

Rasio Blood Urea Nitrogen-Serum Albumin Sebagai Prediktor Luaran Klinis Stroke Iskemia Akut

Blood Urea Nitrogen-Serum Albumin Ratio As a Predictor of Clinical Outcome in Acute Ischemic Stroke

Endy Suseno¹, Muhammad Akbar^{2*}, Andi Kurnia Bintang^{3,4}, Gita Vita Soraya^{5,6}, Mimi Lotisna⁷, Andi Weri Sompa^{8,9}

^{1,2,3,4,5,7,8}Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

⁶Departemen Biokimia Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

⁹Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah, Makassar, Indonesia

Abstract

Stroke is a global health issue with high morbidity and fatality rates. Treatment decisions for ischemic stroke rely on clinical outcome prediction. The NIHSS score is commonly used to predict the AIS's clinical outcomes. However, its use is hindered by its complexity, which requires the assessment of many variables. Therefore, there is an urgent need to develop a simpler yet still effective evaluation tool in assessing the AIS's clinical outcome. The study aimed to predict AIS outcomes using the blood urea nitrogen to albumin serum ratio (RBA). This study was a prospective cohort study design, with subjects being first-time AIS patients hospitalized at RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo and several hospitals in Makassar from December 2022–April 2023. Demographic and clinical data were collected, assessing RBA and comparing it according to the good (mRS 0-2) and poor (mRS 3-6) outcome groups. RBA performance was assessed by receiver operating characteristic curve (ROC) analysis to assess the AIS's clinical outcome. The study's findings on 62 participants meeting the criteria revealed a significant association between RBA and the AIS's clinical outcome (p -value=0,0004). The mean RBA differed significantly between the good and poor AIS outcome groups (p -value =0,006). In the ROC analysis, the area under the curve (AUC) was 0,75 with an optimal cut-off value was 2,05, yielding a sensitivity of 41,67%, a specificity of 98%, and a likelihood ratio of 20,83 (p -value=0,007). In conclusion, RBA can be used as a simple and objective tool to determine the clinical outcome predictors of AIS.

Keywords: stroke, blood urea nitrogen, albumin, clinical outcome

Article history:

Submitted 25 Mei 2023

Accepted 11 Februari 2024

Published 30 April 2024

PUBLISHED BY:

Sarana Ilmu Indonesia (salnesia)

Address:

Jl. Dr. Ratulangi No. 75A, Baju Bodoa, Maros Baru,
Kab. Maros, Provinsi Sulawesi Selatan, Indonesia

Email:

info@salnesia.id, jika@salnesia.id

Phone:

+62 85255155883



Abstrak

Stroke merupakan masalah kesehatan dengan morbiditas dan mortalitas yang tinggi di dunia. Tatalaksana kasus stroke iskemik sangat bergantung terhadap hasil prediksi penilaian luaran klinis. Skor NIHSS (*National Institutes of Health Stroke Scale*) telah digunakan secara luas dalam memprediksi luaran stroke iskemik. Namun, penggunaannya terhambat oleh kompleksitas kuisioner yang memerlukan penilaian banyak variabel. Oleh karena itu, ada kebutuhan mendesak untuk mengembangkan alat evaluasi yang lebih sederhana namun tetap efektif dalam menilai luaran klinis stroke iskemik akut. Tujuan penelitian adalah menentukan peran rasio *blood urea nitrogen*–serum albumin (RBA) sebagai prediktor luaran klinis stroke iskemik akut. Metode menggunakan desain penelitian kohort prospektif. Subjek penelitian merupakan pasien stroke iskemik akut onset pertama yang dirawat di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo dan beberapa RS di Makassar pada Desember 2022 hingga April 2023. Data demografik dan klinis dikumpulkan, serta menilai RBA, dan dibandingkan berdasarkan kelompok luaran baik (mRS 0-2) dan buruk (mRS 3-6). Performa RBA dinilai dengan analisis kurva *the receiver operating characteristic* (ROC) untuk mengevaluasi luaran klinis stroke iskemik akut. Hasil penelitian pada 62 subjek yang memenuhi kriteria diperoleh hubungan signifikan RBA dengan luaran klinis stroke iskemik akut ($p\text{-value}=0,0004$). Terdapat perbedaan signifikan *mean* RBA antara kelompok luaran baik dan buruk stroke iskemik akut ($p\text{-value}=0,006$). Pada analisis kurva ROC didapatkan *area under the curve* (AUC) 0,75 dan nilai *cut-off* optimal adalah 2,05 dengan sensitivitas 41,67%, spesifivitas 98%, dan *likelihood ratio* 20,83 ($p\text{-value}=0,007$). Sebagai kesimpulan, RBA dapat digunakan sebagai alat yang sederhana dan objektif untuk menentukan prediktor luaran klinis stroke iskemik akut.

