



THE ASSOCIATION BETWEEN NLR AND TGF-B WITH ACUTE ISCHEMIC STROKE SEVERITY WITH AND WITHOUT THROMBOLYSIS

Lesti Marlina¹, Syarif Indra^{2□}, Dedi Sutia³, Yuliarni Syafrita⁴, Restu Susanti⁵, Fanny Adhy Putri⁶

^{1,2,3,4,5,6}Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas
syarifindra03@gmail.com

Abstrak

Stroke iskemik akut merupakan penyebab utama kematian di seluruh dunia. Terapi trombolisis digunakan pada fase akut, namun luaran klinisnya bervariasi. Penanda inflamasi seperti NLR dan TGF- β 1 berpotensi mencerminkan proses inflamasi dan perbaikan jaringan. Hubungan kedua marker ini dengan tingkat keparahan stroke iskemik masih belum jelas. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan NLR dan TGF- β 1 dengan tingkat keparahan stroke iskemik akut dengan dan tanpa trombolisis. Penelitian ini merupakan studi *cross-sectional* yang dilakukan di ruang rawat inap neurologi RSUP Dr. M. Djamil, Padang. Penelitian dilakukan pada pasien stroke iskemik akut, baik dengan maupun tanpa trombolisis. Pemeriksaan NLR dan TGF- β 1 dilakukan 24 jam onset. Sementara itu, tingkat keparahan dinilai menggunakan skor NIHSS yang dinilai 24 jam onset. Terdapat 25 subjek stroke iskemik akut dengan trombolisis dan 25 subjek tanpa trombolisis. Hasil penelitian menunjukkan tidak terdapat hubungan bermakna NLR dengan tingkat keparahan stroke iskemik akut dengan trombolisis ($p=0,123$) dan tanpa trombolisis ($p=0,257$). Sementara itu, terdapat hubungan bermakna TGF- β 1 dengan tingkat keparahan stroke iskemik akut dengan trombolisis ($p<0,001$) dan tanpa trombolisis ($p=0,002$). Dengan demikian, disimpulkan bahwa terdapat hubungan TGF- β 1 dengan tingkat keparahan stroke iskemik akut dengan dan tanpa trombolisis, sementara itu tidak terdapat hubungan NLR dengan tingkat keparahan stroke iskemik akut dengan dan tanpa trombolisis.

Kata Kunci: *Neutrophil-Lymphocyte Ratio, Transforming growth factor- β 1, Stroke iskemik akut, Tingkat keparahan, Trombolisis.*

Abstract

Acute ischemic stroke is a leading cause of mortality worldwide. Thrombolysis is the main treatment in the acute phase; however, clinical outcomes remain variable. Inflammatory markers such as the NLR and TGF- β 1 may reflect inflammatory activity and tissue repair, yet their relationship with stroke severity is not fully established. This study aimed to evaluate the association of NLR and TGF- β 1 with acute ischemic stroke severity in patients with and without thrombolysis. A cross-sectional study was conducted in the neurology ward of Dr. M. Djamil General Hospital, Padang. Patients with acute ischemic stroke, either treated with thrombolysis or not, were included. NLR and TGF- β 1 were measured at 24 hours after onset, while stroke severity was assessed using the NIHSS at 24 hours. A total of 25 thrombolized and 25 non-thrombolized patients were enrolled. The results showed no significant association between NLR and stroke severity in either the thrombolysis ($p=0.123$) or non-thrombolysis group ($p=0.257$). In contrast, TGF- β 1 was significantly associated with stroke severity in both groups ($p<0.001$ and $p=0.002$, respectively). In conclusion, TGF- β 1 correlates with acute ischemic stroke severity regardless of thrombolysis, while NLR shows no significant association.

Keywords: *Neutrophil-Lymphocyte Ratio, Transforming growth factor- β 1, Acute ischemic stroke, Severity, Thrombolysis*

@Jurnal Ners Prodi Sarjana Keperawatan & Profesi Ners FIK UP 2025

* Corresponding author :

Address : Limau Manis, Pauh, Padang, Sumatera Barat

Email : syarifindra03@gmail.com

Phone : +6282173044099

PENDAHULUAN

Stroke masih menjadi masalah kesehatan otak yang utama di seluruh dunia, karena angka kematian dan kecacatan yang sangat tinggi. Penyakit ini merupakan penyebab kematian dan kecacatan nomor dua di seluruh dunia (Feigin et al., 2025). *World Stroke Organization* pada tahun 2025 melaporkan bahwa terdapat sebanyak 12 juta kasus baru setiap tahunnya dengan jumlah kasus global sebanyak 94 juta kasus. Dari total 94 juta kasus, 65% nya merupakan stroke iskemik (Feigin et al., 2025; Martin et al., 2025). Angka kematian global akibat stroke dilaporkan sebesar 7 juta orang pertahun, dimana sekitar 50% diantaranya disebabkan oleh stroke iskemik (Martin et al., 2025). *World Stroke Organization* memperkirakan secara global, dalam 3 dekade mendatang kematian akibat stroke akan meningkat sebesar 50% dari 6,6 juta orang menjadi 9,7 juta per tahun, dengan sebagian besar beban terjadi di negara-negara berpenghasilan rendah hingga menengah, termasuk Indonesia (Feigin et al., 2022).

Tatalaksana stroke iskemik akut berfokus pada reperfusi dini dan penanganan suportif komprehensif. Pasien stroke iskemik hingga onset stroke 4,5 jam yang memenuhi kriteria inklusi diterapi trombolisis intravena menggunakan alteplase (Powers et al., 2018). Pedoman penatalaksanaan stroke iskemik yang digunakan di Eropa dan Amerika menunjukkan bahwa alteplase meningkatkan kemungkinan luaran fungsional yang lebih baik, dengan profil keamanan yang baik bila seleksi pasien dilakukan dengan cepat dan tepat (Berge et al., 2021). Keterlambatan penanganan awal dan derajat keparahan awal mempengaruhi peluang keberhasilan, sementara perbaikan neurologis dini pascatrombolisis berkorelasi kuat dengan luaran fungsional 90 hari (Berge et al., 2021; Kobeissi et al., 2023). Studi komparatif terdahulu menunjukkan bahwa pasien stroke yang menerima terapi trombolisis intravena mengalami penurunan skor *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) ≥ 4 poin dalam 24 jam setelah terapi trombolisis serta proporsi *Modified Rankin Scale* (mRS) 0–1 dalam 90 hari dimana hasil ini lebih baik dibanding pasien yang tidak ditrombolisis. Hal ini menunjukkan adanya hubungan positif antara terapi trombolisis dan perbaikan tingkat keparahan klinis (Emde et al., 2022).

Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) merefleksikan keseimbangan respon imun bawaan dan respons imun adaptif, dan meningkatnya NLR menggambarkan dominasi inflamasi neutrofilik yang berhubungan dengan cedera iskemik sekunder (Lux et al., 2020). Meta-analisis pada pasien stroke iskemik, termasuk pasien stroke yang menerima trombolisis, melaporkan bahwa nilai NLR yang lebih tinggi berkaitan dengan peningkatan risiko transformasi hemoragik serta luaran fungsional buruk pada 3 bulan. Hal ini

menegaskan perannya sebagai biomarker prognostik (Wang et al., 2021). Pada studi kohort pasien stroke yang menjalani trombolisis, nilai NLR admisi dan terutama NLR 24-48 jam pascatrombolisis berkorelasi dengan pemulihan neurologis dini dan luaran neurologis, di mana nilai NLR yang lebih rendah cenderung memprediksi pemulihan klinis yang lebih baik (C.-T. Chen et al., 2022; X. Li et al., 2024).

Transforming growth factor-Beta 1 (TGF- β 1) adalah sitokin pleiotropik yang memodulasi respons inflamasi, integritas sawar darah otak, dan proses perbaikan jaringan saraf yang relevan dalam patofisiologi stroke iskemik (Howe et al., 2019; X. Li et al., 2024). Bukti eksperimental menunjukkan jalur TGF- β 1 dapat menekan aktivasi mikroglia proinflamasi, mengurangi neurotoksisitas, dan mendukung pemulihan jaringan, walau efeknya bergantung waktu setelah terjadinya iskemia (Howe et al., 2019). Pada studi klinis, kadar TGF- β 1 yang bersirkulasi dalam tubuh telah dikaitkan dengan derajat keparahan dan luaran, meski hasilnya tidak selalu konsisten, beberapa analisis melaporkan kadar TGF- β 1 yang lebih tinggi terkait dengan tingkat keparahan stroke (Howe et al., 2019). Hal ini kemungkinan mencerminkan peran TGF- β 1 sebagai regulator inflamasi (X. Li et al., 2024). Dengan demikian, penilaian TGF- β 1 pada fase akut berkaitan dengan indikator klinis seperti NIHSS dalam hal aktivitas inflamasi dan kemampuan pemulihan jaringan pasca iskemia (Howe et al., 2019; X. Li et al., 2024).

Bukti observasional menunjukkan trombolisis mempercepat penurunan tingkat keparahan dan meningkatkan peluang luaran yang lebih baik, namun respons antar individu bervariasi sehingga biomarker sederhana dan terjangkau seperti NLR dapat membantu mengidentifikasi kemungkinan tingkat keparahan kedepannya (Emde et al., 2022; Man et al., 2024). Sementara itu, peran TGF- β 1 sebagai regulator penting inflamasi dan perbaikan jaringan membuat TGF- β 1 menjadi biomarker komplementer untuk menggambarkan kondisi yang tidak tergambarkan oleh NLR, terutama pada kaitannya dengan reperfusi (Howe et al., 2019; X. Li et al., 2024). Pada studi terkini yang menilai hubungan antara NLR dan TGF- β 1 dengan stroke iskemik akut, didapatkan terdapat hubungan positif antara peningkatan NLR dengan perubahan skor NIHSS selama 2 jam pertama setelah pemberian alteplase secara intravena. Sebagai penanda respon stres akut terkait stroke, peningkatan NLR selama 24 jam pertama pasca stroke iskemik merupakan indikator dari prognosis yang buruk (Pektezel et al., 2019). TGF- β 1 secara signifikan meningkat pada 24 jam pasca iskemia otak (X. Li et al., 2024). Sejalan dengan keterkaitan dengan TGF- β 1, sebuah studi menunjukkan bahwa rerata kadar TGF- β 1 yang diambil pada ≤ 72 jam pascastroke

tanpa trombolisis secara signifikan lebih tinggi pada kelompok subjek dengan NIHSS ringan dan tingkat keparahan pada hari ke-30 lebih baik setelah stroke iskemik (Puspitasari et al., 2017). Berdasarkan latar belakang yang telah dijabarkan, kami tertarik untuk melakukan penelitian mengenai hubungan NLR dan TGF-β1 dengan tingkat keparahan stroke iskemik akut dengan dan tanpa trombolisis.

METODE

Penelitian ini adalah penelitian analisis komparatif dengan desain *cross-sectional*. Penelitian ini dilakukan di ruang rawat inap neurologi RSUP Dr. M. Djamil Padang. Penelitian dilakukan dari bulan Mei 2024 sampai Mei 2025. Populasi penelitian ini adalah semua pasien stroke iskemik akut baik yang menjalani dan yang tidak menjalani terapi trombolisis di RSUP Dr. M. Djamil Padang. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari Komite Etik Penelitian Kesehatan RSUP Dr. M. Djamil Padang (No: DP.04.03/D.XVI.XI/229/2024).

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah pasien dengan diagnosis stroke iskemik akut dengan onset kurang dari sama dengan 24 jam, sudah dilakukan pemeriksaan *computed tomography* (CT) *scan* kepala non-kontras, dan bersedia menjadi subjek penelitian. Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah pasien dengan stroke hemoragik, memiliki penyakit kardiovaskular penyakit ginjal berat, riwayat keganasan, sepsis, dan pasien dengan trauma kepala.

