

## **PENGARUH SUPLEMENTASI ZINK TERHADAP KELUARAN KLINIS PASIEN STROKE ISKEMIK AKUT**

Naafi Rizqi Rahmawati<sup>1</sup>, Arinta Puspita Wati<sup>2</sup>, Retnaningsih<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mahasiswa Program Pendidikan S-1 Kedokteran Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

<sup>2</sup>Staf Pengajar Neurologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

JL. Prof. H. Soedarto, SH, Tembalang-Semarang 50275, Telp.02476928010

### **ABSTRAK**

**Latar belakang :** Zink ikut berperan dalam patofisiologi stroke iskemik akut. Pasien stroke iskemik akut memiliki kadar zink serum yang signifikan lebih rendah dibandingkan kontrol orang sehat. Status penurunan zink dihubungkan dengan keluaran klinis neurologis yang buruk pada pasien stroke iskemik akut.

**Tujuan :** Mengetahui pengaruh suplementasi zink terhadap keluaran klinis pasien stroke iskemik akut

**Metode :** Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan *double blind randomize clinical trial* dengan rancangan *two groups parallel pre and post test control group design*. Subjek penelitian ini adalah pasien stroke iskemik akut yang dirawat di Unit Stroke Rajawali 1A RSUP Dr Kariadi Semarang. Sebanyak 40 pasien stroke iskemik akut yang setuju mengikuti penelitian dan memenuhi kriteria inklusi terbagi menjadi dua kelompok, perlakuan dan kontrol. Pada hari pertama penelitian kedua kelompok sama-sama diukur keluaran klinis awal dan kadar zink serum awal. Kelompok perlakuan (20orang) diberi suplemen zink 20 mg/8 jam selama 7 hari, sedangkan kelompok kontrol (20 orang) diberi terapi sesuai prosedur yang ada di rumah sakit. Pada hari ketujuh kedua kelompok sama-sama diukur kembali keluaran klinisnya dan kadar zink serum setelah mendapat perawatan.

Uji statistik menggunakan *uji t-berpasangan*, *wilcoxon*, dan *spearman*.

**Hasil :** Terjadi peningkatan kadar zink serum pada kelompok perlakuan. Rata-rata peningkatan kadar zink serum pada kelompok perlakuan sebesar 36,2 µg/dl. Hasil tersebut secara statistik merupakan nilai yang bermakna yaitu 0,000. Terjadi perbaikan keluaran klinis pada kelompok perlakuan. Rata-rata peningkatan keluaran klinis pada kelompok perlakuan adalah 14. Hasil tersebut secara statistik merupakan nilai yang bermakna yaitu 0,000. Terdapat nilai yang bermakna antara pemberian suplementasi zink dengan keluaran klinis pasien stroke iskemik akut yaitu 0,000 dan terdapat korelasi positif yaitu 0,797.

**Kesimpulan :** Pemberian suplementasi zink berpengaruh terhadap keluaran klinis pasien stroke iskemik akut

**Kata kunci :** Stroke iskemik akut, suplementasi zink, keluaran klinis

### **ABSTRACT**

#### **THE EFFECTS OF ZINK SUPPLEMENTATION TO CLINICAL OUTPUTS OF ACUTE ISCHEMIC STROKE PATIENTS**

**Background :** Zinc played a role in the pathophysiology of acute ischemic stroke. Patients suffering from acute ischemic stroke have significantly lower levels of zinc serum than healthy patients. Zinc decrement status is associated with poor clinical neurological outputs on acute ischemic stroke patients.