Kata Kunci: stroke, blood urea nitrogen, albumin, luaran klinis

*Penulis Korespondensi:

Muhammad Akbar, email: akbar@med.unhas.ac.id



This is an open access article under the CC-BY license

PENDAHULUAN

Stroke telah menjadi ancaman dunia kesehatan dengan tingkat morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Di dunia, stroke merupakan penyebab kematian peringkat kedua setelah penyakit jantung iskemik dan prevalensi stroke iskemia sebesar 101,47 per 100,000, insidensi sebesar 157,99 per 100,000, dan mortalitas sebesar 84,69 per 100,000 (Feigin *et al.*, 2022). Di Indonesia, pada tahun 2007 prevalensi stroke adalah 8,3/1000 penduduk dan pada tahun 2018 mengalami peningkatan menjadi 10,9/1000 penduduk dan sebanyak 63,66% pasien stroke mengalami ketergantungan yang terdiri dari ketergantungan ringan hingga total (Depkes RI, 2019).

Sekitar 19-37% stroke iskemia mengalami perburukan saat perawatan dan memiliki luaran yang lebih buruk (Thanvi *et al.*, 2008). Selain itu, komplikasi tindakan endovaskular dapat terjadi pada saat atau setelah dilakukan tindakan yang mengakibatkan luaran yang buruk dan kematian (Darkhabani *et al.*, 2012). Sehingga perlu untuk memprediksi dengan cepat luaran penyakit dan mengobati dengan tepat.

Terdapat beberapa skoring yang digunakan untuk memprediksi luaran stroke, salah satunya skoring *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) yang telah divalidasi (Meyer *et al.*, 2002; Rost *et al.*, 2016). Walau begitu skoring NIHSS terkadang sulit digunakan oleh petugas kesehatan terutama bagi mereka yang bukan spesialis dalam bidang stroke dan dapat bersifat subjektif (Martin-Schild *et al.*, 2015). Sehingga diperlukan prediktor yang lebih sederhana dan lebih objektif, seperti

pemeriksaan laboratorium.

Status hidrasi diketahui mempengaruhi luaran klinis pada stroke iskemia akut (Schrock *et al.*, 2012; Deng *et al.*, 2019). Dehidrasi diketahui dapat menyebabkan gangguan hemodinamik dan penurunan *cardiac output* sehingga aliran darah ke otak berkurang yang berdampak pada penurunan perfusi otak yang memperburuk luaran stroke iskemia akut (You *et al.*, 2018; Bae *et al.*, 2021; Peng *et al.*, 2021). Terdapat rasio *Blood Urea Nitrogen* (BUN)-serum kreatinin yang telah diteliti pada stroke iskemia akut sebagai marker dehidrasi. Rasio BUN/kreatinin memiliki kekurangan dan dapat dipengaruhi oleh obat-obatan dan riwayat penyakit ginjal (Schrock *et al.*, 2012).

Serum albumin diketahui memiliki beberapa kelebihan, seperti menjaga tekanan osmotik intravaskular yang mempengaruhi aliran darah ke otak, bersifat neuroprotektif dengan menangkal radikal bebas yang terbentuk pada proses *cascade* iskemia, dan menghambat agregasi trombosit (Prajapati *et al.*, 2011). Pada beberapa studi menunjukkan serum albumin yang lebih rendah memberikan luaran yang lebih buruk pada stroke iskemia akut (Dziedzic *et al.*, 2004; Babu *et al.*, 2013; Nair *et al.*, 2018).