Nilai NLR dan TGF-β1 dinilai pada 24 jam onset dengan menggunakan sampel serum pasien. Nilai NLR diperoleh dari pemeriksaan darah lengkap dengan membagi jumlah neutrofil absolut

dengan jumlah limfosit absolut. Kadar TGF-β1 dinilai dengan menggunakan metode *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) dan dinyatakan dalam satuan ng/mL. Sementara itu, tingkat keparahan stroke dinilai dengan menggunakan skor NIHSS yang diperoleh 24 jam onset. Tingkat keparahan dikategorikan menjadi ringan (skor NIHSS 1-5), sedang (skor NIHSS 6-14), dan berat (skor NIHSS ≥15).

Analisis statistik dilakukan dengan aplikasi IBM SPSS versi 26. Hubungan antara NLR dan TGF-β1 dengan tingkat keparahan stroke iskemik akut dinilai dengan uji analisis *Kruskal-Wallis*. Nilai p kurang dari 0,05 dianggap signifikan secara statistik.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Terdapat sebanyak 50 subjek dengan stroke iskemik akut pada penelitian ini yang terbagi masing-masing sebanyak 25 subjek pada kelompok trombolisis dan tanpa trombolisis. Rerata usia pada kelompok trombolisis adalah 59,28 ± 9,65 tahun, tidak berbeda jauh dengan kelompok tanpa trombolisis sebesar 60,48 ± 11,59 tahun. Baik kelompok trombolisis (68%) maupun tanpa trombolisis (68%) sama-sama lebih didominasi oleh laki-laki dibandingkan perempuan. Tingkat pendidikan pada kelompok trombolisis didominasi oleh tingkat pendidikan S1 (40%) dan SMA (40%), diikuti oleh SMP (20%). Sementara itu, pada kelompok tanpa trombolisis tingkat pendidikan didominasi oleh SMA (40%), SMP (28%), S1 (20%), dan SD (12%). Onset stroke pada kelompok trombolisis didapatkan nilai median 2 jam yang mana lebih rendah dibandingkan kelompok trombolisis dengan median 8,5 jam. Karakteristik dasar subjek dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Dasar Subjek Penelitian

Karakteristik				Trombolisis (n = 25)		Tanpa Trombolisis (n = 25)			
Usia (tahun)				59,28 ± 9,65		60,48 ± 11,59			
Jenis Kelamin									
Laki-laki				17 (68%)		17 (68%)			
Perempuan				8 (32%)		8 (32%)			
Pendidikan									
SD				0 (0%)		3 (12%)			
SMP				5 (20%)		7 (28%)			
SMA				10 (40%)		10 (40%)			
S1				10 (40%)		5 (20%)			
Onset Stroke (jam)				2 (0,5-4,5)		8,5 (2-24)			
Hasil	disajikan	dalam	bentuk	n	(%)	/	mean	±	standar deviasi

Hasil NLR 24 jam onset pada 25 subjek stroke iskemik akut dengan trombolisis didapatkan nilai median 3,4 dengan nilai terendah 2,3 dan nilai tertinggi 30,7 sedangkan 25 subjek stroke iskemik akut tanpa trombolisis didapatkan nilai

median 3,4 dengan nilai terendah 0,8 dan nilai tertinggi 15,5. Hasil analisis data menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna secara statistik pada nilai NLR 24 jam onset antara kelompok

trombolisis dan tanpa trombolisis dengan nilai p sebesar 0,197.

Kadar TGF-β1 pada 25 subjek stroke iskemik akut dengan trombolisis didapatkan nilai median 102,2 ng/mL dengan kadar terendah 51,2 ng/mL dan kadar tertinggi 520,63 ng/mL, sedangkan kadar TGF-β1 pada 25 subjek stroke iskemik akut tanpa trombolisis didapatkan nilai median 65,6 ng/mL dengan kadar terendah 33,49 ng/mL dan kadar tertinggi 116,90 ng/mL. Hasil analisis menunjukkan terdapat perbedaan bermakna secara statistik pada kadar TGF-β1 antara kelompok trombolisis dan tanpa trombolisis dengan nilai p sebesar 0,001.

Hasil skor NIHSS admisi pada 25 subjek stroke iskemik akut dengan trombolisis didapatkan nilai median 8 dengan nilai terendah 5 dan nilai tertinggi 19, sedangkan 25 subjek stroke iskemik akut tanpa trombolisis didapatkan nilai median 6

dengan nilai terendah 1 dan nilai tertinggi 19. Hasil NIHSS 24 jam onset pada 25 subjek stroke iskemik akut dengan trombolisis didapatkan nilai median 7 dengan nilai terendah 5 dan nilai tertinggi 17, sedangkan 25 subjek stroke iskemik akut tanpa trombolisis didapatkan nilai median 5 dengan nilai terendah 1 dan nilai tertinggi 16. Hasil analisis menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna secara statistik pada skor NIHSS admisi antara kelompok trombolisis dan tanpa trombolisis dengan nilai p sebesar 0,442. Hasil analisis juga menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna secara statistik pada skor NIHSS 24 jam onset antara kelompok trombolisis dan tanpa trombolisis dengan nilai p sebesar 0,161. Perbandingan nilai NLR, Kadar TGF-β1, dan skor NIHSS pada kelompok trombolisis dan tanpa trombolisis dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Perbandingan Nilai NLR, Kadar TGF-β1, dan Skor NIHSS

Variabel	Trombolisis (n = 25)	Tanpa Trombolisis (n = 25)	P
NLR	3,4 (2,3-30,7)	3,4 (0,8-15,5)	0,197 ^a
TGF-β1	102,2 (51,2-520,63)	65,6 (33,49-116,90)	0,001 ^a
NIHSS admisi	8 (5-19)	6 (1-19)	0,442 ^a
NIHSS 24 jam	7 (5-17)	5 (1-16)	0,161 ^a

Keterangan: Data disajikan dalam median (minimum-maksimum); a = Uji *Mann-Whitney*

Hasil analisis data dengan uji *Kruskal-Wallis* pada kelompok trombolisis didapatkan nilai median NLR kelompok trombolisis dengan tingkat keparahan ringan sebesar 2,83 dengan nilai terendah 2,64 dan nilai tertinggi sebesar 13,50. Kemudian nilai median NLR kelompok trombolisis dengan tingkat keparahan sedang sebesar 3,89 dengan nilai terendah 2,31 dan nilai tertinggi sebesar 30,67 sementara nilai median NLR kelompok trombolisis dengan tingkat keparahan berat sebesar 11,88 dengan nilai terendah 10,75 dan nilai tertinggi sebesar 13, hasil uji statistik didapatkan nilai p sebesar 0,123. Hal ini menunjukkan tidak terdapat hubungan yang bermakna secara statistik antara nilai NLR dengan tingkat keparahan pada pasien stroke iskemik akut dengan trombolisis.

