{10,11} Berbeda dengan penelitian yang dilakukan Petrea RE dkk (2009) yang menyimpulkan bahwa wanita memiliki keluaran stroke yang lebih buruk dibanding laki-laki, adanya disabilitas sebelum stroke dan faktor sosiodemografik lebih memperburuk keluaran stroke.¹² Pernyataan ini didukung oleh penelitian lain yang mengatakan bahwa wanita mengalami lama perawatan yang lebih lama, disabilitas dan *handicap* yang lebih berat dibandingkan laki-laki.^{13,1} Penelitian lain mengatakan bahwa aktivitas hidup sehari-hari wanita lebih tergantung dengan orang lain pada observasi pasca stroke selama 12 bulan dibandingkan laki-laki.¹⁴

leukositosis merupakan indikator response inflamasi. leukositosis pada awal masuk rumah sakit berhubungan dengan beratnya stroke pada penderita stroke iskemik akut dan leukositosis yang menetap menunjukkan petanda keluaran yang jelek. Pada penelitian ini rerata lekosit saat masuk rumah sakit pada kelompok yang mengalami tidak mengalami SAI dibandingkan pada kelompok SAI lebih tinggi namun perbedaan kedua kelompok tersebut tidak signifikan. Pada analisis bivariat, hubungan jumlah lekosit pada saat masuk rumah sakit tidak berhubungan dengan terjadinya SAI. Penelitian Zhang (2015) menunjukkan bahwa pada penderita stroke iskemik akut

Tabel 1. Data Demografi Subyek Penelitian Berdasarkan Variabel Penelitian

| | | Kelompok | | <i>p</i> |
|----------------------------------------|-------------------------------|-------------------|-------------------|----------|
| | | SAI | Tidak SAI | |
| Usia, rerata (simpang baku) | | 62,11(11,20) | 57,84(8,93) | 0,145 |
| Jumlah leukosit, rerata (simpang baku) | | 11015,36(7591,21) | 11432,43(7897,58) | 0,462 |
| Jenis kelamin, n | Laki-laki | 44 | 37 | 0,132 |
| | Wanita | 30 | 14 | |
| Derajat keparahan klinis, n | Ringan | 22 | 23 | 0,079 |
| | Sedang | 52 | 28 | |
| DM, n | Tidak DM | 46 | 31 | 0,876 |
| | DM | 28 | 20 | |
| Disfagia, n | Disfagia | 47 | 13 | 0,000 |
| | Tidak disfagia | 27 | 38 | |
| Lokasi infark, n | Basal ganglia | 47 | 13 | 0,02 |
| | Bukan basal ganglia | 27 | 9 | |
| Fibrilasi atrial, n | Fibrilasi atrial | 5 | 1 | 0,399 |
| | Bukan fibrilasi atrial | 69 | 50 | |
| Gagal jantung kongestif, n | Gagal jantung kongestif | 29 | 6 | 0,001 |
| | Tidak gagal jantung kongestif | 45 | 45 | |
| Foto toraks, n | Normal | 35 | 46 | 0,000 |
| | Abnormal | 39 | 5 | |