Rasio RBA sebagai prediktor luaran klinis stroke iskemia belum banyak diteliti. Pada studi Bae *et al.* (2021) meneliti rasio *blood urea nitrogen*-serum albumin (RBA) sebagai faktor prognostik dengan performa yang baik dan membantu mengidentifikasi risiko tinggi mortalitas dan kebutuhan ICU pada penyakit stroke iskemia akut dibandingkan dengan rasio BUN-serum kreatinin. Maka dari itu, penting untuk melakukan evaluasi penggunaan RBA sebagai prediktor luaran klinis stroke iskemia akut mengingat manfaat klinis yang dapat ditawarkannya atau potensi kebaruan yang dimilikinya.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian kohort prospektif. Penelitian ini dilakukan di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo dan beberapa RS pendidikan di Makassar, Sulawesi Selatan. Populasi penelitian adalah subjek yang didiagnosis stroke iskemia akut berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang yang dirawat inap pada periode Desember 2022 hingga April 2023. Data didapatkan melalui pencatatan pada rekam medis dan data primer. Kriteria inklusi pada penelitian ini meliputi subjek dengan stroke iskemia akut serangan pertama dengan usia 18-80 tahun dengan onset ≤ 1 minggu dan kriteria eksklusi meliputi menderita penyakit infeksi, autoimun, ginjal, hati, jantung, dan keganasan.

Prosedur pada penelitian ini adalah: (1) Peneliti mengidentifikasi subjek dengan stroke iskemia akut yang dirawat inap di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo dan beberapa RS pendidikan di Makassar, Sulawesi Selatan selama Periode Desember 2022 hingga April 2023, (2) Seluruh subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dimasukkan ke dalam penelitian, (3) Sampel darah diambil dalam 24 jam pertama rawat inap untuk pemeriksaan BUN dan serum albumin di Laboratorium Klinis Prodia Makassar dan dilakukan penilaian RBA, (4) Pencatatan skor mRS subjek penelitian pada 30 hari onset stroke yang dilakukan saat perawatan, kunjungan saat kontrol penyakit di poliklinik, atau menghubungi subjek/keluarga subjek melalui telepon/*video call*, (5) Pengelompokan subjek berdasarkan luaran klinis menjadi luaran klinis baik (skor mRS 0-2) dan buruk (skor mRS 3-6), (6) Data dianalisis.

Data yang diperoleh diolah melalui analisis statistik dengan menggunakan Graphpad Prism 9. Uji normalitas data menggunakan Kolmogorov-Smirnov karena besar sampel > 50 . Analisis data bertujuan untuk menilai hubungan variabel tersebut

dengan nilai $p < 0,05$ dianggap bermakna. Hubungan antara RBA dengan luaran klinis stroke iskemia akut ditentukan dengan *Spearman*. Perbandingan Nilai RBA pada kelompok stroke iskemia akut yang memiliki luaran buruk dan baik ditentukan dengan *Mann-Whitney*. *Cut-off binary* untuk RBA dengan luaran klinis stroke iskemia akut menggunakan *receiver operating curve analysis*, dengan nilai *cut-off* berdasarkan *Youden's index* dan kemudian mengukur sensitivitas, spesifisitas, dan *likelihood ratio* RBA untuk prediksi luaran klinis stroke iskemia akut berdasarkan *cut-off* optimal. Penelitian ini telah disetujui oleh Komisi Etik dengan Nomor: 842/UN4.6.4.5.31/PP36/2022.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik subjek

Pada penelitian ini didapatkan sebanyak 89 subjek yang memenuhi kriteria inklusi penelitian. Eksklusi dilakukan terhadap 27 subjek karena stroke berulang ($n=5$), diabetes mellitus tipe 2 ($n=4$), stroke iskemia akut dengan transformasi hemoragik ($n=2$), stroke hemoragik ($n=2$), penyakit infeksi ($n=2$), penyakit jantung ($n=2$), penyakit ginjal ($n=1$), dan penyakit hati ($n=1$). Delapan subjek dianggap *drop-out* karena tidak dapat dihubungi saat *follow up*. Sebanyak 62 subjek menyelesaikan penelitian dan dibagi menjadi 2 grup, yaitu kelompok luaran klinis baik ($n=12$) dan buruk ($n=50$).