**Objective :** To examine the effect of zinc supplementation on clinical output of acute ischemic stroke patients

**Methods :** This study is a double blind randomize clinical trial design with two parallel groups pre and post test control group design. Samples were patients with acute ischemic stroke who were treated in the Unit Stroke Rajawali 1A RSUP Dr Kariadi Semarang. A total of 40 patients with acute ischemic stroke who agreed to follow the research and met the criteria for inclusion were split into two groups, treatment and control. On the first day of the study, the clinical outputs and initial zinc serum levels of both groups were measured. The treatment group (20 people) were given zinc supplements at the amount of 20 mg/ 8 hours for 7 days, while the control group (20 people) were treated according to standard operating procedure applied at the hospital. On the seventh day, both groups were once more observed to gain clinical outputs and serum zinc levels after treatment data

Statistical test were analyzed using paired t-test, wilcoxon, and spearman.

**Results :** An increase in zinc serum levels in the treatment group occurred. The average increment in zinc serum levels in the treatment group amounted 36,2 µg/dl. This result is statistically categorized as significant value, which is 0.000. Significant improvements were obtained in the treatment group. Clinical improvement occurred in the treatment group output. The average increment in clinical output of the treatment group was 14. There is significant value between zinc supplementation and clinical outputs of acute ischemic stroke patients, which is 0.000 and passive correlation of 0.797.

**Conclusion :** Zinc supplementation affects the clinical outputs acute ischemic stroke patients.

**Keywords :** Acute ischemic stroke, zinc supplementation, clinical improvement

## PENDAHULUAN

*United Nations* (UN) melalui negara-negara di dunia mulai menjalankan *Sustainable Development Goals* (SDGs) yang meliputi 17 sasaran pada seluruh aspek kehidupan, salah satunya bidang kesehatan.<sup>1</sup> Pada bidang kesehatan fakta menunjukkan bahwa individu yang sehat memiliki kemampuan fisik dan daya pikir yang lebih kuat, sehingga dapat berkontribusi secara produktif dalam masyarakat. Hingga kini masih terdapat banyak penyakit di dunia yang memiliki andil besar sebagai penyebab utama mortalitas dan morbiditas yang membatasi individu untuk mampu berkontribusi maksimal di lingkungannya, salah satunya adalah stroke.<sup>2</sup>

Berdasarkan catatan *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2014 stroke menduduki peringkat kedua sebagai penyakit penyebab kematian tertinggi di dunia, sekitar 6,7 juta orang di dunia yang meninggal karena stroke.<sup>3</sup> Menurut *American Heart Association* (AHA) pada tahun 2015, setiap tahunnya terdapat sekitar 795.000 kasus stroke, 610.000 di

antaranya merupakan kasus yang baru dan 185.000 adalah kasus berulang. Berdasarkan data yang didapat AHA, setiap 40 detik seseorang di Amerika terkena serangan stroke dan setiap 4 menit seseorang di Amerika meninggal akibat stroke.<sup>4</sup>

Di Indonesia berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2013, diketahui bahwa kejadian stroke berdasarkan diagnosis tenaga kesehatan sebesar 7,0 per mil dan yang berdasarkan diagnosis tenaga kesehatan atau gejala sebesar 12,1 per mil.<sup>5</sup> Prevalensi stroke di Jawa Tengah berdasarkan diagnosis tenaga kesehatan sebesar 7,7 permil dan yang terdiagnosis tenaga kesehatan atau gejala sebesar 12,3 permil.<sup>5</sup>

Terdapat dua tipe stroke yaitu *Stroke Non Hemoragik* (SNH) dan *Stroke Hemoragik* (SH), angka kejadian *Stroke Non Hemoragik* (SNH) lebih banyak yaitu sekitar 80% dari seluruh kejadian stroke.<sup>2,6,7</sup> *Stroke Non Hemoragik* (SNH) atau stroke iskemik adalah tanda klinis gangguan fungsi atau kerusakan jaringan otak sebagai akibat berkurangnya aliran darah ke otak, sehingga mengganggu pemenuhan kebutuhan darah dan oksigen di jaringan otak. Sejumlah radikal bebas dihasilkan selama iskemia serebral sangat berperan pada kerusakan otak.<sup>2</sup> Banyak penelitian tentang manfaat antioksidan pada stroke iskemik akut, salah satunya adalah peran *trace element* zink.<sup>8,9,10,11</sup>

