

**STUDI PENGGUNAAN OBAT NEUROPROTEKTAN PADA PASIEN STROKE ISKEMIK
(Penelitian Di Rumah Sakit Umum Dr. Saiful Anwar Malang)**

Dini Setiya Praja¹, Didik Hasmono², Nailis Syifa¹

¹Program Studi Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Malang
Jl. Bendungan Sutami No. 188-A Malang 65145

²Program Studi Farmasi Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga
Jl. Dharmawangsa Dalam, Surabaya 60286
Email: Dini.praja@yahoo.com (Dini Setiya Praja)

ABSTRAK

Stroke adalah sebuah penyakit pada sistem saraf yang disebabkan penyumbatan atau terjadinya luka pada pembuluh darah di otak. Stroke merupakan penyebab kelumpuhan nomor satu di dunia, pembunuh nomor dua di dunia dan merupakan peringkat ketiga penyebab kematian di Amerika Serikat. Stroke iskemik adalah stroke yang paling sering terjadi dengan angka kejadian 88%. Tujuan pengobatan stroke akut adalah menurunkan terjadinya kerusakan saraf lebih lanjut dan menurunkan kematian dan kelumpuhan jangka panjang. *Neuroprotectan* adalah salah satu terapi yang dapat menurunkan kerusakan sel yang mengakibatkan gangguan pembuluh darah untuk mensuplai oksigen. Penelitian bertujuan untuk menentukan pola penggunaan *neuroprotectan* pada pasien dengan stroke iskemik serta memeriksa hubungan terapi *neuroprotectan* terkait dosis, rute pemberian, frekuensi pemberian, lama dan waktu pemberian yang dikaitkan dengan data klinik di rumah sakit Dr. Saiful Anwar Malang. Penelitian ini menggunakan pengamatan retrospektif dengan *consecutive sampling method* pada pasien stroke iskemik dari bulan Oktober 2012 sampai Desember 2012. Pada penelitian ini menunjukkan bahwa 95 pasien (93,14%) menerima citicoline, 2 pasien (4,90%) menerima piracetam, dan 5 pasien (4,90%) menerima kombinasi citicoline dan piracetam. *Neuroprotectan* yang digunakan secara i.v. dan oral dengan (2x1g)/i.v. citicoline kemudian (2x1g)/p.o sebanyak 27 pasien (26,47%). Penggunaan dosis *neuroprotectan*, rute pemberian, interval pemberian, dan lama pemberian yang diberikan pada pasien stroke iskemik di rumah sakit Dr. Saiful Anwar sudah sesuai berdasarkan beberapa *guidelines* yang ada.

Kata kunci: *neuroprotektan*, rumah sakit, stroke iskemik.

ABSTRACT

Stroke is a neurological disease caused by a blockage or rupture of blood vessels in the brain. Stroke is the number one cause of disability in the world, the second leading killer worldwide and the third leading cause of death in the United States. Ischemic stroke is the most common type of stroke that occurs 88%. The goal of acute stroke treatment are to reduce the ongoing neurologic injury and decrease mortality and long-term disability. Neuroprotectan is one of therapy that intended to reduce the occurrence of cell damage due to impaired blood flow to supply oxygen. The study aims to determine patterns of

neuroprotectan utilization in patient with ischemic stroke and to examine the relationship neuroprotectan therapy related to the dose, route of administration, frequency of administration, duration and timing of administration associated with clinical data at the Hospital of Dr. Saiful Anwar Malang. The study is a retrospective observational with consecutive sampling method in ischemic stroke patients from october to december 2012. This study showed there were 95 patients (93.14%) received citicoline, 2 patients (4.90%) received piracetam, and 5 patients (4.90%) received combination of citicoline-piracetam. Neuroprotectan used by i.v and oral administration dominated with (2x1g)/iv citicoline then (2x1g)/p.o as 27 patients (26,47%). The use of neuroprotectan dose, route of administration, interval of administration, and duration of administration that given in ischemic stroke patients in inpatient Dr. Saiful Anwar was appropriate according to some existing guidelines.

