

BAB VI DAFTAR PUSTAKA

1. Riskesdas. (2013). Laporan Riset Kesehatan Dasar 2013. Kementerian Kesehatan RI.
2. World Health Organization (WHO). (2016). "Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016."
3. World Stroke Organization (WSO). (2019). Global Stroke Fact Sheet 2019. <https://www.world-stroke.org/>
4. Allbritton-King, J. D., & García-Cardeña, G. (2023). Endothelial cell dysfunction in cardiac disease: Driver or consequence? *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 11, 1278166. <https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1278166>
5. Appelros, P., Stegmayr, B., & Terént, A. (2009). Sex Differences in Stroke Epidemiology: A Systematic Review. *Stroke*, 40(4), 1082–1090. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.540781>
6. Astutik, P., Adriani, M., & Wirjatmadi, B. (2014). Kadar radikal superoksida (O₂⁻), nitric oxide (NO) dan asupan lemak pada pasien hipertensi dan tidak hipertensi. *Jurnal Gizi Indonesia (The Indonesian Journal of Nutrition)*, 3(1), 1–6. <https://doi.org/10.14710/jgi.3.1.90-95>
7. Astutik, P., Wirjatmadi, B., & Adriani, M. (2013). Peranan kadar nitrit oksida (NO) darah dan asupan lemak pada pasien hipertensi dan tidak hipertensi. *Jurnal Gizi Klinik Indonesia*, 10(2), 55. <https://doi.org/10.22146/jkn.18847>
8. Benjamin, E. J., Muntner, P., Alonso, A., Bittencourt, M. S., Callaway, C. W., Carson, A. P., Chamberlain, A. M., Chang, A. R., Cheng, S., Das, S. R., Delling, F. N., Djousse, L., Elkind, M. S. V., Ferguson, J. F., Fornage, M., Jordan, L. C., Khan, S. S., Kissela, B. M., Knutson, K. L., ... On behalf of the American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. (2019). Heart Disease and Stroke Statistics—2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 139(10). <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000659>
9. Bittikaka, C. N., & Prodjohardjono, A. (2021). Hubungan kadar nitric oxide dengan tingkat keparahan klinis pasien stroke iskemik akut. 20(1).
10. Brenner, A. W., & Patel, A. J. (2022). Review of Current Principles of the Diagnosis and Management of Brain Metastases. *Frontiers in Oncology*, 12, 857622. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.857622>
11. Campbell, B. C. V., De Silva, D. A., Macleod, M. R., Coutts, S. B., Schwamm, L. H., Davis, S. M., & Donnan, G. A. (2019). Ischaemic stroke. *Nature Reviews Disease Primers*, 5(1), 70. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0118-8>
12. Cavalcante, R., Sotomi, Y., Mancone, M., Whan Lee, C., Ahn, J.-M., Onuma, Y., Lemos, P. A., Van Geuns, R.-J., Park, S.-J., & Serruys, P. W. (2017). Impact of the SYNTAX scores I and II in patients with diabetes and multivessel coronary disease: A pooled analysis of patient level data from the SYNTAX, PRECOMBAT, and BEST trials. *European Heart Journal*, 38(25), 1969–1977. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx138>
13. Chamorro, Á., Dirnagl, U., Urra, X., & Planas, A. M. (2016). Neuroprotection in acute stroke: Targeting excitotoxicity, oxidative and nitrosative stress, and

- inflammation. *The Lancet Neurology*, 15(8), 869–881. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00114-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00114-9)
14. Chen, Z.-Q., Mou, R.-T., Feng, D.-X., Wang, Z., & Chen, G. (2017a). The role of nitric oxide in stroke. *Medical Gas Research*, 7(3), 194–203. <https://doi.org/10.4103/2045-9912.215750>
 15. Chen, Z.-Q., Mou, R.-T., Feng, D.-X., Wang, Z., & Chen, G. (2017b). The role of nitric oxide in stroke. *Medical Gas Research*, 7(3), 194–203. <https://doi.org/10.4103/2045-9912.215750>
 16. Cosentino, F., Francia, P., Musumeci, B., Desiati, L., Rao, M., Deluca, N., Balla, C., Desensi, F., & Volpe, M. (2006). Nitric Oxide Release Is Impaired in Hypertensive Individuals With Familial History of Stroke. *American Journal of Hypertension*, 19(12), 1213–1216. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2006.06.002>
 17. Cosentino, F., Rubattu, S., Savoia, C., Venturelli, V., Pagannone, E., & Volpe, M. (2001). Endothelial Dysfunction and Stroke: *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 38, S75–S78. <https://doi.org/10.1097/00005344-200111002-00018>
 18. Cronin, C. A., & Smith, E. E. (2015). Response to Letter Regarding Article, “Adherence to Third European Cooperative Acute Stroke Study 3- to 4.5-Hour Exclusions and Association With Outcome: Data From Get With the Guidelines-Stroke.” *Stroke*, 46(1). <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.007906>
 19. Cyr, A. R., Huckaby, L. V., Shiva, S. S., & Zuckerbraun, B. S. (2020a). Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction. *Critical Care Clinics*, 36(2), 307–321. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2019.12.009>
 20. Cyr, A. R., Huckaby, L. V., Shiva, S. S., & Zuckerbraun, B. S. (2020b). Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction. *Critical Care Clinics*, 36(2), 307–321. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2019.12.009>
 21. Darma Perbasya, S. T. (2022). Hubungan Hipertensi Terhadap Stroke. *Jurnal Ilmu Kesehatan Indonesia (JIKSI)*, 2(2). <https://doi.org/10.57084/jiksi.v2i2.775>
 22. Davies, P. F., Barbee, K. A., Volin, M. V., Robotewskyj, A., Chen, J., Joseph, L., Griem, M. L., Wernick, M. N., Jacobs, E., Polacek, D. C., DePaola, N., & Barakat, A. I. (1997). SPATIAL RELATIONSHIPS IN EARLY SIGNALING EVENTS OF FLOW-MEDIATED ENDOTHELIAL MECHANOTRANSDUCTION. *Annual Review of Physiology*, 59(1), 527–549. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.59.1.527>
 23. Davignon, J., & Ganz, P. (2004). Role of Endothelial Dysfunction in Atherosclerosis. *Circulation*, 109(23_suppl_1). <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000131515.03336.f8>
 24. De La Riva, P., Marta-Enguita, J., Rodríguez-Antigüedad, J., Bergareche, A., & De Munain, A. L. (2024a). Understanding Endothelial Dysfunction and Its Role in Ischemic Stroke After the Outbreak of Recanalization Therapies. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(21), 11631. <https://doi.org/10.3390/ijms252111631>
 25. De La Riva, P., Marta-Enguita, J., Rodríguez-Antigüedad, J., Bergareche, A., & De Munain, A. L. (2024b). Understanding Endothelial Dysfunction and Its Role in Ischemic Stroke After the Outbreak of Recanalization Therapies. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(21), 11631. <https://doi.org/10.3390/ijms252111631>