Kemudian, nilai median NLR kelompok tanpa trombolisis dengan tingkat keparahan ringan sebesar 3,09 dengan nilai terendah sebesar 0,77 dan nilai tertinggi sebesar 5,85. Nilai median NLR kelompok tanpa trombolisis dengan tingkat keparahan sedang sebesar 4,77 dengan nilai terendah sebesar 1,15 dan nilai tertinggi sebesar 15,50 sementara nilai median NLR kelompok tanpa trombolisis dengan tingkat keparahan berat sebesar 7,27. Hasil analisis pada kelompok tanpa trombolisis didapatkan nilai p sebesar 0,257. Hal ini menunjukkan tidak terdapat hubungan yang bermakna secara statistik antara nilai NLR dengan tingkat keparahan pada pasien stroke iskemik akut tanpa trombolisis. Hasil analisis hubungan NLR dengan tingkat keparahan pada pasien stroke iskemik akut dengan tanpa trombolisis dapat dilihat pada tabel 3 dan 4.

Tabel 3. Hubungan NLR dengan Tingkat Keparahana pada Pasien Stroke Iskemik Akut dengan Trombolisis

Variabel	Ringan (n=7)	Sedang (n=16)	Berat (n=2)	P
NLR	2,83(2,64-13,50)	3,89(2,31-30,67)	11,88(10,75-13)	0,123 ^a

Keterangan: Data disajikan dalam median (minimum–maksimum); a = Uji *Kruskal-Wallis*

Tabel 4. Hubungan NLR dengan Tingkat Keparahana pada Pasien Stroke Iskemik Akut tanpa Trombolisis

Variabel	Ringan (n=11)	Sedang (n=13)	Berat (n=1)	P
NLR	3,09(0,77-5,85)	4,77 (1,15-15,50)	7,27(7,27-7,27)	0,257 ^a

Keterangan: Data disajikan dalam median (minimum–maksimum); a = Uji *Kruskal-Wallis*

Nilai median TGF-β1 kelompok trombolisis dengan tingkat keparahan ringan sebesar 409,45 dengan nilai terendah sebesar 164,87 dan nilai tertinggi sebesar 520,63. Nilai median TGF-β1 kelompok trombolisis dengan tingkat keparahan sedang sebesar 84,29 dengan nilai terendah sebesar 55,89 dan nilai tertinggi sebesar 188,23 sementara nilai median TGF-β1 kelompok trombolisis dengan tingkat keparahan berat sebesar 53,08 dengan nilai terendah sebesar 51,21 dan nilai tertinggi sebesar 54,95. Hasil analisis data dengan uji Kruskal-Wallis pada kelompok trombolisis didapatkan nilai $p<0,001$. Hal ini menunjukkan terdapat hubungan yang bermakna secara statistik antara nilai TGF-β1 dengan tingkat keparahan pada pasien stroke iskemik akut dengan trombolisis.

Kemudian nilai median TGF-β1 kelompok tanpa trombolisis dengan tingkat keparahan ringan

sebesar 69,68 dengan nilai terendah sebesar 55,11 dan nilai tertinggi sebesar 90,22. Nilai median TGF-β1 kelompok tanpa trombolisis dengan tingkat keparahan sedang sebesar 61,08 dengan nilai terendah sebesar 37,05 dan nilai tertinggi sebesar 116,90 sementara nilai median TGF-β1 kelompok tanpa trombolisis dengan tingkat keparahan berat sebesar 33,49. Hasil analisis data dengan uji Kruskal-Wallis pada kelompok tanpa trombolisis didapatkan nilai p sebesar 0,002. Hal ini menunjukkan terdapat hubungan yang bermakna secara statistik antara nilai TGF-β1 dengan tingkat keparahan pada pasien stroke iskemik akut tanpa trombolisis. Hasil analisis hubungan TGF-β1 dengan tingkat keparahan pada pasien stroke iskemik akut dengan tanpa trombolisis dapat dilihat pada tabel 5 dan 6.

Tabel 5. Hubungan TGF-β1 dengan Tingkat Keparahannya pada Pasien Stroke Iskemik Akut dengan Trombolisis

Variabel	Ringan (n=7)	Sedang (n=16)	Berat (n=2)	P
TGF-β1	409,45(164,87-520,6)	84,29(55,89-188,23)	53,08(51,21-54,95)	<0,001 ^a

Keterangan: Data disajikan dalam median (minimum–maksimum); a = Uji Kruskal-Wallis

Tabel 6. Hubungan TGF-β1 dengan Tingkat Keparahannya pada Pasien Stroke Iskemik Akut tanpa Trombolisis

Variabel	Ringan (n=11)	Sedang (n=13)	Berat (n=1)	P
TGF-β1	69,68(55,11-90,22)	61,08(37,05-116,90)	33,49(33,49-33,49)	0,002 ^a

Keterangan: Data disajikan dalam median (minimum–maksimum); a = Uji Kruskal-Wallis

Selanjutnya dilakukan uji post-hoc antara berbagai tingkat keparahan pada kelompok trombolisis dikarenakan didapatkan adanya perbedaan yang signifikan. Karena terdapat tiga kelompok, maka nilai p dikatakan signifikan apabila nilai p kurang dari sepertiga dari nilai signifikan yang telah ditentukan sebelumnya. Dengan demikian, pada uji post-hoc, nilai p dikatakan signifikan apabila kurang dari 0,0167. Hasil uji post-hoc pada kelompok trombolisis

didapatkan adanya perbedaan yang bermakna secara statistik pada kadar TGF-β1 antara tingkat keparahan ringan dengan tingkat keparahan sedang ($p<0,001$) dan berat ($p<0,001$). Sementara itu, tidak didapatkan adanya perbedaan bermakna secara statistik pada kadar TGF-β1 antara tingkat keparahan sedang dengan berat ($p= 0,477$). Hasil uji post-hoc antar berbagai tingkat keparahan stroke iskemik akut pada kelompok trombolisis dapat dilihat pada tabel 7.