Key words: *neuroprotectan, inpatients, ischemic stroke.*

Pendahuluan

Stroke merupakan serangan mendadak yang terjadi pada pembuluh darah otak di sebabkan oleh tersumbatnya atau pecahnya pembuluh darah dalam otak, selain itu stroke juga merupakan penyakit neurologik (saraf) yang sering menyebabkan kecacatan dan kematian sehingga dapat juga disebut sebagai *Cerebrovascular accident* (Dewanto dkk., 2009). Stroke merupakan penyebab kecacatan nomer satu di dunia, penyebab kematian nomer dua di dunia dan nomer tiga di amerika serikat setelah penyakit jantung dan berbagai jenis kanker (Fagan dan Hess, 2008). Menurut Menteri Kesehatan (2011) prevalensi stroke di Indonesia berdasarkan riset kesehatan dasar (Rliskesdas) tahun 2007 adalah delapan per seribu penduduk atau 0,8%. Pada 2020 mendatang diperkirakan 7,6 juta orang akan meninggal karena stroke (Rliskesdas, 2007).

Berdasarkan Penyebab terjadinya, stroke dapat digolongkan menjadi dua golongan yaitu stroke iskemik (infark) dan stroke hemoragik (perdarahan) (Bahrudin, 2010). Terdapat dua tujuan spesifik untuk pengobatan stroke iskemik akut, yaitu pemulihan aliran darah dan

peningkatkan kelangsungan hidup sel-sel dari jaringan saraf setelah cedera pada system saraf pusat (Misbach, 2011). Neuroprotektan merupakan salah satu terapi yang ditujukan untuk mengurangi terjadinya kerusakan sel karena terhambatnya aliran darah yang memasok oksigen. Obat neuroprotektan yang sering dipakai dalam terapi stroke iskemik adalah sitikolin dan pirasetam. Berdasarkan data di atas, maka penelitian ini dilakukan untuk mengetahui profil penggunaan obat-obat neuroprotektan pada pasien stroke iskemik di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.

Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan pengumpulan data bersifat retrospektif, penyajian data bersifat deskriptif dan pengambilan sampel dengan metode *consecutive sampling*. Studi dilakukan di Instalasi Rawat Inap periode 1 Oktober 2012 sampai dengan Desember 2012. Data yang diperoleh berdasarkan Rekam Medik Kesehatan (RMK) yang memenuhi kriteria inklusi pada pasien stroke iskemik. Kriteria inklusi pada penelitian ini yaitu pasien dengan diagnosis stroke iskemik di Rumah Sakit Umum Dr.Saiful Anwar Malang, dengan data Rekam

Medik Kesehatan (RMK) meliputi data terapi obat neuroprotektan dan obat lain yang menyertai.

Hasil dan Pembahasan

1. Jenis Kelamin dan Umur

Pengamatan terhadap usia pasien stoke iskemik yang terbanyak adalah usia 45-54 tahun sebesar 35,30% dan didominasi oleh perempuan. Faktor resiko stroke dapat meningkat pada pasien perempuan saat masa transisi

menopause yang diakibatkan oleh penurunan konsentrasi esterogen endogen sebanyak 60% (Lisabeth dan Bushnell, 2012). Selain itu, kejadian stroke meningkat dengan bertambahnya usia disebabkan penurunan elastisitas arteri sehingga pembuluh darah akan berangsur-angsur menyempit dan menjadi kaku. Hal ini mengakibatkan resiko hipertensi dan aterosklerosis meningkat (Junaidi, 2011).