Berdasarkan jenis kelamin secara keseluruhan subjek penelitian, laki-laki ditemukan lebih banyak dibandingkan perempuan (58,1% vs 41,9%). Usia rerata subjek penelitian adalah 62,45 tahun dengan sebagian besar berada dalam rentang usia 60-74 tahun (40,3%). Nilai rerata BUN ditemukan $14,97 \pm 7,52$ mg/dl dengan nilai pada kelompok luaran buruk adalah $15,81 \pm 7,89$ mg/dl dan pada kelompok luaran baik adalah $11,49 \pm 4,45$ mg/dl. Nilai rerata serum albumin ditemukan $3,66 \pm 0,59$ g/dl dengan nilai pada kelompok luaran buruk adalah $3,55 \pm 0,57$ g/dl dan pada kelompok luaran baik adalah $4,07 \pm 0,49$ g/dl. Nilai rerata RBA ditemukan 4,38 dengan nilai pada kelompok luaran buruk adalah $4,74 \pm 3,06$ dan pada kelompok luaran baik adalah $2,86 \pm 1,19$. Tabel 1 menunjukkan karakteristik dasar subjek penelitian.

Tabel 1. Karakteristik dasar subjek penelitian

Karakteristik	Total (N=62)	Luaran klinis 30 hari	
		Luaran baik (N=12)	Luaran buruk (N=50)
Jenis kelamin			
Laki-laki	36 (58,1%)	10 (83,3%)	26 (52,0%)
Perempuan	26 (41,9%)	2 (16,7%)	24 (48,0%)
Usia			
18-24 tahun	1 (1,6%)	0 (0%)	1 (100,0%)
25-44 tahun	2 (3,2%)	0 (0%)	2 (100,0%)
45-59 tahun	23 (37,1%)	8 (34,8%)	15 (65,2%)
60-74 tahun	25 (40,3%)	3 (12,0%)	22 (88,0%)
≥75 tahun	11 (17,7%)	1 (9,1%)	10 (90,9%)
BUN	$14,97 \pm 7,52$	$11,49 \pm 4,45$	$15,81 \pm 7,89$
Albumin	$3,66 \pm 0,59$	$4,07 \pm 0,49$	$3,55 \pm 0,57$
RBA	$4,38 \pm 2,89$	$2,86 \pm 1,19$	$4,74 \pm 3,06$

Sumber: Data primer, Desember 2022–April 2023

Hubungan antara kadar BUN, serum albumin, dan RBA terhadap skor mRS 30 hari pascastroke iskemia akut

Berdasarkan uji normalitas Kolmogorov Smirnov, data tidak terdistribusi normal. Analisis menggunakan uji Spearman, didapatkan bahwa RBA berhubungan signifikan dengan skor mRS 30 hari pascastroke iskemia akut ($r=0,4381$, $p\text{-value}=0,0004$). Kadar BUN berhubungan signifikan dengan skor mRS 30 hari pascastroke iskemia akut ($r=0,3676$, $p\text{-value}=0,0033$). Kadar serum albumin berhubungan signifikan dengan skor mRS pada skor mRS 30 hari pascastroke iskemia akut ($r=-0,3865$, $p\text{-value}=0,0019$). Tabel 2 menunjukkan hubungan kadar BUN, serum albumin, dan RBA terhadap mRS 30 hari pascastroke iskemia akut.