Tabel 7. Uji Post-Hoc Hubungan TGF-β1 dengan Tingkat Keparahannya pada Pasien Stroke Iskemik Akut dengan Trombolisis

Kelompok		Mean difference	CI 95%		P
			Lower	Upper	
Ringan	Sedang	247,08	171,57	322,58	<0,001 ^a
	Berat	290,65	157,05	424,25	<0,001 ^a
Sedang	Berat	43,58	-81,39	168,54	0,477

Keterangan: Data disajikan dalam median (minimum–maksimum); a = Uji Post-Hoc

Hasil uji post-hoc pada kelompok tanpa trombolisis didapatkan adanya perbedaan bermakna secara statistik pada kadar TGF-β1 antara tingkat keparahan ringan dengan tingkat keparahan sedang ($p<0,001$) dan berat ($p<0,001$). Sementara itu, tidak didapatkan adanya perbedaan

bermakna secara statistik pada kadar TGF-β1 antara tingkat keparahan sedang dengan berat dengan nilai $p=0,038$. Hasil uji post-hoc antar berbagai tingkat keparahan pasien stroke iskemik akut pada kelompok tanpa trombolisis dapat dilihat pada tabel 8.

Tabel 8. Uji Post-Hoc Hubungan TGF-β1 dengan Tingkat Keparahan pada Pasien Stroke Iskemik Akut tanpa Trombolisis

Kelompok		Mean difference	CI 95%		P
			Lower	Upper	
Ringan	Sedang	23,64	11,97	35,31	<0,001 ^a
	Berat	46,66	24,76	68,57	<0,001 ^a
Sedang	Berat	23,02	1,38	44,67	0,038
Keterangan:		Data disajikan dalam median	(minimum–maksimum);		a = Uji Post-Hoc

Hasil pada penelitian ini menunjukkan tidak terdapat hubungan yang bermakna nilai NLR dengan tingkat keparahan stroke iskemik akut dengan dan tanpa trombolisis, meskipun begitu terdapat kecenderungan nilai NLR yang lebih tinggi pada pasien dengan tingkat keparahan yang lebih berat. Nilai NLR tertinggi, baik pada kelompok trombolisis maupun tanpa trombolisis diamati pada subjek dengan tingkat keparahan berat. Subjek dengan nilai NLR yang lebih rendah cenderung memiliki tingkat keparahan stroke iskemik akut yang lebih ringan dibandingkan subjek dengan nilai NLR yang lebih tinggi, sebaliknya subjek dengan nilai NLR yang lebih tinggi cenderung memiliki tingkat keparahan berat. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Pinzon & Veronica yang melaporkan tidak adanya hubungan NLR dengan tingkat keparahan stroke iskemik akut yang dinilai berdasarkan skor NIHSS (Pinzon & Veronica, 2022). Hasil berbeda dilaporkan oleh Graca dkk yang melaporkan adanya hubungan antara NLR dengan tingkat keparahan stroke iskemik yang dinilai dengan skor NIHSS. Pada penelitian tersebut dilaporkan bahwa pasien stroke iskemik dengan derajat keparahan lebih ringan memiliki nilai NLR yang lebih ringan dibandingkan pasien dengan derajat keparahan yang lebih berat. Perbedaan ini dapat diakibatkan karena pada penelitian tersebut hanya mengikutsertakan subjek dengan onset stroke $\leq 4,5$ jam, penilaian NLR dilakukan pada beberapa waktu berbeda yaitu 24 jam 72 jam, dan usia subjek yang relatif lebih tua yakni dengan rerata 65 ± 15 tahun (Graça et al., 2024).

Nilai NLR telah digunakan sebagai biomarker potensial untuk memprediksi tingkat keparahan stroke iskemik akut, namun berbagai penelitian telah menunjukkan hasil yang tidak konsisten mengenai nilai prognostiknya. Studi oleh Olalusi dkk menemukan bahwa meskipun nilai NLR yang lebih tinggi pada saat masuk rumah sakit terkait dengan stroke yang lebih parah berdasarkan skor NIHSS, nilai tersebut tidak secara independen memprediksi tingkat keparahan yang lebih berat pada hari ke-30 setelah disesuaikan dengan faktor lain seperti usia, jenis kelamin, dan skor glasgow comma scale . Demikian pula, studi oleh Memis dkk mengamati bahwa meskipun nilai NLR yang lebih tinggi terkait dengan skor NIHSS yang lebih tinggi pada saat masuk rumah sakit, tingkat tersebut tidak berkorelasi dengan outcome fungsional 90 hari

setelah revaskularisasi berhasil. Temuan ini menyarankan bahwa meskipun NLR mungkin mencerminkan respons inflamasi yang terkait dengan keparahan stroke, kegunaannya sebagai penanda prognosis independen masih terbatas (Memiş et al., 2024). Tidak adanya hubungan antara NLR dan tingkat keparahan stroke iskemik dapat dikaitkan dengan beberapa faktor. Pertama, respons inflamasi pada stroke iskemik akut bersifat kompleks dan melibatkan berbagai sel imun dan sitokin, tidak hanya neutrofil dan limfosit. Oleh karena itu, NLR mungkin tidak dapat menggambarkan secara menyeluruh proses inflamasi yang terjadi (L. Chen et al., 2024). Kemudian waktu pengukuran NLR juga memainkan peran yang sangat penting. Perubahan dinamis NLR seiring waktu dapat memberikan informasi prognosis yang lebih akurat daripada pengukuran tunggal. Pada penelitian ini, pengukuran NLR hanya dilakukan pada 24 jam onset (Wu & Chen, 2023).