Tabel 1. Persentase jenis kelamin dan usia 102 pasien stroke iskemik dengan terapi neuroprotektan di instalasi rawat inap RSUD Dr. Saiful Anwar Malang periode Oktober-Desember 2012

Klasifikasi Umur	Jenis Kelamin				Total Persentase (%)
	Jumlah Penderita		Persentase (%)		
	Laki-Laki	Perempuan	Laki-Laki	Perempuan	
15 - 24 Tahun	1	0	0,98	0	0,98
25 - 34 Tahun	0	0	0	0	0
35 - 44 Tahun	2	2	1,96	1,96	3,92
45 - 54 Tahun	17	19	16,67	18,63	35,30
55 - 64 Tahun	16	12	15,69	11,76	27,45
65 - 74 Tahun	10	16	9,80	15,69	25,49
75 - 84 Tahun	3	4	2,94	3,92	6,86
Jumlah	49	53	48,04	51,96	100
Jumlah Sampel	102		Jumlah Persentase		100 %

2. Faktor Resiko Pasien Terdiagnosis Stroke Iskemik

Pengamatan terhadap faktor resiko stroke iskemik yang ditinjau dari riwayat penyakit pasien menunjukkan bahwa faktor resiko terbanyak adalah hipertensi sebesar 69,61%. Hipertensi merupakan faktor

resiko utama setelah usia pada pria dan juga wanita. Bila tekanan darah meningkat cukup tinggi selama berbulan-bulan atau bertahun-tahun, akan menyebabkan hialinisasi pada lapisan otot pembuluh serebral. Akibatnya, diameter lumen pembuluh darah tersebut akan menjadi tetap.

Hal ini menyebabkan pembuluh serebral tidak dapat berdilatasi atau berkonstriksi dengan bebas untuk mengatasi fluktuasi dari tekanan darah sistemik. Bila terjadi penurunan tekanan darah sistemik maka tekanan perfusi ke jaringan otak tidak adekuat. Hal ini akan mengakibatkan iskemik serebral. Pada hipertensi kronis dapat

terjadi mikroaneurisma dan hal tersebut merupakan salah satu penyebab terjadinya disfungsi endotelial dari pembuluh darah yang akan mempercepat terjadinya aterosklerosis. Aterosklerosis memegang peranan yang penting untuk terjadinya stroke infark (Budiarto, 2002).

Tabel 2. Persentase faktor resiko 102 pasien stroke iskemik dengan terapi neuroprotektan di instalasi rawat inap RSUD Dr. Saiful Anwar Malang periode Oktober-Desember 2012 yang dilihat dari data riwayat penyakit dan *life style* pasien

Faktor Resiko Penyakit*				
Faktor Resiko*	Laki-laki		Perempuan	
	Jumlah Pasien (n=102)	%	Jumlah Pasien (n=102)	%
Hipertensi	32	31,37%	39	38,24%
Diabetes Melitus	14	13,72%	15	14,71%
Stroke	14	13,72%	9	8,82 %
Dislipidemia	3	2,94%	2	1,96%
Jantung	6	5,88%	3	2,94%
TIA (<i>Transient Ischemic Attack</i>)	0	0%	2	1,96%
Obesitas	1	0,98%	0	0%

Faktor Resiko <i>Life Style</i> *				
<i>Life Style</i> *	Laki-laki		Perempuan	
	Jumlah Pasien (n=102)	%	Jumlah Pasien (n=102)	%
Konsumsi tinggi garam	18	17,65%	24	23,53%
Kopi	16	15,67%	23	22,55%
Konsumsi lemak	17	16,67%	21	20,59%
Merokok	13	12,74%	2	1,96%

* 1 pasien dapat memiliki lebih dari 1 fakto resiko penyakit dan *life style*

Pengamatan terhadap faktor resiko stroke iskemik yang ditinjau

dari *life style* pasien menunjukkan bahwa faktor resiko terbanyak adalah

konsumsi tinggi garam sebesar 41,19%. Kebiasaan konsumsi garam berpengaruh pada resiko terjadinya hipertensi yang merupakan faktor resiko utama terjadinya stroke. Kandungan natrium dalam garam memiliki hubungan yang sebanding dengan timbulnya hipertensi. Natrium dalam garam bersifat menahan cairan sehingga dapat menimbulkan retensi cairan dan peningkatan tekanan darah. Semakin banyak jumlah natrium dalam tubuh, maka akan terjadi peningkatan volume plasma, curah jantung, dan tekanan darah (Strazullo dkk., 2009).