26. Donkor, E. S. (2018). Stroke in the 21st Century: A Snapshot of the Burden, Epidemiology, and Quality of Life. *Stroke Research and Treatment*, 2018, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2018/3238165>
27. Dorris, S. L., & Peebles, R. S. (2012). PGI2 as a regulator of inflammatory diseases. *Mediators of Inflammation*, 2012, 926968. <https://doi.org/10.1155/2012/926968>
28. Drożdż, D., Drożdż, M., & Wójcik, M. (2023). Endothelial dysfunction as a factor leading to arterial hypertension. *Pediatric Nephrology*, 38(9), 2973–2985. <https://doi.org/10.1007/s00467-022-05802-z>
29. Ebinger, J. E., Kauko, A., FinnGen, Bello, N. A., Cheng, S., & Niiranen, T. (2023). Apparent treatment-resistant hypertension associated lifetime cardiovascular risk in a longitudinal national registry. *European Journal of Preventive Cardiology*, 30(10), 960–968. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwad066>
30. Epstein, F. H., Moncada, S., & Higgs, A. (1993). The L-Arginine-Nitric Oxide Pathway. *New England Journal of Medicine*, 329(27), 2002–2012. <https://doi.org/10.1056/NEJM199312303292706>
31. Faraci, F. M., & Brian, J. E. (1993). *Nitric oxide and the cerebral circulation*.
32. Farooque, U., Lohano, A. K., Kumar, A., Karimi, S., Yasmin, F., Bollampally, V. C., & Ranpariya, M. R. (2020). Validity of National Institutes of Health Stroke Scale for Severity of Stroke to Predict Mortality Among Patients Presenting With Symptoms of Stroke. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.10255>
33. Farrell, B. (2019). Trial (management) and error. *The Lancet*, 393(10184), 1935–1936. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30029-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30029-7)
34. Feigin, V. L., Forouzanfar, M. H., Krishnamurthi, R., Mensah, G. A., Connor, M., Bennett, D. A., Moran, A. E., Sacco, R. L., Anderson, L., Truelsen, T., O'Donnell, M., Venketasubramanian, N., Barker-Collo, S., Lawes, C. M. M., Wang, W., Shinohara, Y., Witt, E., Ezzati, M., Naghavi, M., & Murray, C. (2014). Global and regional burden of stroke during 1990–2010: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*, 383(9913), 245–255. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61953-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61953-4)
35. Feigin, V. L., Norrving, B., & Mensah, G. A. (2017). Global Burden of Stroke. *Circulation Research*, 120(3), 439–448. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308413>
36. Feigin, V. L., Vos, T., Nichols, E., Owolabi, M. O., Carroll, W. M., Dichgans, M., Deuschl, G., Parmar, P., Brainin, M., & Murray, C. (2020). The global burden of neurological disorders: Translating evidence into policy. *The Lancet. Neurology*, 19(3), 255–265. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30411-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30411-9)
37. Forstermann, U., & Sessa, W. C. (2012). Nitric oxide synthases: Regulation and function. *European Heart Journal*, 33(7), 829–837. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr304>
38. Furchgott, R. F. (1996a). The 1996 Albert Lasker Medical Research Awards. The discovery of endothelium-derived relaxing factor and its importance in the identification of nitric oxide. *JAMA*, 276(14), 1186–1188. <https://doi.org/10.1001/jama.1996.03540140074032>
39. Furchgott, R. F. (1996b). The Discovery of Endothelium-Derived Relaxing Factor and Its Importance in the Identification of Nitric Oxide. *JAMA: The*