Tabel 2. Hubungan kadar BUN, serum albumin, dan RBA terhadap skor mRS 30 hari pascastroke iskemia akut

Karakteristik	Nilai r	p-value
BUN	0,3676	0,0033*
Albumin	-0,3865	0,0019*
RBA	0,4381	0,0004*

Keterangan: *Uji Spearman, signifikan jika $p\text{-value} < 0,05$

Perbandingan nilai rerata BUN, serum albumin, dan RBA pada subjek dengan luaran klinis baik dan buruk pada stroke iskemia akut

Pada penelitian ini menilai perbedaan karakteristik pada kelompok luaran klinis baik dan buruk. Pada penelitian ini didapatkan bahwa terdapat perbedaan signifikan antarkelompok luaran klinis pada variabel kadar BUN ($p\text{-value}=0,0323$), serum albumin ($p\text{-value}=0,0084$), dan RBA ($p\text{-value}=0,0061$). Tabel 3 menunjukkan perbandingan nilai rerata kadar BUN, serum albumin, dan RBA pada luaran klinis baik dan buruk stroke iskemia akut.

Tabel 3. Perbandingan nilai rerata kadar BUN, serum albumin, dan RBA pada luaran klinis baik dan buruk pada stroke iskemia akut.

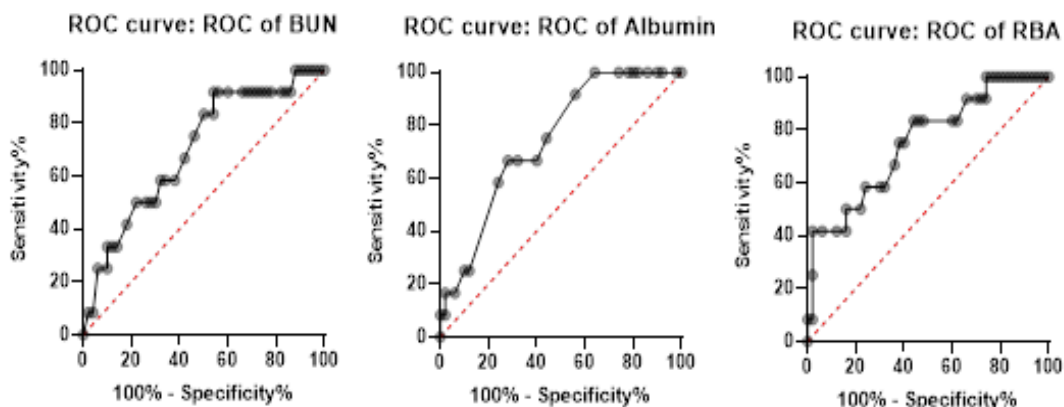
Karakteristik	Total (N=62)	Luaran klinis 30 hari		p-value
		Luaran baik (N=12)	Luaran buruk (N=50)	
BUN	14,97 ± 7,52	11,49 ± 4,45	15,81 ± 7,89	0,0323*
Albumin	3,66 ± 0,59	4,07 ± 0,49	3,55 ± 0,57	0,0084*
RBA	4,38 ± 2,89	2,86 ± 1,19	4,74 ± 3,06	0,0061*

Keterangan: *Uji Mann-Whitney, signifikan jika $p\text{-value} < 0,05$

Performa diagnostik BUN, serum albumin, dan RBA untuk mendeteksi luaran klinis baik dan buruk stroke iskemia akut

Pada analisis kurva Receiver Operating Characteristic (ROC), ditemukan area Under The Curve (AUC) untuk BUN adalah 0,6992, serum albumin adalah 0,7417, dan RBA adalah 0,7517. Berdasarkan tabel *coordinate of the curve* dan menggunakan indeks Youden, maka didapatkan *cut off* untuk kadar BUN adalah 14,7 (sensitivitas 91,67%, spesifisitas 46%, *likelihood ratio* 1,69), serum albumin adalah 3,95 (sensitivitas 66,67%, spesifisitas 72%, *likelihood ratio* 2,38), dan RBA adalah 2,05

(sensitivitas 41,67%, spesifisitas 98%, *likelihood ratio* 20,83). Kurva ROC dari kadar BUN, serum albumin, dan RBA sebagai prediktor luaran klinis dapat dilihat pada Gambar 1 dan performa diagnostik kadar BUN, serum albumin, dan RBA untuk mendeteksi luaran klinis baik dan buruk stroke iskemia akut dapat dilihat pada Tabel 4.