Tabel 2. Hasil analisis bivariat

| | | SAI | | Total | <i>p</i> | RR | IK 95% | | | |
|--------------------------------|-------------------------------|-----|-----------|-------|----------|-----------|--------|------|------|------|
| | | SAI | Tidak SAI | | | | Min | Maks | | |
| | | n | % | | | | n | % | | |
| Usia | <70 | 54 | 54,54 | 45 | 45,45 | 99(100%) | 0,04 | 0,71 | 0,54 | 0,94 |
| | ≥70 | 20 | 76,92 | 6 | 23,08 | 26(100%) | | | | |
| Jenis Kelamin | Laki-laki | 44 | 54,32 | 37 | 45,68 | 81(100%) | 0,13 | 0,80 | 0,60 | 1,10 |
| | Perempuan | 30 | 68,18 | 14 | 31,82 | 44(100%) | | | | |
| Derajat Keparahan Klinis | Ringan | 22 | 48,90 | 23 | 51,10 | 45(100%) | 0,08 | 0,75 | 0,54 | 1,06 |
| | Sedang | 52 | 65 | 28 | 35 | 80(100%) | | | | |
| Status DM | Bukan DM | 46 | 59,74 | 31 | 40,26 | 77(100%) | 0,876 | 1,02 | 0,76 | 1,38 |
| | DM | 28 | 58,33 | 20 | 41,67 | 48(100%) | | | | |
| Jumlah leukosit | <11000 | 46 | 57,76 | 38 | 45,23 | 84(100%) | 0,876 | 1,02 | 0,76 | 1,38 |
| | geq11000 | 28 | 68,29 | 13 | 31,71 | 41(100%) | | | | |
| Status disfagia | Disfagia | 47 | 78,33 | 13 | 21,67 | 60(100%) | 0,00 | 1,89 | 1,37 | 2,59 |
| | Tidak disfagia | 27 | 41,54 | 38 | 58,46 | 65(100%) | | | | |
| Lokasi Infark | Basal Ganglia | 47 | 52,81 | 42 | 47,19 | 89(100%) | 0,02 | 0,70 | 0,54 | 0,92 |
| | Bukan basal ganglia | 27 | 75 | 9 | 25 | 36 (100%) | | | | |
| Gambaran Rontgen toraks | Normal | 35 | 43,21 | 46 | 56,79 | 81(100%) | 0,00 | 0,49 | 0,37 | 0,64 |
| | Abnormal | 39 | 88,63 | 5 | 11,37 | 44(100%) | | | | |
| Status fibrilasi atrial | Fibrilasi atrial | 5 | 83,33 | 1 | 16,67 | 6(100%) | 0,40 | 1,44 | 0,97 | 2,12 |
| | Bukan fibrilasi atrial | 69 | 57,98 | 50 | 42,02 | 119(100%) | | | | |
| Status gagal jantung kongestif | Gagal jantung kongestif | 29 | 82,86 | 6 | 17,14 | 35(100%) | 0,001 | 1,66 | 1,28 | 2,14 |
| | Bukan gagal jantung kongestif | 45 | 50 | 45 | 50 | 90(100%) | | | | |
| Total | | 74 | | 51 | | 125 | | | | |

Tabel 3. Hasil Analisis Multivariat Regresi Logistik

| Variabel | Koefisien | p | RR (IK 95%) |
|-------------------------|-----------|-------|-------------------|
| Jenis kelamin | 0,92 | 0,049 | 2,5 (0,98-6,41) |
| Disfagia | -1,5 | 0,001 | 0,22 (0,09-0,56) |
| Toraks | 1,5 | 0,005 | 4,84 (1,53-15,34) |
| Gagal jantung kongestif | -1,4 | 0,015 | 0,26 (0,08-0,81) |
| Konstanta | -1,13 | 0,11 | 0,32 |

dengan pneumonia memiliki kadar leukosit lebih tinggi daripada non pneumonia. Persisten leukositosis ($> 11.000 \mu\text{L}$) merupakan petanda untuk terjadinya keluaran klinis yang jelek pada penderita stroke iskemik akut.¹⁵

Diabetes mellitus merupakan faktor resiko terjadinya infeksi pada stroke iskemik akut. Pada penelitian ini tidak terdapat hubungan antara status diabetes mellitus dengan terjadinya SAI. Diabetes mellitus, terjadinya hiperglikemia mengakibatkan proses keluaran klinis yang jelek. Hiperglikemia pada pasien DM mengakibatkan akumulasi laktat, asidosis di otak dan mengakibatkan kerusakan sel endothel di otak serta kerusakan autoregulasi di otak. Kondisi hiperglikemia kronis mengakibatkan stimulasi inflamasi melalui nuclar faktor kappa sel beta pankreas.¹⁶