- Journal of the American Medical Association*, 276(14), 1186.
<https://doi.org/10.1001/jama.1996.03540140074032>
40. Furchgott, R. F., & Zawadzki, J. V. (1980). The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, 288(5789), 373–376. <https://doi.org/10.1038/288373a0>
 41. Gallo, G., Volpe, M., & Savoia, C. (2022a). Endothelial Dysfunction in Hypertension: Current Concepts and Clinical Implications. *Frontiers in Medicine*, 8, 798958. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.798958>
 42. Gallo, G., Volpe, M., & Savoia, C. (2022b). Endothelial Dysfunction in Hypertension: Current Concepts and Clinical Implications. *Frontiers in Medicine*, 8, 798958. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.798958>
 43. Gawrys, J., Gajecki, D., Szahidewicz-Krupska, E., & Doroszko, A. (2020). Intraplatelet L-Arginine-Nitric Oxide Metabolic Pathway: From Discovery to Clinical Implications in Prevention and Treatment of Cardiovascular Disorders. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2020/1015908>
 44. Gorenflo, M. (2005). Plasma L-Arginine and Metabolites of Nitric Oxide Synthase in Patients With Left-To-Right Shunt After Intracardiac Repair*. *CHEST Journal*, 127(4), 1184. <https://doi.org/10.1378/chest.127.4.1184>
 45. Habibi-Koolaei, M., Shahmoradi, L., Niakan Kalhori, S. R., Ghannadan, H., & Younesi, E. (2018). Prevalence of Stroke Risk Factors and Their Distribution Based on Stroke Subtypes in Gorgan: A Retrospective Hospital-Based Study-2015-2016. *Neurology Research International*, 2018, 2709654. <https://doi.org/10.1155/2018/2709654>
 46. Harlianti, R., Anwar, Y., & Ganie, R. A. (2019). Nitric oxide and absolute neutrophil count correlation with outcome in acute ischemic stroke patients. *INDONESIAN JOURNAL OF CLINICAL PATHOLOGY AND MEDICAL LABORATORY*, 25(3), 328–332. <https://doi.org/10.24293/ijcpml.v25i3.1391>
 47. He, M., Wang, D., Xu, Y., Jiang, F., Zheng, J., Feng, Y., Cao, J., & Zhou, X. (2022). Nitric Oxide-Releasing Platforms for Treating Cardiovascular Disease. *Pharmaceutics*, 14(7), 1345. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14071345>
 48. Hidayat, M., Bahar, A., Akbar, M., & Soraya, G. (2024). *The relationship between interleukin-10 (IL-10) and Nitrogen Oxide (NO) levels on the severity and clinical outcomes of ischemic stroke patients*. jdmfs.org.
 49. Hidayat, M., Bahar, A., Akbar, M., Soraya, G., Bintang, A. K., Tamasse, J., & Halim, W. (2024, August). *The relationship between interleukon-10 (IL-10) and Nitrogen Oxide (NO) levels on the severity and clinical outcomes of ischemic stroke patients*. *Journal of Dentomaxillofacial Science (J Dentomaxillofac Sci)*. doi:10.15562/jdmfs.v9i2.1721
 50. Hua, S., Dong, Z., Wang, H., & Liu, T. (2025). Global, regional, and national burden of ischemic stroke in older adults (≥60 years) from 1990 to 2021 and projections to 2030. *Frontiers in Neurology*, 16, 1567609. <https://doi.org/10.3389/fneur.2025.1567609>
 51. Huangfu, X., Zhu, Z., Zhong, C., Bu, X., Zhou, Y., Tian, Y., Batu, B., Xu, T., Wang, A., Li, H., Zhang, M., & Zhang, Y. (2017). Smoking, Hypertension, and Their Combined Effect on Ischemic Stroke Incidence: A Prospective Study among Inner Mongolians in China. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 26(12), 2749–2754. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.06.048>

52. Iacobucci, M., Risitano, A., Amisano, P., Berto, I., Carnevale, R., Cammisotto, V., Biraschi, F., Cirelli, C., Di Mascio, M. T., Toni, D., Lorenzano, S., & De Michele, M. (2025). Role of Endothelin-1 and Nitric Oxide in Acute Ischemic Stroke Leptomeningeal Collateral Activation. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(7), 3205. <https://doi.org/10.3390/ijms26073205>
53. Iadecola, C., & Anrather, J. (2011). The immunology of stroke: From mechanisms to translation. *Nature Medicine*, 17(7), 796–808. <https://doi.org/10.1038/nm.2399>
54. Iadecola, C., & Davisson, R. L. (2008). Hypertension and cerebrovascular dysfunction. *Cell Metabolism*, 7(6), 476–484. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2008.03.010>
55. Ignarro, L. J., Byrns, R. E., Buga, G. M., & Wood, K. S. (1987a). Endothelium-derived relaxing factor from pulmonary artery and vein possesses pharmacologic and chemical properties identical to those of nitric oxide radical. *Circulation Research*, 61(6), 866–879. <https://doi.org/10.1161/01.RES.61.6.866>
56. Ignarro, L. J., Byrns, R. E., Buga, G. M., & Wood, K. S. (1987b). Endothelium-derived relaxing factor from pulmonary artery and vein possesses pharmacologic and chemical properties identical to those of nitric oxide radical. *Circulation Research*, 61(6), 866–879. <https://doi.org/10.1161/01.RES.61.6.866>
57. Jauch, E. C., Saver, J. L., Adams, H. P., Bruno, A., Connors, J. J. (Buddy), Demaerschalk, B. M., Khatri, P., McMullan, P. W., Qureshi, A. I., Rosenfield, K., Scott, P. A., Summers, D. R., Wang, D. Z., Wintermark, M., & Yonas, H. (2013). 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*, 44(3), 870–947. <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e318284056a>
58. Katusic, Z. S., d'Uscio, L. V., & He, T. (2023). Emerging Roles of Endothelial Nitric Oxide in Preservation of Cognitive Health. *Stroke*, 54(3), 686–696. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.122.041444>
59. Kirana, A., Sugianto, P., Umijati, S., & Hidayati, H. B. (n.d.). *Hubungan hipertensi dengan derajat keparahan stroke iskemik di RSUD DR. Soetomo berdasarkan National Institute of Health Stroke Scale*.
60. Konukoglu, D., & Uzun, H. (2016a). Endothelial Dysfunction and Hypertension. In Md. S. Islam (Ed.), *Hypertension: From basic research to clinical practice* (Vol. 956, pp. 511–540). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/5584_2016_90
61. Konukoglu, D., & Uzun, H. (2016b). Endothelial Dysfunction and Hypertension. In Md. S. Islam (Ed.), *Hypertension: From basic research to clinical practice* (Vol. 956, pp. 511–540). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/5584_2016_90
62. Lancellotti, P., Ancion, A., D'Orio, V., Gach, O., Maréchal, P., & Krzesinski, J. M. (2018). [Bradykinin and cardiovascular protection. Role of perindopril, an inhibitor of angiotensin conversion enzyme]. *Revue Medicale De Liege*, 73(4), 197–205.
63. Lawes, C. M., Hoorn, S. V., & Rodgers, A. (2008). Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *The Lancet*, 371(9623), 1513–1518. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60655-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60655-8)