Stroke iskemik dapat disebabkan oleh adanya emboli dan trombus yang menghambat aliran darah serebral. Pada penelitian ini didapatkan hasil bahwa klasifikasi stroke iskemik lebih dominan pada stroke trombosis yaitu sebanyak 87 pasien (85,29%) jika dibandingkan dengan emboli sebanyak 10 pasien (9,8%), dan yang tidak diketahui klasifikasinya sebanyak 5 pasien (4,90%). Hal ini sesuai dengan teori stroke yang menyatakan bahwa duapertiga kejadian stroke iskemik disebabkan oleh trombosis dan satupertiga sisanya disebabkan oleh emboli (Amminoff dkk., 2010).

3. Penggunaan Neuroprotektan pada Pasien Stroke Iskemik

Untuk mendapatkan hasil optimal maka sebaiknya terapi stroke iskemik dilakukan secara kombinasi. Kombinasi terapi antara obat-obat trombolitik dan obat-obat yang bersifat neuroprotektif telah terbukti efektif dibandingkan terapi tunggal atau monoterapi (Ginsberg, 2008). Terapi neuroprotektan yang diberikan pada 102 pasien stroke iskemik di instalasi rawat inap RSUD Dr. Saiful Anwar terdiri dari terapi sitikolin dan pirasetam dengan terapi tunggal dan kombinasi. Terapi tunggal yaitu penggunaan sitikolin sebanyak 95 pasien (93,14%), penggunaan pirasetam sebanyak 2 pasien (1,96%), dan terapi kombinasi antara sitikolin-pirasetam sebanyak 5 pasien (4,90%).

Pada penggunaan oral, sitikolin memiliki bioavailabilitas yang baik yaitu hampir 100% dan merupakan senyawa yang mudah larut dalam air. Hal tersebut terlihat pada struktur sitikolin yang terdiri dari gugus kolin dan cytidin yang dihubungkan oleh jembatan difosfat serta memiliki berat molekul 420,27 Da. Meskipun bersifat *water soluble*, sitikolin mudah menembus *blood brain barrier*

dikarenakan memiliki 2 pasangan elektron bebas pada atom oksigen dan 1 pasang elektron bebas pada atom nitrogen. Sitikolin menunjukkan kadar puncak biphasic pada studi farmakokinetika yang berarti memiliki dua kadar puncak. Hal tersebut dikarenakan sitikolin terhidrolisis di dinding usus menjadi kolin dan cytidin. Kemudian setelah diabsorpsi

kedua zat tersebut digunakan untuk berbagai jalur biosintesis, melewati sawar darah otak yang kemudian diresintesis kembali menjadi sitikolin melalui cytidin triphosphat atau monophosphat oleh enzim cytidin triphosphat phosphocolin transferase. Sitikolin diekskresi melalui saluran pernapasan dan saluran kencing (Doijad dkk., 2012).

Tabel 3. Persentase pola penggunaan terapi neuroprotektan pada 102 pasien stroke iskemik di instalasi rawat inap RSU Dr. Saiful Anwar Malang periode Oktober-Desember 2012

Terapi	Jumlah Pasien (n=102)	Persentase (%)
Sitikolin	95	93,14
Pirasetam	2	1,96
Sitikolin+Pirasetam	5	4,90
Total	102	100

Peran sitikolin sebagai neuroprotektan pada level neuronal adalah memperbaiki membran sel dengan cara menambah sintesis *phosphatidylcholine* yang merupakan komponen utama membran sel terutama otak. Meningkatnya sintesis *phosphatidylcholine* akan berpengaruh pada perbaikan fungsi membran sel yang mengarah pada perbaikan sel. Selain itu, kolin dalam sitikolin merupakan prekursor asetilkolin yaitu neurotransmitter

yang penting untuk fungsi kognitif. Sitikolin berperan dalam menurunkan aktifitas enzim fosfolipase sehingga mengurangi produksi asam arakhidonat dan meningkatkan sintesis kardiolipin yang merupakan komponen membran mitokondria. Sitikolin juga meningkatkan produksi glutathione yang merupakan antioksidan endogen otak terhadap radikal bebas. Pada level vaskuler, sitikolin berperan dalam meningkatkan aliran darah otak,

meningkatkan konsumsi oksigen, dan menurunkan resistensi vaskuler (PERDOSSI, 2004; Menku dkk., 2010; Doijad dkk., 2012).