Gambar 1. Kurva ROC kadar BUN, serum albumin, dan RBA sebagai prediktor luaran klinis

Pada penelitian ini, didapatkan *mean* RBA yang lebih tinggi pada kelompok luaran klinis buruk dibandingkan dengan luaran klinis baik. RBA memiliki hubungan yang lebih kuat daripada kadar BUN dan serum albumin terhadap skor mRS 30 hari pascastroke iskemia akut. Terdapat perbedaan yang signifikan *mean* RBA pada luaran klinis baik dan buruk pada stroke iskemia akut. Pada studi *Bae et al.* (2021) yang didapatkan *mean* RBA yang lebih tinggi pada kelompok mortalitas dibandingkan pada nonmortalitas.

Tabel 4. Performa diagnostik kadar BUN, serum albumin, dan RBA untuk mendeteksi luaran klinis baik dan buruk stroke iskemia akut

Prediktor	Cut-off	AUC	Sensitivitas	Spesitivitas	LR	<i>p-value</i>
BUN	14,7	0,69	91,67%	46%	1,69	0,033*
Albumin	3,95	0,74	66,67%	72%	2,38	0,009*
RBA	2,05	0,75	41,67%	98%	20,83	0,007*

Keterangan: *Uji Receiver Operating Characteristic (ROC), signifikan jika *p-value* < 0,05

Dalam menentukan prediktor luaran klinis stroke iskemia akut, RBA memiliki nilai AUC yang lebih tinggi dibandingkan kadar BUN dan serum albumin. Selain itu, RBA memiliki nilai LR lebih tinggi dari pada kadar BUN dan serum albumin. Nilai LR dari RBA adalah 20,8 yang berarti pada RBA yang lebih tinggi dari nilai *cut-off* optimal sebanyak 20,8 kali lebih tinggi untuk luaran buruk dibandingkan dengan luaran baik pada stroke iskemia akut. RBA juga memiliki spesifisitas yang tinggi dibandingkan dengan kadar BUN dan serum albumin, dimana RBA lebih spesifik untuk menunjukkan luaran stroke buruk iskemia akut. Hasil tersebut sesuai dengan penelitian *Bae et al.* (2021) yang didapatkan prediktor RBA terhadap luaran stroke iskemia akut yang dinilai dari mortalitas dengan nilai AUC adalah 0,687 dengan nilai *cut off* adalah 5,25 (sensitivitas 29,4%, spesifisitas 82,9%). Dari hubungan yang lebih kuat dan nilai AUC dan LR dari RBA yang lebih tinggi dari kadar BUN dan serum albumin, menunjukkan

bahwa RBA lebih baik daripada kadar BUN dan serum albumin dalam memprediksi luaran klinis stroke iskemia akut.

