

Artikel Penelitian

HUBUNGAN ANTARA *TIME WINDOW* DAN JUMLAH SESI TERAPI OKSIGEN HIPERBARIK DENGAN DERAJAT KEKUATAN MOTORIK PASIEN PASCASTROKE ISKEMIK DI RS AL DR. MINTOHARDJO

Muhammad Rafli Pratama¹, Pritha Maya Savitri², Yuni Setyaningsih³, Riezky Valentina Astari⁴

¹Program Studi Kedokteran Program Sarjana, FK Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta

²Dep. Kesehatan Matra dan Manajemen Bencana, FK Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta

³Dep. Parasitologi, FK Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta

⁴Dep. Neurologi, FK Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta

Korespondensi : prithamayasavitri@upnvj.ac.id

Abstrak

Stroke adalah gangguan neurologis yang diakibatkan karena kekurangan suplai darah ke bagian-bagian otak. Stroke iskemik terjadi sekitar 62,4% dari semua jenis stroke. Saat ini, Terapi Oksigen Hiperbarik (TOHB), yaitu pasien bernapas dengan 100% oksigen bersamaan dengan peningkatan tekanan atmosfer, dapat menjadi pilihan terapi dan bisa dilakukan setelah onset stroke iskemik untuk mendapatkan efek penyembuhan, salah satunya perbaikan motorik pasien stroke. Hasil yang dicapai bergantung pada periode dari onset terjadinya stroke hingga dilakukan tata laksana (*time window*) dan jumlah sesi terapi. Tujuan penelitian untuk mengetahui hubungan antara *time window* dan jumlah sesi terapi oksigen hiperbarik dengan derajat kekuatan motorik pasien pascastroke iskemik di Rumah Sakit Angkatan Laut Dr. Mintohardjo. Desain yang digunakan adalah potong lintang dengan metode *total sampling*. Terdapat 30 sampel yang dipilih berdasarkan kriteria inklusi. Sampel dianalisis dengan uji *fisher exact*. Hasil analisis bivariat menunjukkan $p=0,011$ untuk hubungan antara jumlah sesi terapi TOHB dengan derajat kekuatan motorik ($RR=2,100$; 95% CI: 1,341 – 3,289) dan $p=0,140$ untuk hubungan antara *time window* TOHB dengan derajat kekuatan motorik. Kesimpulan yang diajukan yaitu jumlah sesi TOHB memengaruhi secara signifikan terhadap perubahan derajat kekuatan motorik dan meskipun pasien melakukan TOHB dalam rentang waktu tertentu setelah onset terjadinya stroke, tidak berpengaruh secara signifikan terhadap perubahan derajat kekuatan motorik. Disarankan untuk penelitian selanjutnya agar memperbanyak jumlah sampel dan mempertimbangkan faktor lain yang dapat memengaruhi hasil terapi.

Kata kunci : Jumlah Sesi, Pascastroke Iskemik, Terapi Oksigen Hiperbarik, *Time Window*.

Abstract

Stroke is a neurological disorder that is caused by the decrease of blood supply to the brain. Ischemic stroke accounted for 62,4% of all strokes. Nowadays, hyperbaric oxygen therapy (HBOT), in which patients breathe 100% oxygen with increased atmospheric pressure, can be the therapeutic option and can be done after the onset of stroke to gain therapeutic effects, such as the recovery of stroke patients motoric. The results depend on the period from the onset of stroke until the patient gets therapy (*time window*) and the number of therapy sessions. This study aims to determine the relationship between the time window and the number of hyperbaric oxygen therapy sessions with the degree of motor strength of post-ischemic stroke patients at Dr. Mintohardjo Naval Hospital. The design of this study is cross-sectional with total sampling method. There are 30 samples who are selected based on inclusion criteria. The sample was analyzed with fisher exact test. The results of bivariate analysis showed $p=0.011$ for the relationship between the number of HBOT sessions with the degree of motor strength ($RR=2,100$; 95% CI: 1,341 – 3,289) and $p=0.140$ for the relationship between the time window of HBOT and the degree of motor strength. In this study, The conclusion is the number of HBOT sessions significantly influences the degree of motor strength and even though the patient performed HBOT within a certain time period after the onset of the stroke, it did not significantly influence the degree of motor strength. It is recommended for the next study to increase the number of samples and consider other factors that can affect the results of therapy.