Pirasetam memiliki profil farmakokinetika yang baik terlihat dari bioavailabilitas hampir 100% dan bersifat mudah larut dalam air. Kadar puncak terlihat setelah 1,5 jam dengan waktu paruh 5-6 jam. Pirasetam terdiri dari gugus asetamida dan inti pirolidin yang bersifat basa. Meskipun bersifat *water soluble*, pirasetam mudah menembus *blood brain barrier* dikarenakan BM (berat molekul) pirasetam yang kecil yaitu 142,16 Da mengakibatkan pirasetam mudah melewati sawar darah otak. Penyerapan pirasetam dalam tubuh tidak terganggu dengan adanya makanan dan tidak dimetabolisme oleh hati atau terikat albumin plasma (Sweetman, 2009; Wheble dkk., 2008; Winblad, 2005).

Pirasetam berperan dalam memperbaiki fluiditas membran sel. Membran sel terdiri dari molekul lipid bilayer diselingi dengan molekul protein. Membran fluiditas diyakini penting untuk sejumlah kegiatan termasuk transportasi membran, kegiatan enzim, sekresi hormon, dan

mengikat reseptor dan stimulasi. Interaksi pirasetam dengan membran sel berdasarkan pengamatan menggunakan *resonansi magnetic studi spektroskopi* melibatkan membran buatan, yang menunjukkan molekul pirasetam mengelilingi gugus kepala polar fosfolipid. Membentuk Kompleks obat lipid yang diperkirakan mendorong reorganisasi lipid, yang dapat mempengaruhi fungsi dan fluiditas membran (Winblad, 2005).

Pirasetam meningkatkan deformabilitas eritrosit yang merupakan elastisitas dan kemampuan sel darah merah melewati mikrovaskuler tanpa mengalami perubahan bentuk dan fungsi. Dengan meningkatnya deformabilitas eritrosit maka akan mempermudah aliran darah melewati pembuluh darah otak yang kecil sehingga memperbaiki keadaan iskemia. Efek ini terlihat lebih signifikan ketika kondisi membran terganggu seperti keadaan hipoksia, iskemia, dan penuaan (Winicka dkk., 2005).

Penggunaan pirasetam dan sitikolin sebagai kombinasi neuroprotektan sudah pernah dipelajari dalam sebuah studi

Therapeutic Applications of Citicoline and Piracetam as Fixed Dose Combination, dikatakan bahwa sitikolin dan pirasetam merupakan salah satu kombinasi obat yang telah terbukti efek farmakologi, biokimia dan kompatibel secara fisik. Kombinasi ini memiliki efek terapi yang ditujukan pada gangguan koagulasi, *Alzheimer disease*, demensia, gejala stroke iskemik, dan trauma *craniocerebral* (Doijad dkk., 2012). Penggunaan kombinasi sitikolin dan pirasetam memiliki manfaat yang lebih baik dilihat dari mekanisme kerja dan profil farmakokinetika masing-masing obat, tetapi perlu dilakukan studi secara eksperimental dan prospektif agar dapat diketahui efektifitas dan efisiensi penggunaan.

Pada pengamatan pola penggunaan neuroprotektan, tidak terlihat perbedaan yang signifikan dilihat dari onset, gejala dan lamanya MRS antara penggunaan neuroprotektan tunggal dan kombinasi. Keberhasilan penggunaan terapi neuroprotektan terhadap perbaikan kondisi klinis pasien dapat dilihat dari tingkat kesadaran pasien (GCS) dan perbaikan gejala yang dialami pasien yang dipantau melalui

perbaikan fungsi motorik serta berbicara pasien.