Hasil uji statistik pada penelitian ini menunjukkan terdapat hubungan bermakna antara TGF-β1 dan tingkat keparahan stroke iskemik akut dengan dan tanpa trombolisis. Subjek dengan kadar TGF-β1 lebih tinggi memiliki tingkat keparahan stroke iskemik akut yang lebih ringan dibandingkan subjek dengan kadar TGF-β1 yang lebih rendah, sebaliknya subjek dengan kadar TGF-β1 yang lebih rendah cenderung memiliki tingkat keparahan stroke yang lebih berat. Hal ini diamati baik pada pasien stroke iskemik akut dengan trombolisis maupun tanpa trombolisis. Hal ini sejalan dengan penelitian oleh Puspitari dkk yang melaporkan bahwa kadar serum TGF-β1 dalam 72 jam setelah onset stroke iskemik akut tanpa trombolisis secara signifikan lebih tinggi pada pasien dengan tingkat keparahan ringan dibandingkan pasien stroke tingkat keparahan sedang ataupun berat (Puspitasari et al., 2017). Penelitian lainnya oleh Howe dkk melaporkan adanya hubungan antara TGF-β dan tingkat keparahan stroke iskemik yang dinilai berdasarkan skor NIHSS. Kadar TGF-β yang tinggi dilaporkan pada pasien stroke dengan tingkat keparahan lebih ringan. Pada penelitian tersebut, kadar TGF-β diperiksa 24 jam setelah timbulnya gejala (Howe et al., 2019). Hasil berbeda ditunjukkan oleh penelitian oleh Slevin dkk yang melaporkan tidak terdapat hubungan TGF-β1 dengan tingkat keparahan pada pasien dengan stroke iskemik akut. Pada penelitian tersebut, tingkat keparahan dinilai

dengan menggunakan skor Scandinavian Stroke Scale. Selain itu, jumlah subjek penelitiannya juga relatif sedikit, yakni sebanyak 20 subjek. Kadar TGF- β 1 dan tingkat keparahan dinilai pada hari 0, 1, 3, 7, dan 14 setelah onset stroke (Slevin et al., 2000).

Peningkatan TGF- β 1 dapat terjadi dalam waktu singkat setelah terjadinya iskemia. Peningkatan dini TGF- β 1 setelah cedera iskemik akut merupakan respons kompensasi terhadap stres seluler dan neuroinflamasi. Ekspresi TGF- β 1 yang meningkat setelah iskemia, menunjukkan bahwa kaskade iskemik secara cepat mengaktifkan jalur pensinyalan TGF- β 1. Secara mekanis, TGF- β 1 terlibat dalam jalur sinyal Smad2/3/4 kanonik dan jalur non-Smad seperti PI3K/Akt, MAPK, dan JNK, yang berfungsi untuk meregulasi autofagi, apoptosis, dan remodeling pembuluh darah. Induksi ini memiliki fungsi protektif ganda. TGF- β 1 menghambat autofagi berlebihan melalui regulasi PI3K/Akt–Beclin-1, menstabilkan BBB, dan mempromosikan angiogenesis di daerah sekitar infark (Z.-R. Li et al., 2024). Pada neuron yang mengalami kerusakan setelah terjadinya iskemia, suplementasi TGF- β 1 eksogen dapat memulihkan homeostasis kalsium, mengurangi pelepasan LDH, dan menormalkan ekspresi gen jalur autofagi-lisosom. Temuan ini menunjukkan bahwa baik stres neuronal maupun gangguan vaskular bertindak sebagai stimulus untuk peningkatan ekspresi TGF- β 1 endogen. Oleh karena itu, peningkatan TGF- β 1 yang diamati dalam 24 jam pertama stroke mencerminkan respons neuroprotektif intrinsik, bertujuan untuk membatasi kerusakan sekunder dan memulai proses perbaikan jaringan (X. Li et al., 2024).

Sumber utama sintesis TGF- β 1 antara lain makrofag, fibroblas, keratinosit, dan trombosit. TGF- β pada trombosit manusia, merupakan isoform β 1, disimpan dalam bentuk laten berupa LAP berikatan dengan dimer TGF- β 1 aktif berukuran 25 kD. Selain itu, kompleks TGF- β laten dari trombosit memiliki protein tambahan, yaitu LTBP yang terikat pada LAP melalui ikatan disulfida. Aktivasi TGF- β 1 terjadi ketika dimer TGF- β aktif berukuran 25 kD dilepaskan dari LAP. Aktivasi TGF- β 1 ini dapat terjadi in vitro dengan perubahan pH atau oleh protease seperti plasmin dengan mendegradasi LAP. Bukti terbaru menunjukkan bahwa plasmin/aktivator plasminogen jaringan merupakan pengaktivasi penting TGF- β 1 in vivo maupun in vitro. Hasil uji perlakuan terhadap darah yang telah dicuci dengan plasmin/TPA akan menghasilkan pelarutan bekuan serta degranulasi alfa trombosit yang hampir sempurna dalam waktu 120 menit pada suhu 37°C. Setelah itu, TGF- β 1 dilepaskan secara cepat seiring terjadinya lisis. Sebagian dilepaskan dalam waktu 10-15 menit, dan secara keseluruhan dilepaskan dalam waktu satu hingga 2 jam dan peningkatan ini mencapai kadar puncak dalam

waktu 24 jam. kadar TGF- β 1 aktif yang terdeteksi pada supernatan 120 menit setelah lisis bekuan oleh plasmin dimulai dengan kadar rerata 21 ± 5 ng/mL. Oleh karenanya pemberian alteplase intravena berkontribusi untuk mengaktifkan lebih banyak lagi TGF- β 1 sehingga ada kecenderungan kelompok trombolisis memiliki kadar TGF- β 1 yang lebih tinggi dibanding dengan kelompok non trombolisis (Grainger et al., 1995; Yeo et al., 2013). Hubungan TGF- β 1 dengan tingkat keparahan stroke iskemik akut mencerminkan efek neuroprotektif dan antiinflamasi yang kuat. Model stroke iskemik eksperimental menunjukkan bahwa aktivasi jalur TGF- β 1 berdampak pada pengurangan apoptosis sel saraf dan menghambat kaskade proapoptosis (Zhu et al., 2017). Pemberian TGF- β 1 secara sistemik mengurangi volume infark, mempertahankan fungsi neurologis, dan memfasilitasi neurogenesis (Ma et al., 2008). Selain itu, TGF- β 1 memainkan peranan penting dalam menjaga integritas sawar darah otak, meregulasi neuroinflamasi, dan mempromosikan remodeling pembuluh darah yang semuanya mempengaruhi tingkat keparahan. TGF- β 1 dapat mencegah kerusakan BBB dengan menghambat aktivasi MMP yang mendegradasi lamina basal endotel pembuluh darah (Cai et al., 2015). TGF- β 1 juga dapat mengubah fenotipe mikroglia/makrofag ke arah antiinflamasi, mengurangi pelepasan sitokin, dan memfasilitasi pemulihan jaringan (Taylor et al., 2016).