Keywords: Hyperbaric Oxygen Therapy, Number of Sessions, Post Ischemic Stroke, *Time Window*.

Pendahuluan

Stroke adalah gangguan neurologis yang disebabkan oleh menurunnya suplai darah ke otak. Kondisi ini biasanya terjadi karena adanya sumbatan pada pembuluh darah (stroke iskemik) atau pecahnya pembuluh darah (stroke hemoragik).¹ Ketika stroke terjadi, area otak yang terkait dengan lokasi terjadinya stroke akan menyebabkan kehilangan fungsi visual, motorik, sensorik, atau kognitif.² Stroke iskemik terjadi sekitar 62,4% dari semua jenis stroke, diikuti oleh perdarahan intraserebral (27,9%), dan perdarahan subrachnoid (9,7%). Pada tahun 2019 terdapat 12,2 juta insiden kasus stroke, 101 juta prevalensi kasus stroke dan sekitar 86% dari kematian akibat stroke terjadi di negara berpendapatan rendah hingga menengah atas.³ Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) menunjukkan prevalensi stroke di Indonesia pada tahun 2018 adalah sebanyak 10,9% atau 713.783 orang dan di Jakarta sebanyak 12,2% atau 28.985 orang.⁴

Saat ini, non-farmakoterapi dapat menjadi opsi pengobatan yang dapat digunakan dan bisa dilakukan setelah onset stroke, membuat terapi tersebut menjadi ideal jika dikombinasikan dengan farmakoterapi.⁵ Salah satu non-farmakoterapi dan non-invasif adalah TOHB.⁶ Terapi oksigen hiperbarik dilakukan dengan memberikan oksigen murni (100%) kepada pasien dalam kondisi tekanan atmosfer yang meningkat.⁷ TOHB bertujuan untuk meningkatkan suplai oksigen ke otak karena stroke iskemik mengurangi aliran darah dan oksigen ke jaringan otak yang dapat memperburuk kerusakan otak.^{6,7}

Di Indonesia, belum banyak rumah sakit yang menyediakan TOHB. Salah satu rumah sakit yang menyediakan terapi tersebut adalah Rumah Sakit Angkatan Laut Dr. Mintohardjo. Belum ada panduan pasti mengenai waktu optimal untuk memulai terapi setelah stroke dan jumlah sesi yang diperlukan.⁸ Periode antara onset stroke dan penanganan dikenal sebagai *time window*.⁹

Penelitian menunjukkan bahwa pasien stroke iskemik dengan onset minimal satu bulan yang menjalani 40 sesi TOHB mengalami perbaikan fungsi neurologis, seperti kekuatan tonus otot dan kemampuan aktivitas harian.¹⁰ Namun, diketahui juga bahwa TOHB masih efektif untuk penyembuhan stroke iskemik meskipun dalam fase kronis.⁶ Pasien pascastroke dengan onset lebih dari tiga bulan yang menjalani 40–60 sesi TOHB dilaporkan mengalami peningkatan fungsi kognitif dan motorik.² Selain itu, pasien stroke dengan onset lebih dari 12 bulan yang menjalani 40 sesi TOHB menunjukkan peningkatan fungsi kognitif, motorik, kualitas hidup dan kualitas tidur.¹¹

Meskipun penelitian yang dilakukan Hafez *et al.* dan Rosario *et al.* telah membuktikan efek TOHB terhadap kekuatan motorik pasien stroke iskemik, adanya perbedaan waktu pelaksanaan TOHB serta jumlah sesi yang dibutuhkan menunjukkan perlunya analisis lebih mendalam. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengkaji hubungan antara *time window* dan jumlah sesi TOHB dengan derajat kekuatan motorik pasien pascastroke iskemik di Rumah Sakit Angkatan Laut Dr. Mintohardjo.