Pada beberapa penelitian, didapatkan kadar BUN yang tinggi dan serum albumin yang rendah memiliki luaran klinis yang buruk pada stroke iskemia akut. Pada studi Peng *et al.* (2021) didapatkan peningkatan BUN berdampak pada peningkatan insiden stroke iskemia. Mekanisme yang mendasari diduga akibat dari penurunan volume cairan tubuh yang menyebabkan gangguan renal yang mengakibatkan peningkatan BUN. BUN yang lebih tinggi merefleksikan instabilitas hemodinamik dan penurunan aliran darah ke otak akibat penurunan *cardiac output* yang disebabkan karena dehidrasi (Bae *et al.*, 2021). Pada beberapa studi menunjukkan serum albumin yang lebih rendah memberikan luaran yang lebih buruk pada stroke iskemia akut (Dziedzic *et al.*, 2004; Babu *et al.*, 2013; Nair *et al.*, 2018). Pada studi Beleyev *et al.* (1998) ditemukan penurunan volume infark pada kortikal dan subkortikal sebanyak 66% yang diperiksa secara histologis setelah pemberian *human albumin* intravena pada waktu 2 jam pascaiskemia otak pada tikus. Pada studi Remmers *et al.* (1999) didapatkan albumin berpenetrasi pada jaringan otak melalui *blood-brain barrier* setelah kerusakan jaringan akibat iskemia otak dan di-uptake oleh sel saraf yang masih hidup, dimana hal ini diduga memiliki sifat neuroprotektif pada jaringan otak. Pada studi Belayev *et al.* (2001) didapatkan albumin memiliki efek antiedema dengan meningkatnya tekanan onkotik plasma dan memiliki efek antioksidan dengan menghambat peroksidasi lipid dan mencegah terbentuknya formasi *reactive hydroxyl radical species*. Selain itu, pada studi Prajapati *et al.* (2011) albumin juga dapat menurunkan agregasi trombosit dan risiko. Dari penelitian-penelitian tersebut, menandakan dengan tingginya kadar BUN dan rendahnya kadar serum albumin berhubungan dengan luaran klinis stroke iskemia akut.

Kekuatan pada penelitian ini adalah dengan menggunakan pemeriksaan laboratorium sederhana dalam menghitung RBA dapat secara objektif memprediksi luaran klinis stroke iskemia akut. Kami juga menyadari pada studi ini terdapat beberapa limitasi. Pertama, studi dilakukan pada satu pusat, dimana bias dapat terjadi, sehingga studi multisenter diperlukan. Kedua studi ini hanya mengambil sampel pada awal admisi, sehingga efek prognostik dari perubahan RBA masih belum diketahui.

KESIMPULAN

RBA memiliki performa yang baik dalam menentukan luaran klinis stroke iskemia akut. Evaluasi kadar BUN dan serum albumin dan menilai RBA dapat membantu dalam memprediksi antara luaran baik dan buruk pada stroke iskemia akut. Diperlukan penelitian lebih lanjut yang melibatkan beberapa pusat penelitian untuk mengkonfirmasi dan memvalidasi keandalan RBA ini di masa mendatang.

DAFTAR PUSTAKA

- Babu MS, Kaul S, Dadheech S, Rajeshwar K, Jyothy A, Munshi A. 2013. Serum Albumin Levels in Ischemic Stroke and its Subtypes: Correlation With Clinical Outcome. *Nutrition*. Elsevier, 29(6): 872-875.
- Bae SJ, Lee SH, Yun SJ, Kim K. 2021. Usefulness of The Blood Urea Nitrogen-to-Serum Albumin Ratio As a Prognostic Indicator of Severity in Acute Ischemic Stroke. *Signa Vitae*, 17(4): 163–170. <https://doi.org/10.22514/sv.2021.028>.
- Belayev L, Liu Y, Zhao W, Busto R, Ginsberg MD. 2001. Human Albumin Therapy of