Zink merupakan salah satu *trace element* terpenting dan melimpah dalam sistem biologis.<sup>12</sup> Zink ikut berperan dalam patofisiologi stroke iskemik<sup>9</sup> Penelitian terdahulu di negara barat menunjukkan pasien stroke iskemik akut memiliki kadar zink serum yang signifikan lebih rendah dibandingkan kontrol orang sehat.<sup>9</sup> Status penurunan zink dihubungkan dengan keluaran klinis neurologis yang buruk pada pasien stroke iskemik akut.<sup>8</sup>

Stroke iskemik membutuhkan perawatan di rumah sakit untuk penatalaksanaan awal yang cepat, evaluasi diagnostik, penilaian, pencegahan sekunder, dan perencanaan perawatan ke tingkat berikutnya. Prediktor yang terbaik untuk menilai keluaran stroke adalah yang dapat menunjukkan keparahan stroke. Salah satunya menggunakan *National Institutes of Health Scale Stroke* (NIHSS). NIHSS adalah suatu skala penilaian yang dilakukan pada pasien stroke untuk melihat kemajuan hasil perawatan fase akut dan mempunyai tingkat kepercayaan antara pemeriksa yang cukup tinggi, penilaian dilakukan dengan pemeriksaan fisik neurologis.<sup>13</sup>

Dari uraian di atas maka penting untuk melakukan penelitian mengenai pengaruh suplementasi zink pada pasien stroke iskemik akut terhadap keluaran klinis neurologis yang diukur dengan skor NIHSS.

## METODE

Penelitian eksperimental dengan rancangan *double blind randomize clinical trial* dengan rancangan *two groups parallel pre and post test control group design* yang dilakukan pada pasien stroke iskemik akut. Kriteria inklusi penelitian ini adalah semua pasien stroke iskemik akut dengan onset  $\leq 48$  jam yang dirawat di Unit Stroke Rajawali 1A Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dokter Kariadi Semarang dan yang mengalami stroke pertama kali. Kriteria eksklusi penelitian ini adalah pasien dengan kategori status gizi baik yang termuat dalam rekam medis dan memiliki kadar zink serum hari pertama  $\geq 120\mu\text{g/dl}$ .

Sampel dikelompokkan dengan *random alocation* ke dalam dua kelompok yaitu, kelompok perlakuan dengan pemberian suplementasi zink dan kelompok kontrol yang hanya mendapat terapi sesuai prosedur yang ada di rumah sakit. Berdasarkan rumus besar sampel untuk uji hipotesis terhadap rerata dua populasi independen pada setiap kelompok dibutuhkan 20 orang sampel penelitian. Jumlah sampel keseluruhan adalah 40 orang.

Variabel bebas penelitian ini adalah pemberian suplementasi zink. Variabel terikat penelitian ini adalah keluaran klinis pasien stroke iskemik akut. Kelompok perlakuan dan kontrol pada hari pertama perawatan sama-sama diukur kadar zink serum dan keluaran klinisnya menggunakan skor NIHSS (pre). Selama tujuh hari kelompok perlakuan diberikan suplementasi zink 20mg/8jam. Pada hari ketujuh kelompok perlakuan dan kontrol kembali dinilai kadar zink serum dan keluaran klinisnya menggunakan skor NIHSS (post).

## HASIL

### Karakteristik Subjek Penelitian

Penelitian ini telah dilakukan terhadap 40 pasien stroke iskemik akut yang dirawat di Unit Stroke Rajawali 1A Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dokter Kariadi Semarang yang memenuhi kriteria penelitian. Pada tabel 1 dapat dilihat bahwa subjek penelitian dibagi secara random alokasi ke dalam dua kelompok, yaitu kelompok yang mendapatkan suplementasi zink (n=20) dan kelompok yang hanya mendapat terapi sesuai prosedur yang ada di rumah sakit (n=20).

