

HUBUNGAN LIMFOPENIA DENGAN INFEKSI PNEUMONIA PADA PASIEN STROKE DI RSUD DR H ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNG

Annisa Roewizir¹, Syuhada²

ABSTRAK

Latar Belakang: Pasien stroke memiliki resiko lebih tinggi mengalami infeksi dibanding orang normal. Infeksi terjadi karena penurunan daya tahan tubuh yang dikenal dengan sindrom imunodepresi paska stroke, ditandai oleh limfopenia dan pergeseran produksi sitokin dari TH 1 ke TH2. Limfopenia adalah penurunan jumlah limfosit dibawah nilai normal yaitu berkisar $1.0 - 3.0 \times 10^9/L$. Limfopenia merupakan proses perjalanan penyakit yang terjadi pada beberapa pasien stroke akibat apoptosis limfosit yang terjadi karena peningkatan aktivitas saraf simpatis dan dapat mempengaruhi sistem kekebalan tubuh penderitanya. Limfopenia dapat memudahkan terjadinya infeksi maupun memperberat infeksi yang terjadi pada pasien stroke, dimana angka kematian akibat infeksi terutama pneumonia masih tergolong cukup tinggi.

Tujuan: mengetahui adanya hubungan limfopenia dengan infeksi pneumonia pada pasien stroke di RSUD Dr.H. Abdul Moeloek Bandar Lampung .

Metode Penelitian: Desain penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah deskriptif analitik dengan menggunakan pendekatan *cross sectional*. Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh pasien stroke yang memenuhi kriteria inklusi dan eklusi. Analisis statistic menggunakan SPSS versi 16.0..

Hasil: Dari 246 pasien yang memenuhi kriteria didapatkan frekuensi limfopenia, sebanyak 209 orang (85.0%) dan 52 orang (21.1%) mengalami pneumonia.

Kesimpulan: Hasil uji statistik bivariat didapatkan terdapat hubungan bermakna antara limfopenia dengan pneumonia (*p-value* 0,006<0,05 OR 11,620)

Kata Kunci: stroke,limfopenia,pneumonia

Pendahuluan

Stroke merupakan kumpulan gejala klinis yang berkembang cepat akibat adanya gangguan otak fokal (atau global) dengan gejala-gejala yang berlangsung selama 24 jam atau lebih dan dapat menyebabkan kematian tanpa adanya penyebab lain yang jelas selain vaskuler.¹ Stroke merupakan penyebab utama morbiditas dan kecacatan jangka panjang di negara berkembang dan menduduki peringkat ke 2 sebagai penyebab utama kematian di seluruh dunia. Data *world health organization* tahun 2009 menunjukkan bahwa kematian akibat penyakit peredaran darah otak membunuh lebih banyak populasi dunia dibanding kelompok penyakit lain, kurang lebih 15

juta kematian setiap tahunnya, atau 30 persen dari total tahunan. Stroke menyumbang 4,5 juta kematian. Dari semua kematian di negara-negara industri, 10-12 % disebabkan karena stroke, dan sekitar 88% diantaranya adalah pasien diatas umur 65 tahun.²

Stroke merupakan penyebab utama morbiditas dan kecacatan jangka panjang di Eropa. Stroke menjadi penyebab kematian ketiga tersering di negara-negara industri. Menurut WHO tahun 2004, angka kematian di eropa mencapai 63,5-273 per 100.000 kasus, dengan insiden bervariasi antara 100 sampai 200 kasus baru per 100.000 penduduk. Di Amerika Serikat kira-kira 700.000 orang mengalami stroke setiap tahun dan mengakibatkan lebih dari 150.000 kematian.³

-
1. Fakultas Kedokteran Universitas Malahayati
 2. Fakultas Kedokteran Universitas Malahayati

Prevalensi stroke di Indonesia mencapai 8,3% per 1000 penduduk sehingga membuat stroke menempati urutan ke 3 sebagai penyebab kematian setelah jantung dan kanker. Daerah yang memiliki prevalensi stroke tertinggi adalah Nangroe Aceh Darusalam (16,6 per 1000 penduduk) dan yang terendah adalah Papua (3,8 per 1000 penduduk). Menurut Riskesdas tahun 2007, stroke bersama-sama dengan hipertensi, penyakit jantung iskemik dan penyakit jantung lainnya, juga merupakan penyakit tidak menular utama penyebab kematian di Indonesia. Stroke menempati urutan pertama sebagai penyebab kematian utama semua usia di Indonesia.⁴