4. *Distribusi Pola Terapi Utama Pasien Stroke Iskemik*

Penatalaksanaan pengobatan stroke iskemik terbagi dalam penatalaksanaan fase akut dan sekunder. Secara umum, terapi stroke iskemik bertujuan untuk mengurangi progresifitas kerusakan neurologi dan mengurangi angka kematian serta mencegah terjadinya stroke ulangan (Fagan dan Hess, 2008). Terapi utama stroke iskemik yang digunakan pada penelitian ini adalah antiplatelet, antikoagulan, neuroprotektan, antihipertensi dan antidislipidemia.

Pengamatan pada lama perawatan pasien menunjukkan bahwa lama MRS dapat dipengaruhi oleh onset, gejala, dan penyakit penyerta yang dimiliki pasien. Semakin panjang antara waktu serangan dengan pemberian terapi akan memperburuk prognosis pasien (Junaidi, 2011). Semakin bertambah usia maka laju perbaikan klinisnya semakin lambat. Selain itu, pasien stroke yang memiliki penyakit jantung, diabetes mellitus, dan hiperkolesterolemia berpeluang mengalami perbaikan klinis lebih

lambat dibandingkan pasien yang (Sulistiyani dan Purhadi, 2013).
tidak memiliki faktor resiko tersebut

Tabel 4. Persentase terapi utama pada 102 pasien stroke iskemik dengan terapi neuroprotektan di instalasi rawat inap RSU Dr. Saiful Anwar Malang periode Oktober -Desember 2012

Golongan Terapi	Jenis Obat*	Jumlah Pasien (n=102)	Persentase (%)
Neuroprotektan	Sitikolin	100	98,04
	Pirasetam	7	6,86
Antiplatelet	ASA (<i>Acetylsalicylic Acid</i>)	91	89,22
	Klopidogrel	6	5,88
	Plasmin	1	0,98
Antikoagulan	Warfarin	2	1,96
Antihipertensi	Captopril	42	41,18
	Amlodipin	25	24,51
	Nicardipin	10	9,80
	Furosemid	10	9,80
	Lisinopril	4	3,92
	Manitol	4	3,92
	Spirolakton	2	1,96%
	HCT	2	1,96%
	Valsartan	2	1,96%
	Telmisartan	2	1,96%
	Ramipril	1	0,98%
	Nifedipin	1	0,98%
	Diltiazem	1	0,98%
	Bisoprolol	7	6,86%
Antidislipidemia	Simvastatin	90	88,23%
	Atorvastatin	2	1,96%

Berdasarkan pengamatan dan pembahasan pada data RMK pasien stroke, belum ada perbedaan signifikan mengenai penggunaan jenis neuroprotektan tunggal dan kombinasi yang digunakan dilihat dari gejala pasien, lama perawatan, dan penyakit penyerta. Sitikolin terbukti menjadi obat

neuroprotektan dengan beberapa efek yang menguntungkan pada stroke iskemik dengan profil keamanan yang sangat baik (Milani, 2013). Pirasetam merupakan obat neuroprotektan yang berperan dalam memperbaiki saraf dan pembuluh darah yang mungkin

berhubungan dengan pemulihan

fluiditas membran (Winblad, 2005).

Kesimpulan

1. Studi penggunaan obat neuroprotektan pada pasien stroke iskemik di instalasi rawat inap RSUD dr. Saiful Anwar Malang, adalah:

- a. Penggunaan obat neuroprotektan tunggal terdiri dari pemakaian sitikolin sebanyak 95 pasien (93,14%) dan piracetam sebanyak 2 pasien (4,90%).
 - b. Penggunaan obat neuroprotektan kombinasi yaitu sitikolin dan piracetam sebanyak 5 pasien (4,90%).
 - c. Penggunaan obat neuroprotektan melalui rute i.v dan oral yang paling dominan yaitu sitikolin (2x1g) i.v yang dilanjutkan penggunaan oral (2x1g) sebanyak 27 pasien (26,47%)
2. Penggunaan dosis, rute pemberian, interval pemberian, frekuensi pemberian, serta lama pemberian obat neuroprotektan yang diberikan pada pasien stroke iskemik di instalasi rawat inap RSUD Dr. Saiful Anwar sudah sesuai menurut beberapa guideline yang ada.