- Acute Ischemic Stroke: Marked Neuroprotective Efficacy at Moderate Doses and with A Broad Therapeutic Window. *Stroke*, 32(2): 553-560. <https://doi.org/10.1161/01.STR.32.2.553>.
- Belayev L, Zhao W, Pattany PM, Weaver RG, Huh PW, Lin B, Busto R, Ginsberg MD. 1998. Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging Confirms Marked Neuroprotective Efficacy of Albumin Therapy in Focal Cerebral Ischemia. *Stroke*, 29(12): 2587-2599. <https://doi.org/10.1161/01.STR.29.12.2587>.
- Darkhabani Z, Nguyen T, Lazzaro MA, Zaidat OO, Lynch JR, Fitzsimmons BF, Linfante I. 2012. Complications of Endovascular Therapy for Acute Ischemic Stroke and Proposed Management Approach. *Neurology*, 79(13): 192-199. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31826958e3>.
- Deng L, Wang C, Qiu S, Bian H, Wang L, Li Y, Wu B, Liu M. 2019. Association Between Blood Urea Nitrogen-to-Creatinine Ratio and Three-Month Outcome in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Current Neurovascular Research*, 16(2): 166-172. <https://doi.org/10.2174/1567202616666190412123705>.
- Departemen Kesehatan. 2019. Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2018. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan, Republik Indonesia 2018.
- Dziedzic T, Slowik A, Szczudlik A. 2004. Serum Albumin Level As a Predictor of Ischemic Stroke Outcome. *A Journal of Cerebral Circulation*, 35(6): 10-12. <https://doi.org/10.1161/01.str.0000126609.18735.be>.
- Feigin VL, Brainin M, Norrving B, Martins S, Sacco RL, Hacke W, Fisher M, Pandian J, Lindsay P. 2022. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022. *International Journal of Stroke*, 17(1): 18-29. <https://doi.org/10.1177/17474930211065917>.
- Martin-Schild S, Siegler JE, Kumar AD, Lyden P. 2015. Troubleshooting The Nihss: Question-and-Answer Session with One of The Designers. *International Journal of Stroke*, 10(8): 1284-1286. <https://doi.org/10.1111/ij.s.12196>.
- Meyer BC, Hemmen TM, Jackson CM, Lyden PD. 2002. Modified National Institutes of Health Stroke Scale for Use in Stroke Clinical Trials: Prospective Reliability and Validity. *Stroke*, 33(5): 1261-1266. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000015625.87603.A7>.
- Nair R, Radhakrishnan K, Chatterjee A, Gorthi SP, Vascular J, Neurology I. 2018. Serum Albumin as a Predictor of Functional Outcomes Following Acute Ischemic Stroke, 10(2): 65-68.
- Peng R, Liu K, Li W, Yuan Y, Niu R, Zhou L, Xiao Y, Gao H, Yang H, Zhang C, Zhang X, He M, Wu T. 2021. Blood Urea Nitrogen, Blood Urea Nitrogen to Creatinine Ratio and Incident Stroke: The Dongfeng-Tongji Cohort. *Atherosclerosis*. Elsevier, 333: 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.08.011>.
- Prajapati KD, Sharma SS, Roy N. 2011. Current Perspectives on Potential Role of Albumin in Neuroprotection. *Reviews in The Neurosciences*, 22(3): 355-363. <https://doi.org/10.1515/RNS.2011.028>.
- Remmers M, Schmidt-Kastner R, Belayev L, Lin B, Busto R, Ginsberg MD. 1999. Protein Extravasation and Cellular Uptake After High-Dose Human-Albumin Treatment of Transient Focal Cerebral Ischemia in Rats. *Brain Research*, 827(1-2): 237-242. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(99\)01304-9](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(99)01304-9).
- Rost NS, Bottle A, Lee JM, Randall M, Middleton S, Shaw L, Thijs V, Rinkel GJE, Hemmen TM, Eleopra R, Van Oostenbrugge RJ, Fenwick C, Pelly M, Vaux E,

- Van Wyk A, Spencer M, Peggy G, Matzkiw H, Newman J. 2016. Stroke Severity is A Crucial Predictor of Outcome: An International Prospective Validation Study. *Journal of The American Heart Association*, 5(1): 1-7. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002433>.
- Schrock JW, Glasenapp M, Drogell K. 2012. Elevated Blood Urea Nitrogen/Creatinine Ratio is Associated with Poor Outcome in Patients with Ischemic Stroke. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 114(7): 881-884. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2012.01.031>.
- Thanvi B, Treadwell S, Robinson T. 2008. Early Neurological Deterioration in Acute Ischaemic Stroke: Predictors, Mechanisms and Management. *Postgraduate Medical Journal*, 84(994): 412-417. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2007.066118>.
- You S, Zheng D, Zhong C, Wang X, Tang W, Sheng L, Zheng C, Cao Y, Liu CF. 2018. Prognostic Significance of Blood Urea Nitrogen in Acute Ischemic Stroke. *Circulation Journal*, 82(2): 572-578. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-17-0485>.