Disfagia merupakan faktor penting dalam proses terjadinya SAI. Pada penelitian didapatkan hasil yang sangat signifikan. Pneumonia dilaporkan pada 7-22% pasien stroke, dimana disfagia dan aspirasi merupakan faktor yang paling berperan. Faktor lain yang juga berperan selain disfagi antara lain kesadaran penderita yang menurun. Proporsi pasien yang mengalami infeksi lebih tinggi pada pasien dengan derajat keparahan yang tinggi.^{17,3} Disfagia merupakan faktor resiko yang sangat penting terjadinya aspirasi pneumonia. Banyak penderita stroke mengalami gangguan menelan yang menyebabkan terjadinya aspirasi dari makanan selama tidur dimana secara teori berkaitan dengan abnormalitas transmisi dopamine dan penurunan substansi P. Hal ini sejalan dengan penelitian Yeh et al dimana pasien dengan disfagia merupakan salah satu faktor resiko mayor terjadinya pneumonia.⁴

Infark non lakunar pada basal ganglia merupakan faktor resiko utama terjadinya SAI.⁴ Pada penelitian ini ditemukan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara lokasi infark dengan terjadinya SAI. Hal ini sejalan dengan penelitian Walter dan kawan-kawan dimana infark pada basal ganglia non lakunar berhubungan dengan terjadinya pneumonia pada penderita stroke iskemik akut.⁴ SAI dapat terjadi karena adanya predisposisi kondisi pasien yang buruk saat masuk rumah sakit, infark sirkulasi anterior total dan infark ganglia basalis non lakunar.⁴

Pneumonia dan infeksi saluran kemih merupakan infeksi yang terbanyak pada pasien stroke iskemik akut. Pada penelitian ini didapatkan 20% subyek penelitian mengalami pneumonia, 6,4% mengalami infeksi saluran kemih. Studi lain yang lebih spesifik menyebutkan bahwa angka kejadian infeksi saluran nafas paska stroke adalah 1 – 33% sedangkan angka kejadian infeksi salu-

an kemih 2 – 27%. Variasi rentang angka kejadian ini disebabkan oleh perbedaan setting studi. Kejadian SAI akan lebih sering dijumpai pada pasien yang menjalani perawatan di ruang perawatan intensif. Abnormalitas pada foto toraks berhubungan dengan terjadinya SAI terutama pneumonia. Hal ini sejalan dengan penelitian Hilker et al dimana gambaran abnormalitas pada foto toraks berhubungan dengan terjadinya pneumonia dan meningkatkan mortalitas di rumah sakit sebesar 26,9%.⁴

Fibrilasi atrial dan gagal jantung kongestif merupakan faktor resiko dan bisa menjadi faktor komorbid terjadinya SAI. Pada penelitian ini fibrilasi atrial tidak berhubungan dengan terjadinya SAI namun gagal jantung kongestif berhubungan signifikan dengan terjadinya SAI. Berdasarkan penelitian Weimer et al dan Hanchaiphilbookkul et al, fibrilasi atrial merupakan faktor resiko utama terjadinya pneumonia. Penelitian Wilson menunjukkan gagal jantung kongestif berhubungan dengan terjadinya pneumonia pada pasien stroke iskemik dan meningkatkan mortalitas sebesar 20%.^{4:18}

Setelah dilakukan analisis bivariat, dilanjutkan dengan analisis multivariate regresi logistic masing-masing variabel yang nilai $p < 0,25$ ¹⁹. Dari faktor-faktor prognostik terjadinya SAI, variabel yang dapat dimasukkan analisis regresi logistic adalah usia, jenis kelamin, derajat keparahan klinis yang diukur dengan skala NIHSS, jumlah leukosit, disfagia, lokasi infark, gambaran foto toraks dan congestive heart failure (gagal jantung kongestif). Dari analisis multivariate regresi logistic didapatkan jenis kelamin, disfagia, gambaran foto toraks dan gagal jantung kongestif berperangaruh terhadap prognostic terjadinya SAI dan persamaan yang diperoleh menjadi predictor terjadinya SAI. Secara statistic, persamaan tersebut mempunyai kalibrasi dan diskriminasi yang kurang baik dan nilai AUC yang rendah (13,2%). Pada penelitian ini didapatkan bahwa penderita stroke iskemik akut dengan jenis kelamin laki-laki, ada disfagia, terdapat abnormalitas pada foto toraks dan ada gagal jantung kongestif mempunyai probabilitas terjadinya SAI sebesar 16,6%.