Metode

Penelitian ini menggunakan desain penelitian analitik observasional dengan pendekatan studi potong lintang. Penelitian dilakukan di Rumah Sakit Angkatan Laut Dr. Mintohardjo, Jakarta Pusat pada tahun 2024. Teknik pengambilan sampel menggunakan *total sampling* dan sampel yang akan diambil adalah seluruh populasi pasien stroke iskemik yang mendapatkan TOHB di Rumah Sakit Angkatan Laut Dr. Mintohardjo tahun 2023-2024 dan dipilih sesuai dengan kriteria inklusi. Instrumen penelitian ini adalah rekam medis dengan kriteria inklusi berupa pasien pascastroke iskemik dengan bukti CT scan atau MRI dan/atau tertulis diagnosis-nya di rekam medis dengan onset minimal 1 bulan dan memiliki gangguan motorik yang dievaluasi menggunakan *medical resource council scale*, yaitu skala untuk mengukur derajat kekuatan motorik otot. Sedangkan, data rekam medis yang tidak lengkap akan dieksklusi. Data yang didapat dianalisis menggunakan uji *fisher exact*.

Hasil

Pada penelitian ini, total sampel yang didapat dan sesuai dengan kriteria inklusi sebanyak 30 sampel dengan karakteristik yang ditunjukkan pada tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Sampel		
Karakteristik	Frekuensi (N=30)	Persentase (%)
Jenis Kelamin		
Laki-laki	24	80
Perempuan	6	20
Usia		
< 55 tahun	12	40
≥ 55 tahun	18	60
Riwayat Penyakit		
Hipertensi	18	60
Diabetes mellitus	3	10
Hipertensi dan diabetes mellitus	6	20
Hipertensi dan penyakit jantung	2	6,7
Tanpa riwayat penyakit	1	3,3
Time Window		
1-6 bulan	11	36,7
> 6 bulan	19	63,3
Jumlah Sesi TOHB		
≥ 40 sesi	9	30
< 40 sesi	21	70
Derajat Kekuatan Motorik		
Ada perbaikan	19	63,3
Tidak ada perbaikan	11	36,7

Berdasarkan analisis untuk hubungan antara *time window* dengan derajat kekuatan motorik didapatkan $p=0,140$ dan untuk hubungan antara jumlah sesi dengan derajat kekuatan motorik didapatkan $p=0,011$ yang ditunjukkan pada tabel 2. Hasil analisis untuk *time window* menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan antara *time window* TOHB dengan derajat kekuatan motorik pasien pascastroke

iskemik di Rumah Sakit Angkatan Laut Dr. Mintohardjo. Hasil analisis untuk jumlah sesi menunjukkan terdapat hubungan antara jumlah sesi TOHB dengan derajat kekuatan motorik pasien pascastroke iskemik di Rumah Sakit Angkatan Laut Dr. Mintohardjo.

Tabel 2. Hubungan antara *Time Window* dan Jumlah Sesi TOHB terhadap Derajat Kekuatan Motorik Pasien Pascastroke Iskemik di RS AL Dr. Mintohardjo

Variabel	Derajat Kekuatan Motorik				Total (N=30)	p Value	RR (95% CI)
	Ada Perbaikan		Tidak Ada Perbaikan				
	n	%	n	%			
<i>Time Window</i>							
1-6 bulan	9	81,8	2	18,2	11	0,140	
> 6 bulan	10	52,6	9	47,4	19		
Jumlah Sesi							
≥ 40 sesi	9	100	0	0	9	0,011	2,100 (1,341-3,289)
< 40 sesi	10	47,6	11	52,4	21		

Pembahasan

Berdasarkan data yang didapat, sebagian besar sampel yaitu 80%, berjenis kelamin laki-laki. Penelitian lain juga menemukan hasil serupa, yaitu mayoritas pasien stroke iskemik berjenis kelamin laki-laki, sehingga wanita memiliki risiko lebih rendah terkena stroke iskemik.¹² Risiko yang lebih rendah pada wanita dikaitkan dengan kadar estrogen yang lebih tinggi, estrogen dapat meningkatkan produksi *nitric oxide* yang berperan dalam vasodilatasi pembuluh darah, meningkatkan kadar *high-density lipoprotein* (HDL), menurunkan *low-density lipoprotein* (LDL), serta memberikan efek perlindungan pada otak.¹³

Kelompok usia terbanyak adalah ≥ 55 tahun (60%). Hal tersebut sesuai dengan penelitian yang menunjukkan bahwa insidensi stroke meningkat seiring bertambahnya usia, berlipat ganda setelah usia lebih dari 55 tahun dan prevalensi stroke iskemik meningkat antara usia 20 hingga 54 tahun.¹⁴ Peningkatan risiko stroke dengan bertambahnya usia berkaitan dengan proses degeneratif, termasuk perubahan struktur, fungsi dan kekakuan pembuluh darah yang meningkatkan risiko aterosklerosis.¹⁵