Pasien dengan stroke akut yang berat memiliki resiko tinggi terjadinya infeksi. Pada pasien stroke akut yang berat kurang lebih sepertiganya mengalami infeksi terkait stroke (*Stroke Associated Infection/SAI*). Infeksi terkait stroke adalah infeksi yang terjadi kurang lebih 48 jam setelah dirawat di Rumah Sakit, baik di ruang rawat umum ataupun *Intensive Care Unit* (ICU). Insidensi yang tinggi dari infeksi terkait stroke bisa disebabkan karena kondisi imunitas pasien yang menurun. Infeksi pada pasien stroke yang paling sering terjadi adalah pneumonia.⁵

Pneumonia merupakan peradangan yang mengenai parenkim paru, distal dari bronkiolus respiratorius, dan alveoli, serta menimbulkan konsolidasi jaringan paru dan gangguan pertukaran gas setempat yang dapat menyulitkan fase penyembuhan hingga 7-22% pada pasien stroke. Kurang lebih sebesar 10% menyebabkan kematian. Keadaan infeksi tersebut merupakan salah satu penyebab buruknya prognosis pada pasien yang menderita penyakit stroke.⁵

Penelitian Ulrich Dirnagl *et al* di Berlin Germany, menjelaskan bahwa pada percobaan penelitian dengan menggunakan model tikus iskemik serebral fokal di dapat hipotesa bahwa imunodefisiensi yang diinduksi stroke meningkatkan kemungkinan terjadi infeksi bakteri. 3 hari setelah iskemik,

semua tikus mengalami pneumonia dan septikemia spontan. Infeksi yang terjadi disebabkan karena, pada pasien dengan ischemia otak yang luas terjadi apoptosis dari limfosit dan pergeseran produksi sitokin dari T helper 1 ke T helper 2. Selain itu organ limfatik sekunder seperti limfa dan timus juga mengalami atrofi setelah terjadi iskemik serebral fokal.⁶

Kesimpulan dari Ulrich Dirnagl *et al*., tentang *Stroke Induced Immunodepression*, pada pasien stroke bisa terjadi penurunan jumlah limfosit yang dikenal sebagai sindrom immunosupresi pasca stroke. Limfopenia yang terjadi disebabkan karena apoptosis dari limfosit dan pergeseran produksi sitokine dari T helper 1 ke T helper 2 yang dipicu oleh teraktivasi aksis HPA dan saraf simpatis. Limfopenia bisa dianggap sebagai penanda luasnya kerusakan otak pada pasien stroke dan hanya terjadi pada pasien stroke yang berat. Selain itu organ limfatik seperti limfa dan timus juga mengalami atrofi setelah terjadi serangan stroke. Semua hal yang disebutkan diatas mempengaruhi sistem kekebalan tubuh dari penderita stroke.⁶

Percobaan lain oleh Prass K *et al*, mendapatkan bahwa tikus yang dibuat menjadi stroke akan mengalami pneumonia dengan inokulasi 200 koloni streptokokus pneumoniae disbanding dengan tikus yang sehat membutuhkan inokulasi 200.000 koloni bakteri yang sama. Dari percobaan tersebut dapat disimpulkan bahwa untuk mendapatkan infeksi yang sama pada tikus yang sehat dibutuhkan 1000 kali lipat koloni bakteri. Dapat dihipotesakan bahwa respon tubuh terhadap infeksi sebagian dipengaruhi oleh jumlah dan fungsi limfosit.⁷

Menurut penelitian Sui dan Zhang di China yang dikutip oleh Yousef H, insidensi *Stroke Associated Pneumonia (SAP)* mencapai 37,98% dari 1435 pasien stroke yang diteliti. Faktor utama dari resiko SAP adalah usia lanjut, intubasi trakea, penurunan tingkat kesadaran dan *nasal feeding* (sonde). Penggunaan sonde diduga dapat mendorong aspirasi koloni bakteri dari rongga nasofarings dari 1435 pasien, penelitian bersifat retrospective

dengan menganalisa pasien stroke di china.⁸

Penelitian oleh Yeh *et al* di cina yang dikutip oleh Yousef H, menemukan insiden pneumonia pada pasien stroke sebanyak 56,6% dari 176 pasien yg di rawat *Intensive Care Unit* (ICU) , penelitian dilakukan secara serial dengan memeriksa semua pasien stroke yang dirawat di ruang ICU secara berturut-turut. Faktor resiko utama adalah usia lanjut, tingginya nilai NIHSS yang dikaitkan dengan terjadinya limfopenia dan *screening* dispagia menurunkan resiko pneumonia pada pasien stroke. Pneumonia yang terjadi pada pasien stroke tidak terkait dengan prognosis.⁸