Kelemahan dari penelitian ini adalah bersifat retrospektif dan sampelnya hanya sedikit. Untuk kedepannya diperlukan penelitian lebih lanjut yang bersifat kohort prospektif dengan sampel yang lebih besar.

Daftar Pustaka

1. Go A, Mozaffarian D, Roger V, Benjamin E, Berry J, Borden W, et al. Heart disease and stroke sta-

- tistics. update: a report from the American Heart Association Circulation. 2013;127(1):e6–e245.
2. Depkes RI. Menkes Lakukan Soft Opening Rumah Sakit Pusat Otak Nasional. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2013; Available from: www.depkes.go.id.
 3. Chamorro A, Amaro S, Vargas M, Obach V, Cervera A, Gomez-Choco M, et al. Catecholamines, infection, and death in acute ischemic stroke. *Journal of the neurological sciences*. 2007;252(1):29–35.
 4. Price C. Stroke-Associated Infection and the Stroke-Induced Immunodepression Syndrome. *ACNR*. 2008;.
 5. Meisel C, Schwab JM, Prass K, Meisel A, Dirnagl U. Central nervous system injury-induced immune deficiency syndrome. *Nature Reviews Neuroscience*. 2005;6(10):775–786.
 6. Friedant AJ, Gouse BM, Boehme AK, Siegler JE, Albright KC, Monlezun DJ, et al. A simple prediction score for developing a hospital-acquired infection after acute ischemic stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2015;24(3):680–686.
 7. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT, Chaturvedi S, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42(2):517–584.
 8. Suryadipraja. Peran inflamasi pada patogenesis aterosklerosis, dalam naskah lengkap pertemuan ilmiah tahunan Ilmu Penyakit Dalam. *Bagian Ilmu Penyakit Dalam*. 2001;p. 2–8.
 9. Palomeras Soler E, Casado Ruiz V. Epidemiology and risk factors of cerebral ischemia and ischemic heart diseases: similarities and differences. *Current cardiology reviews*. 2010;6(3):138–149.
 10. Depkes RI. Riset Kesehatan Dasar. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2013;p. 91–94.
 11. Park SJ, Do Shin S, Ro YS, Song KJ, Oh J. Gender differences in emergency stroke care and hospital outcome in acute ischemic stroke: a multicenter observational study. *The American journal of emergency medicine*. 2013;31(1):178–184.
 12. Kisialiou A, Grella R, Carrizzo A, Pelone G, Bartolo M, Zucchella C, et al. Risk factors and acute ischemic stroke subtypes. *Journal of the neurological sciences*. 2014;339(1):41–46.
 13. Petrea RE, Beiser AS, Seshadri S, Kelly-Hayes M, Kase CS, Wolf PA. Gender differences in stroke incidence and poststroke disability in the Framingham heart study. *Stroke*. 2009;40(4):1032–1037.
 14. Sandra M, Rundek T, Demarin V. Gender differences in stroke. *Periodicum biologorum*. 2012;114(3):267–268.
 15. Wang Z, Li J, Wang C, Yao X, Zhao X, Wang Y, et al. Gender differences in 1-year clinical characteristics and outcomes after stroke: results from the China National Stroke Registry. *PLoS One*. 2013;8(2):e56459.
 16. Amelia K Boehme MJLMAGJESKCATMBSMS Andre D Kumar. Persisten Leukcytosis-Is this a Persisten Problem for patient with acute ischemic stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular diseases*. 2014;.
 17. Bruno A, Liebeskind D, Hao Q, Raychev R, Investigators US, et al. Diabetes mellitus, acute hyperglycemia, and ischemic stroke. *Current treatment options in neurology*. 2010;12(6):492–503.
 18. Yousef Hannawi JISEMB Bashar Hannawi Chethan P Venkatasubba Rao. Stroke Associated pneumonia, mayor advance nsd ostaces. *Cerebrovasc*. 2013;p. 430–443.
 19. Wilson RD. Mortality and cost of pneumonia after stroke for different risk groups. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2012;21(1):61–67.