Daftar Pustaka

- Aminoff, M.J., Greenberg, D. dan Simon, R.R, 2010. *Clinical neurology*, sixth edition. USA: McGraw Hill. Hal 285-319.
- Bahrudin, M., 2010. *Kegawatan neurologi*. Batu: Penerbit Cakrawala Indonesia. Hal 103-131.
- Budiarto, G., 2002. *Stroke and hypertension*. Dalam: *Pendidikan dokter berkelanjutan, update on neurology*. Surabaya : Bagian Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo. Hal 1-19.
- Dewanto, G., Suwono, W.J., Riyanto, B., dan Turana, Y., 2009. *Diagnosis dan tata laksana penyakit syaraf*. Jakarta: Penerbit EGC. Hal 24-31.
- Doijad, R.C., Pathan, A.B., Pawar, N.B., Baraskar, S.S., Maske, V.D. dan Gaikwad, S.L., 2012. Therapeutic applications of citicoline and piracetam as fixed dose combination. *Journal of Pharma and Bio Science*, 2(12):15-20.
- Fagan, S.C. dan Hess, D.C., 2008. Stroke. In: Wells, Barbara G., Dipiro, J.T., Schwinghammer, T.L. dan Dipiro, C.V. *A Pharmacotherapy: Pathophysiologic Approach*, 7th Ed. New York: The McGraw Hills, hal 373-381.
- Ginsberg, M.D., 2008. Neuroprotection for ischemic stroke : past, present,

- and future. *NIH Journal*, 55(3):363–389.
- Junaidi, I. 2011. *Stroke: waspadai ancamannya*. Yogyakarta: Penerbit Andi. Hal: 71-72, 137-175.
- Lisabeth, L., Bushnell, C., 2012. Stroke risk in women: the role of menopause and hormone therapy. *Lancet*, 11:82-91.
- Misbach, J., 2011. *Stroke: aspek diagnostik, patofisiologi, manajemen*. Jakarta: Balai Penerbit FKUI. Hal: 13-52.
- Menku, A., Ogden, M., Saraymen, R., 2010. The protective effects of propofol and citicoline combination in experimental head injury in rats. *Turkish Neurosurgery*, 20(1):57-62.
- Perdossi, 2004. *Guideline stroke*. Jakarta: Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia. Hal: 30-33.
- Riskesdas, 2007. *Laporan Nasional Riskesdas*. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan RI. Hal: 110-118.
- Strazullo, P., D'elia, L., Bakwin, N., Cappuccio, F.P., 2009. Salt intake, stroke, and cardiovascular disease: metaanalysis of prospective studies. *BMJ*, 339: 45-67.
- Sulistiyani, D.O. dan Purhadi, 2013. Analisis terhadap faktor-faktor yang mempengaruhi laju perbaikan kondisi klinis pasien penderita stroke dengan regresi Cox Weibull. *Jurnal Sains dan Seni POMITS*, 2:2337-3520.
- Sweetman, S., 2009. *Martindale 36 : The complete drug reference*. Britain: Pharmaceutical Press, electronic Version.
- Wheble, P.C., Sena, E.S., Macleod, M.R., 2008. A systematic review and meta-analysis of the efficacy of piracetam and piracetam-like compounds in experimental stroke. *Cerebrovasc Dis*. 25:5–11.
- Winblad, B. 2005. Piracetam: a review of pharmacological properties and clinical uses. *CNS Drug Review*, 11:169-182.
- Winnicka, K., Tomasiak, M., Bielawska, A., 2005. Piracetam: an old drug with novel properties. *Drug Research*, 62:405-409.