Riwayat penyakit terbanyak adalah hipertensi (60%). Penelitian yang dilakukan oleh Ramadhani *et al.* (2022) juga menyatakan bahwa riwayat penyakit terbanyak pada pasien stroke iskemik adalah hipertensi, yaitu sebanyak 140 pasien (72,2%).¹⁶ Hal ini dapat terjadi karena hipertensi dapat merusak dinding pembuluh darah, memicu pembentukan plak aterosklerosis, dan akhirnya menyumbat pembuluh darah otak.¹² Selain hipertensi, riwayat penyakit lainnya adalah diabetes mellitus dan penyakit jantung. Penderita diabetes memiliki risiko stroke yang lebih tinggi akibat disfungsi endotel, kekakuan pembuluh darah, inflamasi sistemik dan penebalan membran basal kapiler.¹⁷ Sementara itu, penyakit jantung seperti fibrilasi atrium, dapat meningkatkan risiko pembentukan trombus yang dapat menjadi embolus dan menyebabkan sumbatan di otak.¹⁴

Time window paling banyak pada sampel adalah >6 bulan (63,3%) dan jumlah sesi terbanyak adalah <40 sesi (70%). Banyak faktor yang memengaruhi lamanya pasien untuk mendapatkan TOHB,

termasuk kondisi pasien yang masih belum stabil saat fase akut. Selain itu, perbedaan variasi protokol terapi dan saat fase apa pasien mendapatkan terapi tidak bisa langsung ditarik kesimpulan mengenai hasil terapi dan harus membandingkan hasil antara uji coba penelitian yang telah dilakukan.¹⁸ Mayoritas pasien juga terkadang tidak bisa langsung menuju rumah sakit untuk mendapatkan pengobatan, seperti trombolisis, yang memiliki *time window* terapi awal efektif yang sempit. Oleh karena itu, TOHB dapat menjadi strategi pengobatan untuk menghadapi hal tersebut.¹⁹ Jumlah sesi TOHB memiliki peran dalam terhadap efektivitas terapi.²⁰ Banyaknya jumlah sesi TOHB bergantung pada tingkat keparahan suatu penyakit. Pada pasien yang telah melewati fase akut, terapi berulang dibutuhkan untuk memberikan hasil klinis yang optimal.¹⁸

Sebagian besar sampel juga mengalami perbaikan derajat kekuatan motorik (63,3%). Penelitian yang dilakukan oleh Rosario *et al.* (2018) juga melaporkan bahwa pasien yang menjalani 40 sesi TOHB dengan onset stroke iskemik selama 12 bulan mengalami perbaikan kemampuan motorik, kognitif, eksekutif dan fisik, termasuk gaya berjalan.¹¹ Manfaat TOHB terhadap perbaikan neurologis stroke melibatkan berbagai mekanisme, seperti meningkatkan oksigenasi otak dan metabolisme, melindungi sawar darah otak, menurunkan inflamasi dan edema otak, serta meningkatkan vaskularisasi dan regenerasi neuron, mengurangi stres oksidatif dan apoptosis serta memodulasi tekanan intrakranial.¹⁹

Analisis hubungan antara *time window* TOHB dengan derajat kekuatan motorik menunjukkan tidak adanya hubungan. Hasil ini menunjukkan bahwa meskipun TOHB dilakukan dalam rentang waktu tertentu, tidak berpengaruh secara signifikan terhadap perubahan derajat kekuatan motorik pasien setelah melakukan terapi. Baik onset 1-6 bulan (sub akut) maupun > 6 bulan (kronis), TOHB masih memiliki efek terhadap kekuatan motorik walaupun tidak berbeda secara signifikan. Berdasarkan penelitian yang dilakukan Hafez *et al.* (2015) menunjukkan bahwa pasien dengan onset stroke iskemik minimal 1 bulan yang menjalani TOHB memiliki peningkatan signifikan pada kekuatan motorik atau disabilitas, yang dinilai dengan *modified rank in score*, dibandingkan dengan kelompok kontrol yang hanya menerima terapi konvensional.¹⁰ Hal tersebut dapat dijelaskan sesuai dengan efek terapeutik TOHB terhadap stroke. Stroke iskemik terjadi karena berkurangnya suplai oksigen ke jaringan otak. Pada fase akut, terjadi eksitotoksitas, stres oksidatif, aktivasi mikroglia, yang dapat menyebabkan kematian neuron pada *ischemic core* dan pada bagian penumbra, terjadi kaskade apoptosis karena *influx* kalsium yang menyebabkan mitokondria melepaskan *sitokrom c* dan *caspase-3*. Sedangkan pada fase sub-akut, proses neuroinflamasi semakin meningkat sehingga terjadi peningkatan *matrix metalloproteinases* (MMPs) yang menyebabkan peningkatan permeabilitas sawar darah otak dan migrasi leukosit yang dapat meningkatkan aktivitas inflamasi.²⁰ TOHB dapat menurunkan apoptosis dengan menghambat ekspresi *sitokrom c* dan *caspase-3*, mengurangi stres oksidatif melalui penurunan kadar radikal hidroksil dan peningkatan enzim antioksidan dan mengurangi neuroinflamasi melalui penurunan aktivitas *myeloperoxidase* (MPO), jalur