SIMPULAN

Berdasarkan hasil yang telah diuraikan di atas, maka dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan NLR dengan tingkat keparahan stroke iskemik akut dengan dan tanpa trombolisis. Sementara itu, terdapat hubungan TGF- β 1 dengan tingkat keparahan stroke iskemik akut dengan dan tanpa trombolisis. Terdapat beberapa keterbatasan pada penelitian ini. Pertama, penelitian ini hanya dilakukan pada satu *centre* penelitian, oleh karena itu penelitian lebih lanjut diharapkan dapat dilakukan pada beberapa *centre* penelitian sekaligus sehingga didapatkan gambaran lebih luas terkait perbedaan NLR dan TGF- β 1 pada pasien dengan stroke iskemik akut dengan dan tanpa trombolisis. Kedua, penelitian ini hanya melakukan satu kali pengukuran NLR dan TGF- β 1 pada pasien dengan stroke iskemik akut dengan dan tanpa trombolisis, yakni 24 jam onset, oleh karena itu penelitian lebih lanjut diharapkan dapat melakukan penilaian nilai NLR dan kadar TGF- β 1 pada beberapa waktu sekaligus seperti saat admisi dan 72 jam onset sehingga dapat diketahui perubahan nilai NLR dan TGF- β 1 setelah onset stroke.

DAFTAR PUSTAKA

Berge, E., Whiteley, W., Audebert, H., De

- Marchis, G., Fonseca, A. C., Padiglioni, C., Pérez de la Ossa, N., Strbian, D., Tsivgoulis, G., & Turc, G. (2021). European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *European Stroke Journal*, 6(1), 1–LXII. <https://doi.org/10.1177/2396987321989865>
- Cai, Y., Liu, X., Chen, W., Wang, Z., Xu, G., Zeng, Y., & Ma, Y. (2015). TGF- β 1 prevents blood–brain barrier damage and hemorrhagic transformation after thrombolysis in rats. *Experimental Neurology*, 266, 120–126. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2015.02.013>
- Chen, C.-T., Li, L.-H., Su, P.-Y., Chang, Y.-C., Lee, I.-H., Yen, D. H.-T., & How, C.-K. (2022). Neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting neurologic outcome of patients with acute ischemic stroke treated with intravenous thrombolytics. *Journal of the Chinese Medical Association*, 85(1), 102–108. <https://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000599>
- Chen, L., Zhang, L., Li, Y., Zhang, Q., Fang, Q., & Tang, X. (2024). Association of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio with 90-Day Functional Outcomes in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Brain Sciences*, 14(3), 250. <https://doi.org/10.3390/brainsci14030250>
- Emde, J., Baumgart, R., Langguth, N., Juenemann, M., & Gerner, S. T. (2022). Intravenous thrombolysis in ischemic stroke patients based on non-contrast CT in the extended time-window. *Frontiers in Stroke*, 1. <https://doi.org/10.3389/fstro.2022.1026138>
- Feigin, V. L., Brainin, M., Norrving, B., Martins, S. O., Pandian, J., Lindsay, P., F Grupper, M., & Rautalin, I. (2025). World Stroke Organization: Global Stroke Fact Sheet 2025. *International Journal of Stroke*, 20(2), 132–144. <https://doi.org/10.1177/17474930241308142>
- Feigin, V. L., Brainin, M., Norrving, B., Martins, S., Sacco, R. L., 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>
- Graça, S. C., Mosca, T., Gagliardi, V. D. B., Forte, W. C. N., & Gagliardi, R. J. (2024). Prognostic Impact of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Ischemic Stroke. *Journal of Personalized Medicine*, 14(12), 1149. <https://doi.org/10.3390/jpm14121149>
- Grainger, D. J., Wakefield, L., Bethell, H. W., Farndale, R. W., & Metcalfe, J. C. (1995). Release and activation of platelet latent TGF- β in blood clots during dissolution with plasmin. *Nature Medicine*, 1(9), 932–937. <https://doi.org/10.1038/nm0995-932>
- Howe, M. D., Furr, J. W., Munshi, Y., Roy-O'Reilly, M. A., Maniskas, M. E., Koellhoffer, E. C., D'Aigle, J., Sansing, L. H., McCullough, L. D., & Urayama, A. (2019). Transforming growth factor- β promotes basement membrane fibrosis, alters perivascular cerebrospinal fluid distribution, and worsens neurological recovery in the aged brain after stroke. *GeroScience*, 41(5), 543–559. <https://doi.org/10.1007/s11357-019-00118-7>
- Kobeissi, H., Ghazy, S., Bilgin, C., Kadirvel, R., & Kallmes, D. F. (2023). Early neurological improvement as a predictor of outcomes after endovascular thrombectomy for stroke: a systematic review and meta-analysis. *Journal of NeuroInterventional Surgery*, 15(6), 547–551. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2022-019008>
- Li, X., Kong, X., Yang, C., Cheng, Z., Lv, J., Guo, H., & Liu, X. (2024). Global, regional, and national burden of ischemic stroke, 1990–2021: an analysis of data from the global burden of disease study 2021. *EClinicalMedicine*, 75, 102758. <https://doi.org/10.1016/j.eclim.2024.102758>
- Li, Z.-R., Wang, Y.-Y., Wang, Z.-H., Qin, Q.-L., Huang, C., Shi, G.-S., He, H.-Y., Deng, Y.-H., He, X.-Y., & Zhao, X.-M. (2024). The positive role of transforming growth factor- β 1 in ischemic stroke. *Cellular Signalling*, 121, 111301. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2024.111301>
- Lux, D., Alakbarzade, V., Bridge, L., Clark, C. N., Clarke, B., Zhang, L., Khan, U., & Pereira, A. C. (2020). The association of neutrophil-lymphocyte ratio and lymphocyte-monocyte ratio with 3-month clinical outcome after mechanical thrombectomy following stroke. *Journal of Neuroinflammation*, 17(1), 60. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01739-y>
- Ma, M., Ma, Y., Yi, X., Guo, R., Zhu, W., Fan, X., Xu, G., Frey, W. H., & Liu, X. (2008). Intranasal delivery of transforming growth factor-beta1 in mice after stroke reduces infarct volume and increases neurogenesis in the subventricular zone. *BMC Neuroscience*, 9(1), 117. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-9-117>
- Man, S., Solomon, N., Mac Grory, B., Alhanti, B., Saver, J. L., Smith, E. E., Xian, Y., Bhatt, D. L., Schwamm, L. H., Uchino, K., & Fonarow, G. C. (2024). Trends in Stroke Thrombolysis Care Metrics and Outcomes by Race and Ethnicity, 2003–2021. *JAMA Network Open*, 7(2), e2352927. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.52927>