64. Li, T., Xu, T., Zhao, J., Gao, H., & Xie, W. (2022a). Depletion of iNOS-positive inflammatory cells decelerates neuronal degeneration and alleviates cerebral ischemic damage by suppressing the inflammatory response. *Free Radical Biology and Medicine*, *181*, 209–220. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2022.02.008>
65. Li, T., Xu, T., Zhao, J., Gao, H., & Xie, W. (2022b). Depletion of iNOS-positive inflammatory cells decelerates neuronal degeneration and alleviates cerebral ischemic damage by suppressing the inflammatory response. *Free Radical Biology & Medicine*, *181*, 209–220. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2022.02.008>
66. Liu, J., Wang, Y., Akamatsu, Y., Lee, C. C., Stetler, R. A., Lawton, M. T., & Yang, G.-Y. (2014). Vascular remodeling after ischemic stroke: Mechanisms and therapeutic potentials. *Progress in Neurobiology*, *115*, 138–156. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.11.004>
67. Lu, Y.-A., Je, J.-G., Hwang, J., Jeon, Y.-J., & Ryu, B. (2021). Ecklonia cava Extract and Its Derivative Dieckol Promote Vasodilation by Modulating Calcium Signaling and PI3K/AKT/eNOS Pathway in In Vitro and In Vivo Models. *Biomedicines*, *9*(4), 438. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9040438>
68. Luksha, L., Luksha, N., Kublickas, M., Nisell, H., & Kublickiene, K. (2010). Diverse Mechanisms of Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factor-Mediated Dilatation in Small Myometrial Arteries in Normal Human Pregnancy and Preeclampsia. *Biological Reproduction*, *83*(5), 728–735. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.110.084426>
69. Lüscher, T. F., Bock, H. A., Yang, Z., & Diederich, D. (1991). Endothelium-derived relaxing and contracting factors: Perspectives in nephrology. *Kidney International*, *39*(4), 575–590. <https://doi.org/10.1038/ki.1991.68>
70. Manwani, B., Liu, F., Scranton, V., Hammond, M. D., Sansing, L. H., & McCullough, L. D. (2013). Differential effects of aging and sex on stroke induced inflammation across the lifespan. *Experimental Neurology*, *249*, 120–131. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2013.08.011>
71. Margaritis, M., Saini, F., Baranowska-Clarke, A. A., Parsons, S., Vink, A., Budgeon, C., Allcock, N., Wagner, B. E., Samani, N. J., Thüsen, J. V. D., Robertus, J. L., Sheppard, M. N., & Adlam, D. (2023). Erratum to: Vascular histopathology and connective tissue ultrastructure in spontaneous coronary artery dissection: pathophysiological and clinical implications. *Cardiovascular Research*, *119*(3), 880–880. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvac070>
72. Marrone, G., Cornali, K., Di Lauro, M., Ceravolo, M. J., Di Marco, L., Manca Di Villahermosa, S., Mitterhofer, A. P., & Noce, A. (2024). Innovative Treatments to Counteract Endothelial Dysfunction in Chronic Kidney Disease Patients. *Biomedicines*, *12*(5), 1085. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12051085>
73. Matsumoto, T., Osada, T., Taguchi, K., & Kobayashi, T. (2023). Endothelial Dysfunction in Superior Mesenteric Arteries Isolated from Adenine-Induced Renal Failure in Model Rats. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, *46*(8), 1156–1160. <https://doi.org/10.1248/bpb.b23-00234>
74. Mawaddah, N. W., Damayanti, E., & Pardilawati, C. Y. (2020). *Efektivitas Terapi Non-Farmakologi Pada Pasien Hipertensi*. e-ISSN:2528-66510; Volume 5;No.3(Juny, 2020): 638-649.