Penelitian oleh Walter *et al* yang dikutip oleh Yousef H, insiden pneumonia sebanyak 21,6% dari 236 pasien yang dirawat di *neurological intensive care unit* (NICU). Penelitian bersifat retrospective. Factor resiko utama adalah dispagia, nilai NIHSS > 10, infark di ganglia basal non lacunar.⁸

Penelitian Yilmaz *et al* di Turki yang dikutip oleh Yousef H, menemukan insiden pneumonia pada pasien stroke non hemoragik dan stroke hemoragik yang dirawat di *neurological intensive care unit* (NICU) sebanyak 27% dari 171 pasien. Dengan factor resiko utama adalah usia lanjut > 70 tahun, adanya kateterasi vena sentral serta parental. Penelitian ini bersifat prospective.⁸

Metode Penelitian: Desain penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah deskriptif analitik dengan menggunakan pendekatan *cross sectional*. Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh pasien stroke yang memenuhi kriteria inklusi dan eklusi. Analisis statistic menggunakan SPSS versi 16.0.

Kriteria Inklusi

- 1) Pasien yang di diagnosa stroke
- 2) Pasien stroke dengan data rekam medik yang lengkap, termasuk di dalamnya hasil pemeriksaan *differential counting* dan terdapat tanda-tanda klinis mengalami pneumonia

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Penelitian

Analisis Univariat

Analisis univariat dilakukan untuk melihat distribusi frekuensi atau besarnya proporsi menurut variable yang diteliti dan juga berguna untuk mengetahui karakteristik atau gambaran variable dependen dan variable independen. Analisis univariat dari 246 data rekam medik yang terpilih menjadi sampel diperlihatkan pada tabel dibawah ini :

- 1) Distribusi karakteristik pasien berdasarkan usia

Tabel 4.1 Distribusi Karakteristik Usia

Usia	Jumlah Sampel	Persentase (%)
>65	68	27.6
≤65	178	72.4
Jumlah	246	100.0

Berdasarkan tabel 4.1 distribusi frekuensi pasien stroke berdasarkan usia di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung didapatkan: pasien

stroke yang berusia ≤65 tahun sebanyak 178 responden (72.4%), usia lanjut >65 tahun sebanyak 68 responden (27.6%).

- 2) Distribusi karakteristik Pasien Berdasarkan Diagnosis

Tabel 4.2 Distribusi karakteristik berdasarkan Diagnosis

Diagnosa	Jumlah Sampel	Persentase (%)
SNH	162	65.9
SH	84	34.1
Jumlah	246	100.0

Berdasarkan tabel 4.2 distribusi frekuensi pasien stroke berdasarkan diagnosis jenis stroke di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung pada tahun 2015 terdapat

pasien stroke non hemoragik (SNH) sebanyak 162 orang (65.9%), dan pasien stroke hemoragik sebanyak 84 orang (34.1%).

3) Distribusi Frekuensi Pasien stroke berdasarkan Keterangan Meninggal dan Pulang

Tabel 4.3 Distribusi Karakteristik berdasarkan Keterangan pulang

Keterangan	Jumlah Sampel	Persentase (%)
Pulang	190	77.2
Meninggal	56	22.8
Jumlah	246	100.0

Pada tabel 4.3 distribusi frekuensi pasien stroke berdasarkan keterangan pulang atau meninggal di RSUD Dr. H. Abdul

Moeloek Bandar Lampung dari 246 pasien terdapat 190 orang pulang (77.2%) dan 56 orang meninggal (22.8%).

4) Distribusi frekuensi Pasien Berdasarkan Pemeriksaan Hematologi

Tabel 4.4 Distribusi Karakteristik Limfopenia

Limfopenia	Jumlah Sampel	Persentase (%)
Ya	209	85.0
Tidak	37	15.0
Jumlah	246	100.0

Berdasarkan tabel 4.4 distribusi frekuensi hasil perhitungan jumlah limfosit dari 246 responden, yaitu sebanyak 209 responden (85.0%) termasuk kedalam

limfopenia positif, dan sebanyak 37 responden (15.0%) termasuk kedalam limfopenia positif.