**Tabel 1.** Karakteristik Demografi Subjek Penelitian

Variabel	Perlakuan n = 20	Kontrol n = 20
Jenis Kelamin		
Laki-laki	11 (55%)	12 (80%)
Perempuan	9 (45%)	8 (20%)
Pendidikan		
SD	0 (0%)	2 (10%)
SMP	1 (5%)	4 (20%)
SMA	12 (60%)	9 (45%)
Sarjana	7 (35%)	5 (25%)
Pekerjaan		
Pegawai negeri	5 (25%)	3 (15%)
Pegawai swasta	4 (20%)	3 (15%)
Pegawai BUMN	1 (5%)	3 (15%)
Ibu Rumah Tangga	2 (10%)	4 (20%)
Tidak bekerja	8 (40%)	7 (35%)

Rerata usia pasien stroke iskemik akut kelompok perlakuan adalah 61,8 tahun ( $SB \pm 10,23$ ) sedangkan kelompok kontrol adalah 59,45 tahun ( $SB \pm 7,25$ ). Jenis kelamin kelompok perlakuan terdapat laki-laki 11 (55%) dan perempuan 9 (45%) sedangkan kelompok kontrol terdapat laki-laki 12 (80%) dan perempuan 8 (20%).

Pasien stroke iskemik akut pada kelompok perlakuan tingkat pendidikan terbanyak pada subjek adalah SMA 12 (60%). Tingkat pendidikan terbanyak pada kelompok kontrol adalah SMA 9 (45%). Karakteristik pasien stroke iskemik akut pada kelompok perlakuan banyak yang tidak bekerja 7 (35%). Pasien stroke iskemik akut pada kelompok kontrol banyak yang tidak bekerja ada 8 (40%).

**Tabel 2.** Karakteristik Klinis Subjek Penelitian

Variabel	Perlakuan n = 20	Kontrol n = 20	Nilai Kemaknaan
Status Gizi			
Berisiko malnutrisi (B)	5 (25%)	7 (35%)	0,3
Malnutrisi berat (C)	15 (75%)	13 (65%)	
Tekanan Darah			0,6
Normal	10 (50%)	7 (35%)	
Hipertensi	10 (50%)	13 (65%)	
Gula Darah			
Normal	7 (35%)	5 (25%)	0,2
Diabetes Melitus	13 (65%)	15 (75%)	

Berdasarkan tabel 2 dapat diketahui bahwa status gizi pasien stroke iskemik akut pada kelompok perlakuan yang mengalami malnutrisi berat yaitu sebanyak 15 (75%) dan risiko malnutrisi 5 (25%). Pada kelompok kontrol yang mengalami malnutrisi berat 13 (65%) dan yang mengalami malnutrisi berat jumlahnya ada 7 (35%). Kelompok perlakuan terdapat subjek yang menderita hipertensi 10 (50%) sedangkan kelompok kontrol terdapat penderita hipertensi 13 (65%). Pasien stroke iskemik akut kelompok perlakuan terdapat penderita diabetes melitus 13 (65%) dan pada pada kelompok kontrol yang menderita diabetes melitus sebanyak 15 (75%).

**Kadar Zink Serum**

**Tabel 3.** Kadar Zink Serum

	Rerata ( $\pm$ SB)	Perubahan	Nilai p
Perlakuan			
Kadar zink serum hari pertama	57,7 (4,6)	36,2	0,000
Kadar zink serum hari ketujuh	93,90 (11,9)		
Kontrol			
Kadar zink serum hari pertama	56,0 (3,8)	5,9	0,000
Kadar zink serum hari ketujuh	61,9 (4,5)		

Berdasarkan uji t-berpasangan kadar zink serum kelompok perlakuan dan kontrol menunjukkan nilai peningkatan yang bermakna yaitu kurang dari 0,05. Pada kelompok perlakuan perubahan kadar zink serum pada hari pertama hingga ketujuh adalah 36,2 sedangkan pada kelompok kontrol adalah 5,9. Kadar zink serum pada kelompok perlakuan meningkat bermakna dengan nilai 0,000.