75. Mohr, J. P. (Ed.). (2011). *Stroke: Pathophysiology, diagnosis, and management* (5th ed). Elsevier/Saunders.
76. Moncada, S., & Higgs, E. A. (2006). The discovery of nitric oxide and its role in vascular biology. *British Journal of Pharmacology*, *147 Suppl 1*(Suppl 1), S193-201. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706458>
77. Oehmcke-Hecht, S., Berlin, P., Müller-Hilke, B., Kreikemeyer, B., Vasudevan, P., Henze, L., Khaimov, V., Vollmar, B., David, R., & Maletzki, C. (2022). The versatile role of the contact system in cardiovascular disease, inflammation, sepsis and cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *145*, 112429. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112429>
78. Palmer, R. M., Ferrige, A. G., & Moncada, S. (1987). Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature*, *327*(6122), 524–526. <https://doi.org/10.1038/327524a0>
79. Palmer, R. M. J., Ferrige, A. G., & Moncada, S. (1987). Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature*, *327*(6122), 524–526. <https://doi.org/10.1038/327524a0>
80. Panza, J. A., Quyyumi, A. A., Brush, J. E., & Epstein, S. E. (1990). Abnormal Endothelium-Dependent Vascular Relaxation in Patients with Essential Hypertension. *New England Journal of Medicine*, *323*(1), 22–27. <https://doi.org/10.1056/NEJM199007053230105>
81. Pirahanchi, Y., Marsidi, J., & Brown, K. (2023). *Physiology, Endothelial Derived Relaxation Factor*. StatPearls. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537010/>
82. Puspita, W. W. E., Akbar, M., Bintang, A. K., Soraya, G., Lotisna, M., & Bahar, A. (2024, April 7). *Hubungan Kadar Nitric Oxide (NO) dengan Tingkat Severitas dan Luaran Klinis Stroke Iskemik Akut yang Diukur dengan NIHSS dan mRS*. Medika Alkhairaat: Jurnal Penelitian Kedokteran dan Kesehatan, *6*(1), 288-297. <https://doi.org/10.31970/ma.v6i1.162>
83. Qin, C., Yang, S., Chu, Y.-H., Zhang, H., Pang, X.-W., Chen, L., Zhou, L.-Q., Chen, M., Tian, D.-S., & Wang, W. (2022). Signaling pathways involved in ischemic stroke: Molecular mechanisms and therapeutic interventions. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, *7*(1), 215. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01064-1>
84. Razan, M. R., Amissi, S., Islam, R. A., Graham, J. L., Stanhope, K. L., Havel, P. J., & Rahimian, R. (2023). Moderate-Intensity Exercise Improves Mesenteric Arterial Function in Male UC Davis Type-2 Diabetes Mellitus (UCD-T2DM) Rats: A Shift in the Relative Importance of Endothelium-Derived Relaxing Factors (EDRF). *Biomedicines*, *11*(4), 1129. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11041129>
85. Roth, G. A., Mensah, G. A., Johnson, C. O., Addolorato, G., Ammirati, E., Baddour, L. M., Barengo, N. C., Beaton, A. Z., Benjamin, E. J., Benziger, C. P., Bonny, A., Brauer, M., Brodmann, M., Cahill, T. J., Carapetis, J., Catapano, A. L., Chugh, S. S., Cooper, L. T., Coresh, J., ... Fuster, V. (2020). Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019. *Journal of the American College of Cardiology*, *76*(25), 2982–3021. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>
86. Saifullah, Y. Y., Mochammad Erwin Rachman, Ramlian, Lilian Triana Limoa, & Nurussyariah Hamado. (2024). Literature Review: Hubungan Hipertensi dengan Kejadian Stroke Iskemik dan Stroke Hemoragik. *Fakumi Medical*

- Journal: Jurnal Mahasiswa Kedokteran*, 4(10), 695–708.
<https://doi.org/10.33096/fmj.v4i10.477>
87. Sakinah, S., & Nugroho, S. D. (2022). Relationship Between Smoking and Ischemic Stroke: Meta Analysis. *Journal of Epidemiology and Public Health*, 7(1), 120–129. <https://doi.org/10.26911/jepublichealth.2022.07.01.10>
 88. Saver, J. L., & Altman, H. (2012). Relationship Between Neurologic Deficit Severity and Final Functional Outcome Shifts and Strengthens During First Hours After Onset. *Stroke*, 43(6), 1537–1541. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.636928>
 89. Schulz, R. (2004). Nitric oxide in myocardial ischemia/reperfusion injury. *Cardiovascular Research*, 61(3), 402–413. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2003.09.019>
 90. Silambanan, S., Hermes, R. S., Bhaskar, E., & Gayathri, S. (2020). Endothelial Microparticle as an early Marker of Endothelial Dysfunction in Patients with Essential Hypertension: A Pilot Study. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 35(2), 245–250. <https://doi.org/10.1007/s12291-019-00861-w>
 91. Siti-Zubaidah, M. Z., Harafinova, H.-S., Liba, A. N., Nordin, M. L., Hambali, K. A., & Siti, H. N. (2024). Exploring bradykinin: A common mediator in the pathophysiology of sepsis and atherosclerotic cardiovascular disease. *Vascular Pharmacology*, 156, 107414. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2024.107414>
 92. Soliman, R. H., Oraby, M. I., Fathy, M., & Essam, A. M. (2018). Risk factors of acute ischemic stroke in patients presented to Beni-Suef University Hospital: Prevalence and relation to stroke severity at presentation. *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*, 54(1), 8. <https://doi.org/10.1186/s41983-018-0012-4>
 93. Stitham, J., Midgett, C., Martin, K. A., & Hwa, J. (2011). Prostacyclin: An Inflammatory Paradox. *Frontiers in Pharmacology*, 2. <https://doi.org/10.3389/fphar.2011.00024>
 94. Taffi, R., Nanetti, L., Mazzanti, L., Bartolini, M., Vignini, A., Raffaelli, F., Pasqualetti, P., Vernieri, F., Provinciali, L., & Silvestrini, M. (2008). Plasma levels of nitric oxide and stroke outcome. *Journal of Neurology*, 255(1), 94–98. <https://doi.org/10.1007/s00415-007-0700-y>
 95. Theodorakopoulou, M. P., Schoina, M., & Sarafidis, P. (2020). Assessment of Endothelial and Microvascular Function in CKD: Older and Newer Techniques, Associated Risk Factors, and Relations with Outcomes. *American Journal of Nephrology*, 51(12), 931–949. <https://doi.org/10.1159/000512263>
 96. Tousoulis, D., Kampoli, A.-M., Tentolouris Nikolaos Papageorgiou, C., & Stefanadis, C. (2012). The Role of Nitric Oxide on Endothelial Function. *Current Vascular Pharmacology*, 10(1), 4–18. <https://doi.org/10.2174/157016112798829760>
 97. Tran, N., Garcia, T., Aniq, M., Ali, S., Ally, A., & Nauli, S. M. (2022a). Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) and the Cardiovascular System: In Physiology and in Disease States. *American Journal of Biomedical Science & Research*, 15(2), 153–177.
 98. Tran, N., Garcia, T., Aniq, M., Ali, S., Ally, A., & Nauli, S. M. (2022b). Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) and the Cardiovascular System: In Physiology and in Disease States. *American Journal of Biomedical Science & Research*, 15(2), 153–177.