siklooksigenase-2, *matrix metalloproteinases* (MMPs).⁶ Penelitian oleh Nguyen *et al.* (2023) juga menerangkan bahwa TOHB dapat menstabilkan sawar darah otak, mengurangi edema otak, meningkatkan perkembangan mikrosirkulasi pembuluh darah otak dan meningkatkan metabolisme sel otak.²¹

Sedangkan pemulihan kekuatan motorik pasien stroke yang bahkan sudah memasuki fase kronis juga didukung oleh beberapa penelitian. Penelitian oleh Rosario *et al.* (2018) menunjukkan bahwa pasien stroke iskemik dengan onset 12 bulan atau lebih yang menjalani TOHB menunjukkan peningkatan fungsi fisik, terutama kemampuan berjalan dan mobilitas ekstremitas atas.¹¹ Selain itu, penelitian oleh Schmutz *et al.* (2023) menyatakan bahwa pasien pascastroke iskemik dengan onset 4 hingga 251 bulan mengalami perbaikan nilai NIHSS dengan salah satu komponen penilaiannya adalah kekuatan motorik.²² TOHB juga berperan penting dalam neuroplastisitas pasien stroke kronis, memulihkan fungsi metabolik pada jaringan otak yang terganggu dengan memobilisasi jaringan saraf untuk proses neuroplastisitas.²³ Penelitian lain juga menunjukkan bahwa terdapat penumbra neuron yang dorman atau tidak aktif di sekitar jaringan yang terkena stroke dan dapat berfungsi kembali setelah mendapatkan TOHB.²² Potensi pemulihan pada pascastroke juga berhubungan dengan sel punca. Sel punca di otak dapat bermigrasi ke area kerusakan dan berkontribusi pada perlindungan serta pemulihan jaringan pascastroke. TOHB dapat meningkatkan sel punca endogen dengan meningkatkan proliferasi sel punca neural.²⁰ Studi pada model hewan coba tikus dengan onset stroke 7 hari menunjukkan bahwa TOHB meningkatkan neurogenesis secara signifikan, terlihat dari respons proliferasi sel punca neural.²⁴

Berdasarkan analisis jumlah sesi TOHB dengan derajat kekuatan motorik menunjukkan terdapat hubungan dan pasien yang mendapatkan terapi dengan ≥ 40 sesi memiliki peluang mengalami perbaikan derajat kekuatan motorik sebesar 2,1 kali dibandingkan dengan < 40 sesi. Hasil tersebut menunjukkan bahwa ≥ 40 atau < 40 sesi TOHB akan berpengaruh secara signifikan pada perubahan derajat kekuatan motorik pasien. Hal tersebut sesuai dengan penelitian oleh Haddany *et al.* (2020) bahwa pasien pascastroke fase kronis yang mendapatkan terapi dengan 40 sampai 60 sesi terapi memiliki peningkatan yang signifikan pada domain motorik dengan nilai p sebesar 0,001.² Selain itu, penelitian oleh Hafez *et al.* (2015) menunjukkan bahwa kelompok eksperimen yang mendapatkan TOHB sebanyak 40 sesi memiliki perbedaan yang signifikan ($p < 0,001$) pada penilaian motorik atau disabilitas menggunakan *modified rank in score* dibandingkan dengan kelompok kontrol yang hanya mendapatkan terapi konvensional.¹⁰