### Keluaran Klinis Pasien Stroke Iskemik Akut

**Tabel 4.** Keluaran Klinis dengan Skor NIHSS

	Rerata ( $\pm$ SB)	Perubahan	Nilai p
Perlakuan			
NIHSS hari pertama	17 (5)	14	0,000
NIHSS hari ketujuh	3 (2)		
Kontrol			
NIHSS hari pertama	19 (10)	4	0,000
NIHSS hari ketujuh	15 (10)		

Berdasarkan uji *wilcoxon* kelompok perlakuan dan kontrol menunjukkan nilai yang bermakna yaitu nilai kemaknaan kurang dari 0,05. Pada kelompok perlakuan perubahan skor NIHSS pada hari pertama hingga hari ketujuh adalah 14 sedangkan pada kelompok kontrol adalah 4. Peningkatan skor NIHSS pada kelompok perlakuan berbeda bermakna dengan kelompok kontrol dengan nilai kemaknaan 0,000.

### Korelasi Suplementasi Zink dengan Keluaran Klinis Pasien Stroke Iskemik Akut

**Tabel 5.** Korelasi Suplementasi Zink dengan Skor NIHSS

	Skor NIHSS
Suplementasi zink	nilai korelasi = 0,797
	nilai kemaknaan = 0,000

Berdasarkan data pada tabel 5 yang memperlihatkan uji korelasi *spearman* antara suplementasi zink dengan keluaran klinis pasien stroke iskemik akut. Hasil analisis menunjukkan bahwa terdapat korelasi bermakna dengan nilai kemaknaan 0,000 dan nilai korelasi sebesar 0,797 menunjukkan korelasi positif dengan kekuatan korelasi yang kuat.

**Faktor yang Berpengaruh terhadap Keluarana Klinis Pasien Stroke Iskemik Akut****Tabel 6.** Faktor yang Berpengaruh terhadap Keluaran Klinis

Variabel	Nilai Kemaknaan	Kekuatan Hubungan
Usia	0,038	8,32
Hipertensi	0,002	3,41
Diabetes melitus	0,001	6,30
Δ Zink serum	0,009	6,14

Data pada tabel 6 menunjukkan bahwa faktor yang paling berpengaruh pada keluaran klinis pasien stroke iskemik akut dengan kekuatan hubungan tertinggi adalah usia 8,32, gula darah 6,30, Δ Zink serum 6,14 dan tekanan darah (3,41).

**PEMBAHASAN**

Keluaran klinis pasien stroke iskemik akut pada kelompok perlakuan menunjukkan delta 14 dengan nilai kemaknaan 0,000. Keluaran klinis pada kelompok kontrol menunjukkan delta 4 dengan nilai kemaknaan 0,000. Hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Aquilani mendapatkan hasil bahwa pasien stroke iskemik dengan penambahan zink akan mengalami pemulihan defisit neurologis lebih baik dibanding subjek kontrol.<sup>11</sup> Keparahan dari stroke berkorelasi dengan volume lesi otak, semakin besar luas lesi maka semakin buruk pengaruhnya pada defisit neurologis. NIHSS telah ditemukan untuk menjadi prediktor volume otak yang rusak, dengan skor NIHSS yang kecil menunjukkan volume lesi yang lebih kecil.<sup>13</sup>