5) Distribusi Frekuensi Pasien dengan diagnosis Pneumonia

Tabel 4.5 Distribusi Frekuensi pasien dengan Pneumonia +/-

Pneumonia	Jumlah Sampel	Persentase (%)
Ya	52	21.1
Tidak	194	78.9
Jumlah	246	100.0

Berdasarkan tabel 4.5 distribusi pasien yang didiagnosis mengalami pneumonia dari 246 responden, yaitu sebanyak 52 responden (21.1%) termasuk kedalam pneumonia positif, dan sebanyak 194 responden (78.9%) termasuk kedalam pneumonia negative.

Tabel 4.6 Hubungan Limfopenia dengan Pneumonia

Variable	Pneumonia						P-value	OR
	Tidak		Ya		Total			
	N	%	N	%	N	%		
Limfopenia								
Tidak	36	97.3	1	2.7	37	100.0	0.006 11,620	
Ya	158	75.6	51	24.4	209	100.0		

Berdasarkan tabel 4.6 hubungan limfopenia dengan pneumonia pada pasien stroke di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung dari 246 responden ada 37 responden tidak mengalami limfopenia, dan 209 responden mengalami limfopenia. 1 dari 37 (2,7%) responden yang tidak limfopenia mengalami pneumonia dan 36 (97,3%) orang yang tidak limfopenia tidak mengalami pneumonia. 209 responden yang mengalami limfopenia 158 (75,6%) responden tidak mengalami pneumonia, sedangkan 51(24,4%) responden mengalami pneumonia. Dari hasil analisis uji *chi-square* menggunakan spss versi 16.0 didapatkan *p-value* = 0.006 (<0.05) artinya terdapat hubungan yang bermakna antara limfopenia dengan infeksi pneumonia. Dari hasil analisis juga didapatkan OR 11,620 artinya pasien dengan limfopenia memiliki resiko 11,620 kali lebih besar untuk mengalami pneumonia.

Pembahasan

Analisis Univariat

Penelitian dilakukan dari tanggal 11 februari sampai 22 februari 2016 . Dari 246 responden yang terpilih sebagai sampel, rentang umur 20 tahun sampai dengan 94 tahun dengan nilai mediannya yaitu umur 57 tahun. Resiko terkena stroke meningkat sejak usia 45 tahun. Setelah mencapai usia 50 tahun setiap penambahan usia 3-5 tahun akan

Analisis Bivariat

Analisis bivariat digunakan untuk melihat hubungan antara dua variable yaitu variable dependen dan independen. Hasil analisis adalah seperti yang terlihat pada tabel berikut ini:

meningkatkan resiko stroke 11-20% . Pada penelitian ini jumlah pasien yang terkena stroke terbanyak pada usia dibawah 65 tahun . Dari penelitian yang dilakukan oleh Misbach J et al di daerah ASEAN , orang yang berusia lebih dari 65 tahun memiliki resiko paling tinggi yaitu sebanyak 71%, sedangkan 25% terjadi pada orng yang berusia 45-65 tahun dan 4% terjadi pada orang berusia < 45 tahun.⁹

Hasil ini berbeda dengan yang kami dapatkan yaitu insidens tertinggi pada usia kurang dari 65 tahun, perbedaan ini mungkin disebabkan karena jumlah sampel yang kurang atau pada usia diatas 65 tahun jumlah populasi di lampung sudah berkurang (sudah meninggal).

Karakteristik penyakit stroke secara umum menunjukkan bahwa persentase pasien yang terkena stroke non hemoragik lebih besar dari pada persentase pasien stroke hemoragik. Di Amerika utara dan eropah stroke iskemik merupakan jenis yang paling sering terjadi yaitu sekitar (80%) kasus, sedangkan untuk stroke perdarahan insidensinya lebih sedikit yaitu 20% dari penelitian yang dilakukan Caplan. Pada penelitian ini didapat jumlah pasien yang mengalami stroke hemoragik (34,1%).³⁰ Untuk populasi Asia termasuk Indonesia insidens stroke Hemoragik lebih tinggi yaitu sekitar 35%(Misbach J).⁹