Selain itu, penelitian oleh Cozene *et al.* (2020) menyatakan bahwa jumlah sesi dan intensitas TOHB menjadi faktor penting dalam menentukan efektivitas terapi dan *therapeutic window* harus diteliti lebih dalam lagi. Percobaan terapi 5 sesi terhadap model hewan tikus dengan *Middle Cerebral Artery Occlusion* (MCAO) lebih efektif dibandingkan 3 sesi.²⁰ Banyaknya jumlah sesi juga bisa menjelaskan potensi efek penyembuhan kepada pasien yang sudah melewati fase akut stroke. Setelah melewati fase

tersebut, TOHB yang dilakukan berulang telah terbukti meningkatkan stimulasi proses perbaikan secara endogen pada otak yang mengalami kerusakan iskemik.¹⁸

Kesimpulan dan Saran

Terdapat hubungan antara jumlah sesi TOHB dengan derajat kekuatan motorik pasien pascastroke iskemik dan tidak terdapat hubungan antara *time window* dengan derajat kekuatan motorik pasien pascastroke iskemik di RS AL Dr. Mintohardjo. Pada penelitian selanjutnya disarankan untuk memperbesar sampel penelitian dan mempertimbangkan faktor lain yang dapat memengaruhi hasil, seperti fisioterapi atau menganalisis faktor risiko lain.

Daftar Pustaka

1. Salaudeen MA, Bello N, Danraka RN, Ammani ML. Understanding the Pathophysiology of Ischemic Stroke: The Basis of Current Therapies and Opportunity for New Ones. Vol. 14, Biomolecules. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024.
2. Hadanny A, Rittblat M, Bitterman M, May-Raz I, Suzin G, Boussi-Gross R, et al. Hyperbaric oxygen therapy improves neurocognitive functions of post-stroke patients - a retrospective analysis. Restor Neurol Neurosci [Internet]. 2020;38(1):93–107. Available from: <https://europepmc.org/articles/pmc7081098?pdf=render>
3. Feigin VL, Stark BA, Johnson CO, Roth GA, Bisignano C, Abady GG, et al. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet Neurol [Internet]. 2021 Oct;20(10):795–820. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442221002520>
4. Kementerian Kesehatan RI. Laporan Nasional Riskesdas 2018. Jakarta; 2019.
5. Chen F, Qi Z, Luo Y, Hinchliffe T, Ding G, Xia Y, et al. Non-pharmaceutical therapies for stroke: mechanisms and clinical implications. Prog Neurobiol [Internet]. 2014;115:246–69. Available from: <https://europepmc.org/articles/pmc3969942?pdf=render>
6. Ding Z, Tong WC, Lu XX, Peng HP. Hyperbaric Oxygen Therapy in Acute Ischemic Stroke: A Review. Interv Neurol [Internet]. 2014;2(4):201–11. Available from: <https://karger.com/INE/article/doi/10.1159/000362677>
7. Ostrowski R, Stepień K, Pucko E, Matyja E. Hyperbaric oxygen modalities are differentially effective in distinct brain ischemia models. Med Gas Res [Internet]. 2016;6(1):39. Available from: <https://journals.lww.com/10.4103/2045-9912.179344>
8. Satyarthee GD. Hyperbaric oxygen therapy in ischemic stroke management: Standardized consensus-based therapeutic protocol. Vol. 67, Neurology India. Wolters Kluwer Medknow Publications; 2019. p. 653–4.
9. Yang H, Huang X, Yang C, Zhu S, Chen X, Zhang M, et al. Time Window for Acute Stroke Management: A Cross-Sectional Study Among Community Healthcare Practitioners in Primary Care. Int J Gen Med [Internet]. 2022;Volume 15:4483–93. Available from:

- <https://www.dovepress.com/time-window-for-acute-stroke-management-a-cross-sectional-study-among-peer-reviewed-fulltext-article-IJGM>
10. Hafez N, Hamdy M, Yassin O, Eltobgy K, Gaber M. Hyperbaric oxygen therapy in chronic ischemic cerebral stroke. *J Neurol Sci* [Internet]. 2015;357:e380–1. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022510X15018511>
 11. Rosario ER, Kaplan SE, Khonsari S, Vazquez G, Solanki N, Lane M, et al. The Effect of Hyperbaric Oxygen Therapy on Functional Impairments Caused by Ischemic Stroke. *Neurol Res Int* [Internet]. 2018;2018:1–12. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/nri/2018/3172679/>
 12. Kusuma ND, Ardhi MS, Widodo W, Setyowatie S. Profile Patients based on Risk Factors for Ischemic Stroke in the Neurology Inpatient Ward of Dr. Soetomo General Academic Hospital Surabaya during the Period of January to June 2022. *AKSONA* [Internet]. 2024;4(2):65–73. Available from: <https://e-journal.unair.ac.id/aksona/article/view/52354>
 13. Pramanasari I. Ischemic Stroke Risk Factor Profile at Prof. Dr. W. Z. Johannes Hospital, Kupang, East Nusa Tenggara. *AKSONA* [Internet]. 2024;4(1):1–8. Available from: <https://e-journal.unair.ac.id/aksona/article/view/45403>
 14. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MS V. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circ Res* [Internet]. 2017;120(3):472–95. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/CIRCRESAHA.116.308398>
 15. Rahayu TG. Analisis Faktor Risiko Terjadinya Stroke Serta Tipe Stroke. *Faletehan Health Journal* [Internet]. 2023;10(01):48–53. Available from: <https://journal.lppm-stikesfa.ac.id/index.php/FHJ/article/view/410>
 16. Rizki Ramadhani A, Saiful Ardhi M, Prajitno S. PROFILE OF CHARACTERISTIC, RISK FACTOR, AND STROKE SEVERITY ON INFARCTION STROKE PATIENTS. *MNJ (Malang Neurology Journal)* [Internet]. 2022;8(2):109–12. Available from: <https://mnj.ub.ac.id/index.php/mnj/article/view/591>
 17. Chen R, Ovbiagele B, Feng W. Diabetes and Stroke: Epidemiology, Pathophysiology, Pharmaceuticals and Outcomes. *Am J Med Sci* [Internet]. 2016;351(4):380–6. Available from: <https://europepmc.org/articles/pmc5298897?pdf=render>
 18. Liska GM, Lippert T, Russo E, Nieves N, Borlongan C V. A Dual Role for Hyperbaric Oxygen in Stroke Neuroprotection: Preconditioning of the Brain and Stem Cells. *Cond Med*. 2018;1(4):151–66.
 19. Zhai W wei, Sun L, Yu Z quan, Chen G. Hyperbaric oxygen therapy in experimental and clinical stroke. *Med Gas Res* [Internet]. 2016;6(2):111. Available from: <https://journals.lww.com/10.4103/2045-9912.184721>
 20. Cozene B, Sadanandan N, Gonzales-Portillo B, Saft M, Cho J, Park YJ, et al. An Extra Breath of Fresh Air: Hyperbaric Oxygenation as a Stroke Therapeutic. *Biomolecules* [Internet]. 2020;10(9):1279. Available from: <https://www.mdpi.com/2218-273X/10/9/1279/pdf?version=1599215731>

-
21. Nguyen NB, Nguyen Thi HH, Thi H Le, Nguyen ST, Nguyen T Van. Results of acute cerebral infarction treatment with hyperbaric oxygen therapy, 2020-2022. *Int Marit Health* [Internet]. 2023;74(4):265–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38111247>
 22. Schmutz J, Engelter S, Peters N, Schmucki P, Gelsomino M. Hyperbaric Oxygen in Post-Stroke Patients: A Feasibility Study. *Clinical and Translational Neuroscience* [Internet]. 2023;7(4):41. Available from: <https://www.mdpi.com/2514-183X/7/4/41>
 23. Schiavo S, Richardson D, Santa Mina D, Buryk-Iggers S, Uehling J, Carroll J, et al. Hyperbaric Oxygen and Focused Rehabilitation Program: A Feasibility Study in Improving Upper Limb Motor Function After Stroke. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2020;45.
 24. Hu Q, Liang X, Chen D, Chen Y, Doycheva D, Tang J, et al. Delayed hyperbaric oxygen therapy promotes neurogenesis through reactive oxygen species/hypoxia-inducible factor-1 α / β -catenin pathway in middle cerebral artery occlusion rats. *Stroke* [Internet]. 2014;45(6):1807–14. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/STROKEAHA.114.005116>