Penelitian ini juga menunjukkan terdapat korelasi yang positif dan bermakna antara pengaruh suplementasi zink terhadap keluaran klinis stroke iskemik akut yang dinilai dengan skor NIHSS dengan nilai kemaknaan 0,000 serta nilai korelasi 0,797. Hal tersebut mendukung penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Munshi *et al* yaitu kadar zink yang rendah dihubungkan dengan peningkatan keparahan stroke, sebaliknya kadar zink yang normal akan semakin memperbaiki skor keluaran klinis pasien stroke iskemik akut. Fungsi zink disebutkan dependen pada konsentrasi, lokasi, dan waktu dari respon seluler terhadap cedera.<sup>8</sup> Pemberian suplementasi dengan kandungan zink dapat dipertimbangkan sebagai strategi terapeutik untuk meminimalisir kerusakan selama proses hipoksik-iskemik serebral pada pasien dengan



iskemia yang transien dan berada dalam risiko tinggi stroke maupun pasien dengan penyakit serebrovaskuler.<sup>14,15</sup>

Faktor-faktor yang berpengaruh terhadap keluaran klinis pasien stroke iskemik akut berdasarkan penelitian adalah usia, zink serum, diabetes melitus, hipertensi. Faktor pertama adalah usia yang berpengaruh kuat terhadap keluaran klinis pasien stroke iskemik akut pada penelitian ini. Hal tersebut sesuai dengan studi sebelumnya dari Framingham menunjukkan bahwa usia lanjut pada stroke pertama secara independen terkait dengan peningkatan mortalitas 30 hari. Collins *et al* mengelompokkan pasien stroke iskemik menjadi lima kategori usia: di bawah 45 tahun (2,4%), 45-54 tahun (10,3%), 55-64 tahun (21,9%), 65-74 tahun (39,1%), dan 75 tahun dan lebih tua (26,3%). Usia lanjut (>75 tahun) memiliki faktor resiko yang lebih besar untuk mortalitas 30-hari. Usia lanjut, diabetes dan tipe stroke merupakan prediktor independen mortalitas 30 hari dalam studi oleh de Jong *et al*. Angka kematian jangka pendek berhubungan dengan usia, perubahan tingkat kesadaran dan adanya gagal jantung kongestif. Dalam studi ini, usia rata-rata adalah 63 tahun pada pria dan 64 tahun pada wanita. Peningkatan usia berhubungan signifikan dengan risiko kematian akibat stroke.

Faktor kedua adalah glukosa darah yang berkaitan dengan keluaran klinis pasien stroke iskemik akut pada penelitian ini. Hiperglikemia biasanya ditemukan di semua jenis stroke dan diamati terdapat pada sekitar 20-50 persen dari semua pasien stroke akut. Green *et al* menemukan perburukan *outcome* pada model tikus stroke dengan hiperglikemia. Hiperglikemia saat masuk rumah sakit dikaitkan dengan peningkatan keparahan klinis dan pertumbuhan infark yang lebih besar, sehingga memperburuk kerusakan iskemik di daerah strategis yang berhubungan dengan peningkatan mortalitas dan perburukan *outcome* fungsional. Kemungkinan besar hiperglikemia mengurangi waktu kritis untuk penyelamatan jaringan. Mekanisme hiperglikemia memperburuk *outcome* yaitu dengan meningkatkan ukuran infark, transformasi hemoragik, kerusakan sawar darah otak, meningkatkan edema serebral, penurunan CBF regional dan penurunan metabolisme oksidatif yang meningkatkan glikolisis anaerobik yang kemudian menyebabkan asidosis laktat.<sup>16</sup>

Faktor ketiga adalah tekanan darah yang berhubungan dengan keluaran klinis pasien stroke iskemik akut. Peningkatan akut tekanan darah terjadi setelah stroke hemoragik dan stroke iskemik. Hipertensi terjadi pada sekitar 75 persen pasien stroke dan berkembang pesat setelah onset stroke. Hal ini terkait dengan *outcome* yang buruk karena memicu re-infark awal, transformasi hemoragik dan edema serebral. Namun dilaporkan hipotensi juga terkait

dengan *outcome* yang buruk, meskipun perannya belum banyak dibuktikan. Hipotensi biasanya menjadi penanda adanya penyakit ko-morbid yang serius, seperti jantung iskemik, yang kemudian berkontribusi pada perburukan *outcome*. Penurunan perfusi serebral pada hipotensi juga dapat menyebabkan perluasan infark.<sup>7</sup>

## **SIMPULAN DAN SARAN**

### **Simpulan**

Kadar zink serum dan keluaran klinis pada pasien stroke iskemik akut setelah pemberian suplementasi zink selama tujuh hari mengalami peningkatan yang bermakna. Serta terdapat hubungan bermakna dan berkorelasi positif antara pemberian suplementasi zink terhadap keluaran klinis pasien stroke iskemik akut.