Lebih dari setengah penderita stroke yang dirawat mengalami kerusakan jaringan otak yang luas dilihat dari hasil CT-scan. Dan

kebanyakan dari jumlah pasien stroke yang dirawat mengalami limfopenia sebanyak 209 orang (85.0%). Penelitian oleh Chumbler NR et al., 2010 dan Hong et al., 2008, yang dikutip oleh Yousef H et al., menunjukkan bahwa Nilai NIHSS yang tinggi dan kerusakan jaringan otak yang luas dapat menginduksi terjadinya depresi sistem kekebalan tubuh dan jumlah limfosit. Secara garis besar perubahan sistem imun pasca serangan stroke lebih tergantung pada ukuran atau luas kerusakan otak dibanding lokasi terjadinya kerusakan otak.⁸

Hasil penelitian lain juga menjelaskan bahwa sistem imun secara anatomi dan fungsional terhubung dengan *central nervous system* yaitu melalui jalur HPA axis dan sistem saraf simpatis. Adanya lesi atau kerusakan pada *central nervous system* memicu peningkatan katekolamin (Norepinefrin dan Epinefrin) yang selanjutnya akan berikatan dengan reseptor β_2 adrenergik yang diekspresikan pada permukaan sel-sel imun (limfosit dan monosit). Keadaan inilah yang memicu terjadinya apoptosis limfosit dan pergeseran produksi sitokin dari T helper 1 ke T helper 2. Selain itu organ *lymphatic* sekunder seperti *spleen* dan *thymus* juga mengalami *atrophy* setelah terjadi *focal cerebral ischemia*.⁶

Dari 246 responden yaitu sebanyak 209 responden atau (85.0%) termasuk kedalam limfopenia positif, dan sebanyak 37 responden atau (15.0%) termasuk kedalam limfopenia negatif. Untuk hasil perhitungan karakteristik responden mengenai pneumonia berdasarkan tabel 4.5 dari 246 responden, yaitu sebanyak 52 responden atau (21.1%) termasuk kedalam pneumonia positif, dan sebanyak 194 responden atau (78.9%) termasuk kedalam pneumonia negatif.

Penelitian Yilmaz et al di Turki yang dikutip oleh Yousef H, menemukan insiden pneumonia pada pasien stroke non hemoragik dan stroke hemoragik yang dirawat di *neurological intensive care unit* (NICU) sebanyak 27% dari 171 pasien. Dengan factor resiko utama adalah usia lanjut > 70 tahun, adanya kateterisasi vena sentral serta parenteral feeding selain dari pada imunodepresi.⁸

Penelitian oleh Yeh et al di Cina yang dikutip oleh Yousef H, menemukan insiden pneumonia pada pasien stroke sebanyak 56,6% dari 176 pasien yg di rawat *Intensive Care Unit* (ICU), penelitian dilakukan secara serial dengan memeriksa semua pasien stroke yang dirawat di ruang ICU secara berturut-turut. Faktor resiko utama adalah usia lanjut, tingginya nilai NIHSS dan *screening* dispnea serta penatalaksanaan yang tepat dapat menurunkan resiko pneumonia pada pasien stroke. Dari penelitian tersebut pneumonia yang terjadi pada pasien stroke tidak terkait dengan prognosis.⁸

Penelitian oleh Walter et al yang dikutip oleh Yousef H, menemukan insiden pneumonia sebanyak 21,6% dari 236 pasien yang dirawat di *neurological intensive care unit* (NICU). Penelitian bersifat *retrospective*. Faktor resiko utama adalah dispnea, nilai NIHSS > 10, infark di ganglia basal non lacunar dimana nilai NIHSS yang tinggi dan luasnya infark dikaitkan dengan terjadinya limfopenia.⁸

Analisis Bivariat

Dari hasil analisis uji *chi-square* menggunakan SPSS versi 16.0 didapatkan

bahwa hubungan limfopenia dengan pneumonia memiliki *p-value* = 0.006 (<0.05) artinya terdapat hubungan yang bermakna antara limfopenia dengan pneumonia. Dari hasil analisis juga di dapatkan OR 11,620, artinya pasien dengan limfopenia memiliki resiko 11,620 kali lebih besar untuk mengalami pneumonia.