99. Vallance, P. (2001). GENERAL CARDIOLOGY: Endothelial function and nitric oxide: clinical relevance. *Heart*, 85(3), 342–350. <https://doi.org/10.1136/heart.85.3.342>
100. Vanhoutte, P. M., Shimokawa, H., Feletou, M., & Tang, E. H. C. (2016). Endothelial dysfunction and vascular disease – a 30th anniversary update. *Acta Physiol.*
101. Vanhoutte, P. M., Shimokawa, H., Feletou, M., & Tang, E. H. C. (2017). Endothelial dysfunction and vascular disease—A 30th anniversary update. *Acta Physiologica*, 219(1), 22–96. <https://doi.org/10.1111/apha.12646>
102. Vyas, M. V., Silver, F. L., Austin, P. C., Yu, A. Y. X., Pequeno, P., Fang, J., Laupacis, A., & Kapral, M. K. (2021). Stroke Incidence by Sex Across the Lifespan. *Stroke*, 52(2), 447–451. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.032898>
103. Wang, R. (2014). Gasotransmitters: Growing pains and joys. *Trends in Biochemical Sciences*, 39(5), 227–232. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2014.03.003>
104. Wu, J., Jia, J., Ji, D., Jiao, W., Huang, Z., & Zhang, Y. (2023a). Advances in nitric oxide regulators for the treatment of ischemic stroke. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 262, 115912. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115912>
105. Wu, J., Jia, J., Ji, D., Jiao, W., Huang, Z., & Zhang, Y. (2023b). Advances in nitric oxide regulators for the treatment of ischemic stroke. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 262, 115912. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115912>
106. Wu, Z., Palanimuthu, D., Braid, N., Salikin, N. H., Egan, S., Huang, M. L. H., & Richardson, D. R. (2020). Novel multifunctional iron chelators of the aroyl nicotinoyl hydrazone class that markedly enhance cellular NAD⁺/NADH ratios. *British Journal of Pharmacology*, 177(9), 1967–1987. <https://doi.org/10.1111/bph.14963>

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Lembar Skor NIHSS

LEMBAR NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH STROKE SCORE (NIHSS)

NAMA :
UMUR :

AKTIVITAS		NILAI	
		Onset hari ke 1-14	Onset hari ke-30
1.a Derajat kesadaran	0 = Sadar penuh 1 = Somnolen 2 = Stupor 3 = Koma		
1.b menjawab pertanyaan	0 = Dapat menjawab 2 pertanyaan. Dengan benar (mis : bulan berapa dan usia) 1 = Hanya dapat menjawab 1 pertanyaan dengan benar/tidak dapat berbicara karena terpasang pipa endotrakea/disartria 2 = Tidak bisa menjawab kedua pertanyaan dengan benar / afasia / stupor		
1.c Mengikuti perintah	0 = dapat melakukan 2 perintah dengan benar. Mis : buka mata dan tutup mata 1 = Hanya dapat melakukan 1 perintah dengan benar 2 = Tidak dapat melakukan kedua perintah dengan benar		
2. Gerakan mata konyugat horizontal	0 = Normal 1 = Gerakan abnormal hanya pada satu mata 2 = Deviasi konyugat yang kuat atau paresis konyugat total pada kedua mata		
3. Lapang pandang pada tes konfrontasi	0 = tidak ada gangguan 1 = Kuadranopia 2 = Hemianopia 3 = Hemianopia total 4 = Hemianopia bilateral/buta kortikal		
4. Parese wajah	0 = Normal 1 = Paresis ringan 2 = Paresis parsial		

	3 = Paresis total		
5. Motorik lengan kanan	0 = Tidak ada simpangan bila pasien disuruh mengangkat lengannya selama 10 detik 1 = Lengan menyimpang ke bawah sebelum 10 detik 2 = Lengan terjatuh ke kasur atau badan atau tidak dapat diluruskan secara penuh 3 = Tidak dapat melawan gravitasi 4 = Tidak ada gerakan X = Tidak dapat diperiksa		
6. Motorik lengan kiri	Idem No. 5		
7. Motorik tungkai kanan	Idem No. 5		
8. Motorik tungkai kiri	Idem No. 5		
9. Ataksia anggota badan	0 = Tidak ada 1 = Pada satu ekstremitas 2 = Pada dua ekstremitas X = Tidak dapat diperiksa		
10. Sensorik	0 = Normal 1 = Defisit parsial yaitu merasa tapi berkurang 2 = Defisit total yaitu pasien tidak merasa atau terdapat gangguan bilateral		
11. Bahasa terbaik	0 = Tidak ada afasia 1 = Afasia ringan-sedang 2 = Afasia berat X = Tidak dapat bicara (bisu) / afasia global/koma		
12. Disartria	0 = Artikulasi normal 1 = disartria ringan-sedang 2 = Disartria berat X = Tidak dapat diperiksa		
13. Neglect/ tidak ada atensi	0 = Tidak ada 1 = Parsial 2 = Total		
Nilai Total			