### **Saran**

Penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh *trace element* terhadap keluaran klinis pasien stroke iskemik akut sebaiknya menganalisis asupan makanan dan gizi yang dikonsumsi pasien selama perawatan.

Penelitian pengaruh suplementasi zink terhadap keluaran klinis pasien stroke iskemik akut ini menunjukkan hasil yang bermakna. Oleh sebab itu zink dapat digunakan sebagai alternatif suplementasi pada pasien stroke yang dirawat di rumah sakit.

## **DAFTAR PUSTAKA**

1. Department of Economic and Social Affairs. Sustainable Development Goals 2015. Website 2015. Diunduh dari <https://sustainabledevelopment.un.org/>
2. Woodruff TM, Thundyil J, Tang S-C, Sobey CG, Taylor SM, Arumugam T V. Pathophysiology, treatment, and animal and cellular models of human ischemic stroke. *Mol Neurodegener.* 2011;6(1):11. doi:10.1186/1750-1326-6-11.
3. Who 2014. WHO | The top 10 causes of death. Fact sheet N°310 (Updated May 2014). 2014. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>.
4. American Heart Stroke Association. Together to End Stroke Spring 2014 Fact Sheet. 2014;(5):2361.
5. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Riset Kesehatan Dasar. Website 2013. Diunduh dari <http://www.depkes.go.id/Riskesdas02013/>

6. Miao Y, Liao JK. Potential serum biomarkers in the pathophysiological processes of stroke. *Expert Rev Neurother*. 2014;14(2):173-185. doi:10.1586/14737175.2014.875471.
7. Lakhan SE, Kirchgessner A, Hofer M. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: therapeutic approaches. *J Transl Med*. 2009;7(1):97. doi:10.1186/1479-5876-7-97.
8. Munshi A, Babu S, Kaul S, et al. Depletion of serum zinc in ischemic stroke patients. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2010;32(6):433-436. doi:1487084 [pii]\n10.1358/mf.2010.32.6.1487084.
9. Bhatt A, Farooq MU, Enduri S, et al. Clinical significance of serum zinc levels in cerebral ischemia. *Stroke Res Treat*. 2011;2010:245715. doi:10.4061/2010/245715.
10. Shehla Tabassum GM. Frequency of Low Serum Zinc Level. *Dep Med Nishtar Med Coll Hosp Multan*.
11. Aquilani R, Baiardi P, Scocchi M, et al. Normalization of zinc intake enhances neurological retrieval of patients suffering from ischemic strokes. *Nutr Neurosci*. 2009;12(5):219-225. doi:10.1179/147683009X423445.
12. Ranasinghe P, Wathurapatha W, Ishara M, et al. Effects of Zinc supplementation on serum lipids: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab (Lond)*. 2015;12(1):26. doi:10.1186/s12986-015-0023-4.
13. Fonarow GC, Saver JL, Smith EE, et al. Relationship of national institutes of health stroke scale to 30-day mortality in medicare beneficiaries with acute ischemic stroke. *J Am Heart Assoc*. 2012;1(1):42-50. doi:10.1161/JAHA.111.000034.
14. Gibson. *International Zinc Nutrition*. *Food Nutr Bull*. 2004;25:99-203.
15. Loutsidou. *Zinc and Human Health*. 2012;86(4):521-534.
16. Stroke Association. *American Stroke Month 2016*. Website 2016. Diunduh dari <http://www.strokeassociation.org/>