Penelitian sebelumnya oleh Prass K et al, menjelaskan bahwa pada percobaan dengan menggunakan model tikus yang dibuat mengalami iskemik dengan mengoklusi Arteri serebri media di dapat hasil bahwa imunodepresi yang diinduksi stroke meningkatkan kemungkinan terjadi infeksi bakteri. 3 hari setelah iskemik, semua tikus mengalami pneumonia dan septikemia spontan. Dan pemberian obat yang menghambat reseptor β_2 adrenergik (betablocker) bisa mencegah gangguan fungsi imun lebih lanjut. Infeksi yang terjadi disebabkan karena pada

ischemia otak tikus percobaan terjadi apoptosis limfosit dan pergeseran produksi sitokin dari T helper 1 ke T helper 2.¹⁰

Percobaan lain oleh Prass K et al tahun 2006 mendapatkan bahwa tikus yang dibuat menjadi stroke akan mengalami pneumonia dengan inokulasi 200 koloni streptokokus pneumoniae disbanding dengan tikus yang sehat membutuhkan inokulasi 200.000 koloni bakteri yang sama. dari percobaan tersebut dapat disimpulkan bahwa untuk mendapatkan infeksi yang sama pada tikus yang sehat dibutuhkan 1000 kali lipat koloni bakteri. Dapat dihipotesiskan bahwa respon tubuh terhadap infeksi sebagian dipengaruhi oleh jumlah dan fungsi limfosit.⁷

Hal tersebut mempengaruhi system kekebalan tubuh dari penderita stroke karena respon tubuh terhadap infeksi tergantung pada jumlah dan fungsi limfosit T helper (Th), T suppressor (Ts) dan T-sitotoksik (Tc) yang teraktivasi, serta jumlah dan fungsi sel B yang memproduksi antibodi, hal ini menjelaskan bahwa mekanisme proteksi terhadap mikroba sangat bergantung pada respon imun spesifik, dalam arti bahwa system imun spesifik meningkatkan fungsi system imun nonspesifik, sehingga apabila terjadi penurunan jumlah dari respon imun spesifik dalam hal ini limfosit maka mekanisme pertahanan tubuh menjadi menurun sehingga dapat memudahkan terjadinya infeksi.⁷

Kesimpulan

Berdasarkan hasil analisis dan pembahasan pada penelitian yang telah diuraikan dalam bab sebelumnya simpulan yang didapat adalah:

1. Jumlah pasien stroke di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung tahun 2015 yang mengalami limfopenia adalah sebanyak 209 orang,
2. Jumlah pasien stroke di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung tahun 2015 mengalami limfopenia yang mengalami infeksi pneumonia sebanyak 51 orang dari 209 orang.
3. Terdapat hubungan yang bermakna antara limfopenia dengan kejadian infeksi pneumonia pada pasien stroke di

RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung tahun 2015. Dengan *p-value* 0,006 (<0,05) dan OR=11,620

Daftar Pustaka

1. Stroke Rehabilitation Unit. WHO Definition of Stroke. Diunduh dari: http://www.strokerehabunit.ie/en/AboutStrokeRehabUnit/WHODefinition/Text_125_99_en.html. 2015. Diakses pada tanggal 20 November 2015.
2. National Audit Office. Reducing Brain Damage: Faster Access To Better Stroke Care. London: The Stationery Office. 2005
3. Mant J, Wade DT, Winner S. Health Care Needs Assessment: Stroke. First Series. 2nd Edition. London: Radcliffe Medical Press. 2004 Pp : 141-244.
4. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI. Riset Kesehatan Dasar. Jakarta: Departemen Kesehatan. 2007
5. Goldstein. Study on the Efficacy of Nosocomial Infection Control (SCENIC). London: Oxford Journal. 2000 Pp : 139-140 Dirnagl U, Klehmet J, Braun JS, et al.
6. Stroke Induced Immunodepression: Experimental Evidence and Clinical Relevance. Hamburg: American Journal Stroke Association. 2007 Pp : 771-773.
7. Prass K, braun JS, Dirnagl U, Meisel C, et al. Stroke Propagate Bacterial Aspiration to Pneumonia in Model of Cerebral Ischemia. Berlin: Department of Experimental Neurology. 2006 Pp : 2607-2612.
8. Yousef H, Bashar H, Chethan P, et al. Stroke Associated Pneumonia: Major Advances and Obstacles. Texas: Departement of Neurology The Methodist Hospital. 2013 Pp : 432-443.
9. Misbach J. Pattern of Hospitalized Stroke Patients in ASEAN Countriesan ASNA Stroke Epidemiological Study. Medical Jurnal of Indonesia. 2011

10. Prass K, Meisel C, Hoflich C, Braun J, et al. Stroke Induced Immunodeficiency Promotes Spontaneous Bacterial Infection and is Mediated by Sympathetic Activation Reversal by Post-stroke T Helper Cell Type 1 Like Immunostimulation. Berlin: The Journal of Experimental Medicine. 2003 Pp : 725-736.