Lampiran 1. Lembar Skor NIHSS

Lampiran 2. Lembar Skor mRS

LEMBAR MODIFIED RANKIN SCALE (mRS)

NAMA :

UMUR :

Skor	Gejala	NILAI	
		Onset hari ke 1-4	Onset hari ke-30
0	Tidak ada gejala		
1	Tidak ada kecacatan yang signifikan. Mampu melakukan semua aktivitas seperti biasa, meskipun ada beberapa gejala		
2	Cacat ringan. Mampu mengurus urusan sendiri tanpa bantuan, tetapi tidak mampu melakukan semua aktivitas sebelumnya		
3	Cacat sedang. Membutuhkan bantuan tetapi dapat berjalan tanpa bantuan		
4	Cacat sedang. Tidak dapat memenuhi kebutuhan tubuh sendiri tanpa bantuan dan tidak dapat berjalan tanpa bantuan		
5	Cacat berat. Membutuhkan perawatan dan perhatian yang konstan, terbaring di tempat tidur, mengompol		
6	Meninggal dunia		

Lampiran 2. Lembar Skor mRS

Lampiran 3. Informed Consent



FORMULIR PERSETUJUAN SETELAH PENJELASAN

Saya yang bertandatangan di bawah ini :

Nama :
 Umur :
 Masa Kerja :
 Satuan :
 Alamat :

setelah mendengar/membaca dan mengerti penjelasan yang diberikan mengenai tujuan, manfaat, dan apa yang akan dilakukan pada penelitian ini, menyatakan setuju untuk ikut dalam penelitian ini secara sukarela tanpa paksaan.

Saya tahu bahwa keikutsertaan saya ini bersifat sukarela tanpa paksaan, sehingga saya bisa menolak ikut atau mengundurkan diri dari penelitian ini. Saya berhak bertanya atau meminta penjelasan pada peneliti bila masih ada hal yang belum jelas atau masih ada hal yang ingin saya ketahui tentang penelitian ini.

Saya juga mengerti bahwa semua biaya yang dikeluarkan sehubungan dengan penelitian ini, akan ditanggung oleh peneliti. Saya percaya bahwa keamanan dan kerahasiaan data penelitian akan terjamin dan saya dengan ini menyetujui semua data saya yang dihasilkan pada penelitian ini untuk disajikan dalam bentuk lisan maupun tulisan.

Dengan membubuhkan tandatangan saya di bawah ini, saya menegaskan keikutsertaan saya secara sukarela dalam studi penelitian ini.

	Nama	Tanda tangan	Tgl/Blh/Thn
Responden
/Wali			
Saksi

(Tanda Tangan Saksi diperlukan hanya jika Partisipan tidak dapat memberikan consent/persetujuan

sehingga menggunakan wali yang sah secara hukum, yaitu untuk partisipan berikut:

1. Berusia di bawah 18 tahun
2. Usia lanjut
3. Gangguan mental
4. Pasien tidak sadar
5. Dan lain-lain kondisi yang tidak memungkinkan memberikan persetujuan

Penanggung jawab penelitian :

Nama : Sarah Valeria Ivercinthya Saya
 Alamat : Jl.Abd. Kadir 1 Komp. Pesona
 Mutiara 2 No. 10
 Tlp : 081524466965

Penanggung jawab Medis :

Nama : Dr. dr. Ashari Bahar, M.Kes., Sp.N(K),
 FINS, FINA
 Alamat : Jl. Ade Irma Nasution
 Tlp 081340472233