- Martin, S. S., Aday, A. W., Allen, N. B., Almarzooq, Z. I., Anderson, C. A. M., Arora, P., Avery, C. L., Baker-Smith, C. M., Bansal, N., Beaton, A. Z., Commodore-Mensah, Y., Currie, M. E., Elkind, M. S. V., Fan, W., Generoso, G., Gibbs, B. B., Heard, D. G., Hiremath, S., Johansen, M. C., ... Palaniappan, L. P. (2025). 2025 Heart Disease and Stroke Statistics: A Report of US and Global Data From the American Heart Association. *Circulation*, 151(8). <https://doi.org/10.1161/CIR.00000000000001303>
- Memiş, Z., Gürkaş, E., Özdemir, A. Ö., Acar, B. A., Ögün, M. N., Aytaç, E., Akpınar, Ç. K., Akıl, E., Çabalar, M., Özkul, A., Görgülü, Ü., Bayındır, H., Mehdiyev, Z., Delibaş Katı, Ş., Baydemir, R., Yabalak, A., Önalın, A., Acar, T., Aykaç, Ö., ... Asil, T. (2024). Impact of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio on Stroke Severity and Clinical Outcome in Anterior Circulation Large Vessel Occlusion Stroke. *Diagnostics*, 14(24), 2880. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14242880>
- Pektezel, M. Y., Yılmaz, E., Arsava, E. M., & Topcuoglu, M. A. (2019). Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Response to Intravenous Thrombolysis in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 28(7), 1853–1859. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.04.014>
- Pinzon, R. T., & Veronica, V. (2022). Leukocyte Count and Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio as Simple Hematologic Predictors of Stroke Severity and Functional Outcome in Acute Ischemic Stroke Patients. *The Open Neurology Journal*, 16(1). <https://doi.org/10.2174/1874205X-v16-e2209280>
- Powers, W. J., Rabinstein, A. A., Ackerson, T., Adeoye, O. M., Bambakidis, N. C., Becker, K., Biller, J., Brown, M., Demaerschalk, B. M., Hoh, B., Jauch, E. C., Kidwell, C. S., Leslie-Mazwi, T. M., Ovbiagele, B., Scott, P. A., Sheth, K. N., Southerland, A. M., Summers, D. V., & Tirschwell, D. L. (2018). 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 49(3). <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000158>
- Puspitasari, V., Wahid, S., Aliah, A., & Suhadi, B. (2017). Correlation between Levels of Transforming Growth Factor Beta 1 (TGF-β1) serum with Clinical Outcome on Acute Anterior Circulation Ischemic Strokes. *International Journal of Clinical and Experimental Neurology*, 5(1), 1–4. <https://doi.org/10.12691/ijcen-5-1-1>
- Slevin, M., Krupinski, J., Slowik, A., Kumar, P., Szczudlik, A., & Gaffney, J. (2000). Serial Measurement of Vascular Endothelial Growth Factor and Transforming Growth Factor-β1 in Serum of Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, 31(8), 1863–1870. <https://doi.org/10.1161/01.STR.31.8.1863>
- Taylor, R. A., Chang, C.-F., Goods, B. A., Hammond, M. D., Grory, B. Mac, Ai, Y., Steinschneider, A. F., Renfro, S. C., Askenase, M. H., McCullough, L. D., Kasner, S. E., Mullen, M. T., Hafner, D. A., Love, J. C., & Sansing, L. H. (2016). TGF-β1 modulates microglial phenotype and promotes recovery after intracerebral hemorrhage. *Journal of Clinical Investigation*, 127(1), 280–292. <https://doi.org/10.1172/JCI88647>
- Wang, C., Zhang, Q., Ji, M., Mang, J., & Xu, Z. (2021). Prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in acute ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurology*, 21(1), 191. <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02222-8>
- Wu, Q., & Chen, H. (2023). Neutrophil-to-lymphocyte ratio and its changes predict the 3-month outcome and mortality in acute ischemic stroke patients after intravenous thrombolysis. *Brain and Behavior*, 13(9). <https://doi.org/10.1002/brb3.3162>
- Yeo, L. L., Paliwal, P., Teoh, H. L., Seet, R. C., Chan, B. P., Wakerley, B., Liang, S., Rathakrishnan, R., Chong, V. F., Ting, E. Y., & Sharma, V. K. (2013). Early and Continuous Neurologic Improvements after Intravenous Thrombolysis Are Strong Predictors of Favorable Long-term Outcomes in Acute Ischemic Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 22(8), e590–e596. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.07.024>
- Zhu, H., Gui, Q., Hui, X., Wang, X., Jiang, J., Ding, L., Sun, X., Wang, Y., & Chen, H. (2017). TGF-β1/Smad3 Signaling Pathway Suppresses Cell Apoptosis in Cerebral Ischemic Stroke Rats. *Medical Science Monitor*, 23, 366–376. <https://doi.org/10.12659/MSM.899195>