Lampiran 3. Informed Consent

Lampiran 4. Data Hasil Penelitian

Nama	Jenis Kelamin	Umur(tahun)	NIHSS H-1	mRS H- 30	RWAYAT Hipertensi	RWAYAT Penyakit Jantung	RWAYAT Diabetes mellitus	Merokok	NO	AHSP
Tn. MB	pria	55	2	2	tidak ada	Tidak	tidak ada	ada	182.61	2.257120088
Ny. DD	wanita	66	23	3	ada	Tidak	tidak ada	tidak ada	148.93	10.57518229
Ny. S	wanita	52	4	2	ada	tidak ada	ada	tidak ada	112.73	1.722115277
Tn. OH	pria	52	4	1	tidak ada	tidak ada	tidak ada	tidak ada	519.24	16.32846507
Tn. R	pria	51	3	1	tidak ada	tidak ada	tidak ada	ada	89.75	1.565059762
Tn. AB	pria	53	8	2	tidak ada	tidak ada	tidak ada	tidak ada	151.77	3.541367425
Ny. N	wanita	66	7	2	ada	tidak ada	tidak ada	tidak ada	548.57	9.206204046
Ny. N	wanita	73	4	2	tidak ada	tidak ada	tidak ada	tidak ada	177.35	4.85870234
Ny. D	pria	50	5	2	ada	tidak	tidak ada	ada	325.45	7.016321455
Ny. N	wanita	60	4	2	ada	tidak	tidak ada	tidak ada	519.24	2.374212279
Tn. M	pria	70	4	2	ada	tidak ada	tidak ada	ada	243.73	12.22597361
Tn. J	pria	49	3	2	ada	tidak ada	tidak ada	tidak ada	79.95	4.94016815
Ny. H	wanita	49	11	5	tidak ada	tidak ada	tidak ada	tidak ada	198.7	1.95080863
Ny. YL	wanita	34	2	1	ada	ada	tidak ada	tidak ada	116.03	6.628316044
Tn. MI	pria	55	5	4	tidak ada	ada	ada	tidak ada	272.61	2.731690075
Ny. A	wanita	67	15	5	ada	ada	ada	tidak ada	1224.21	7.957869014
Tn. M	pria	64	4	4	ada	tidak ada	ada	tidak ada	235.46	16.68568713
Tn. MY	pria	66	4	2	ada	ada	tidak ada	ada	346.99	2.54067893
Tn. N	pria	48	9	5	ada	tidak ada	tidak ada	ada	96.01	2.209847579
Ny. S	wanita	65	2	2	ada	tidak ada	tidak ada	ada	57.14	12.22771186
Ny. J	wanita	58	5	2	ada	tidak ada	tidak ada	ada	522.59	8.856364855
Tn. TS	pria	63	20	3	ada	tidak ada	tidak ada	ada	518.13	10.25945567
Ny. H	wanita	60	8	3	ada	tidak ada	tidak ada	ada	622.42	1.926167976
Tn. AS	pria	40	8	2	ada	tidak ada	ada	tidak ada	331.02	3.715520665
Tn. I	pria	53	17	5	tidak ada	tidak ada	tidak ada	ada	73.96	3.881356084
Ny. F	wanita	55	16	5	tidak ada	tidak ada	ada	tidak ada	52.64	-1.616292779
Ny. RM	wanita	55	2	2	tidak ada	tidak ada	tidak ada	tidak ada	112.08	4.581911314
Tn. AS	pria	56	9	3	ada	tidak ada	tidak ada	tidak ada	115.37	10.06619509
Ny. C	wanita	71	12	3	ada	tidak ada	ada	tidak ada	116.69	7.931578136
Tn. T	pria	50	13	3	ada	Ada	tidak ada	tidak ada	114.05	7.787504082
Tn. S	pria	61	2	2	tidak ada	tidak ada	tidak ada	ada	93.49	1.346033874
Ny. T	wanita	59	5	2	tidak ada	tidak ada	ada	tidak ada	586.76	15.82283376
Ny. H	wanita	63	4	3	ada	tidak ada	tidak ada	tidak ada	75.15	3.405620649
Ny. H	wanita	46	3	3	ada	tidak ada	tidak ada	tidak ada	76.94	3.773320378
Tn. SG	pria	56	1	1	ada	tidak ada	tidak ada	ada	226.48	7.642298877
Ny. AR	wanita	55	6	4	ada	tidak ada	ada	tidak	66.89	14.46424261
Ny. SS	wanita	72	4	4	tidak ada	tidak ada	tidak ada	tidak	28.57	15.07585905
Ny. N	wanita	56	5	2	tidak ada	tidak ada	tidak ada	tidak	43.85	2.355994761
Tn. R	pria	51	1	1	tidak ada	tidak ada	tidak ada	ada	206.51	7.350962075
Tn. G	pria	47	0	1	ada	tidak ada	tidak ada	ada	123.37	2.13803237
Ny. AM	wanita	80	5	4	ada	tidak ada	tidak ada	tidak	87.89	8.383847927
Tn. S	pria	57	6	2	tidak ada	tidak ada	tidak ada	tidak	72.77	5.393467427
Tn. AW	pria	53	3	1	tidak ada	tidak ada	tidak ada	tidak	153.2	1.956965652
Ny. N	wanita	61	1	1	ada	tidak ada	tidak ada	tidak	103	3.69960371
Tn. F	pria	36	3	1	tidak ada	tidak ada	tidak ada	tidak	231.36	2.43485558
Ny. M	wanita	54	14	2	tidak ada	tidak ada	tidak ada	tidak ada	79.95	2.128851982
Tn. JB	pria	54	6	2	ada	tidak ada	tidak ada	tidak ada	444.69	5.452916102
Tn. M	pria	70	14	2	tidak ada	tidak ada	tidak ada	tidak ada	48.22	12.36289829
Tn. AR	pria	48	1	2	ada	tidak ada	tidak ada	tidak ada	98.54	4.618251629
Tn. U	pria	72	14	4	ada	tidak ada	tidak ada	tidak ada	219.22	9.423157769
Tn. LA	pria	48	9	4	ada	tidak	ada	tidak ada	282.19	6.979905633
Tn. MS	pria	76	7.5	4	ada	tidak ada	tidak ada	ada	99.17	4.443052533
Tn. U	pria	70	3	1	ada	tidak ada	tidak ada	tidak ada	102.36	5.33797383
Ny. K	wanita	54	8	4	tidak ada	tidak ada	tidak ada	tidak ada	411.74	5.608822454
Ny. K	wanita	65	12	3	ada	tidak ada	ada	tidak ada	141.88	1.93367034
Ny. N	wanita	54	7	4	ada	tidak ada	tidak ada	tidak ada	46.03	9.063605305
Tn. MA	pria	60	3	1	tidak ada	tidak ada	tidak ada	tidak ada	319.91	17.02876686
Ny. A	wanita	45	5	2	tidak ada	ada	tidak ada	tidak ada	56.01	16.92776701
Tn. P	pria	55	13	4	tidak ada	tidak ada	tidak ada	tidak ada	1456.65	10.9467393
Tn. S	pria	68	12	2	tidak ada	tidak ada	tidak ada	tidak ada	66.31	6.718052479
Ny. MK	wanita	63	5	2	tidak ada	tidak ada	tidak ada	tidak ada	47.67	3.848832732
Tn. R	pria	69	14	5	tidak ada	tidak ada	tidak ada	tidak ada	129.46	15.21049638
Tn. H	pria	64	1	2	tidak ada	tidak ada	tidak ada	tidak ada	1086.34	12.29007975
Ny. NA	wanita	58	12	3	ada	tidak ada	tidak ada	tidak ada	1430.29	12.29007975

Lampiran 4. Data Hasil Penelitian