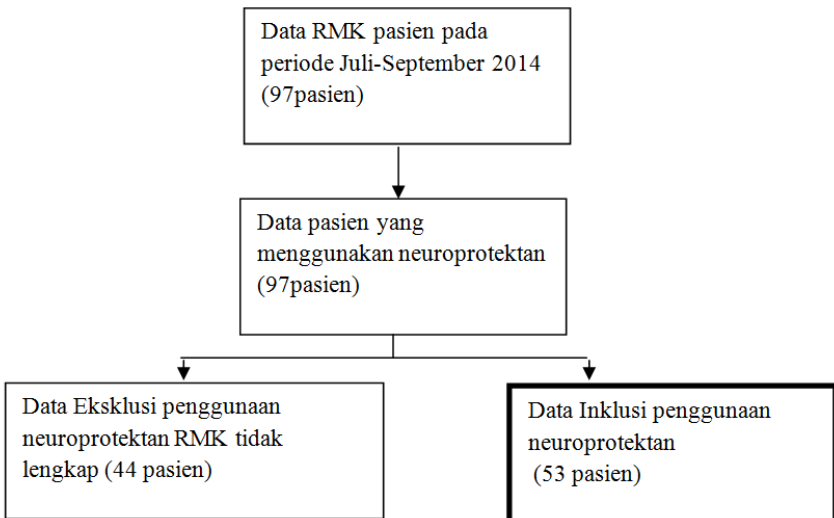


BAB 5 HASIL DAN PEMBAHASAN

5.1. Hasil Penelitian

Penelitian dengan Studi Penggunaan Neuroprotektan pada pengobatan Stroke Iskemik dengan metode retrospektif. Penelitian ini dilakukan selama satu bulan dengan pengambilan data Rekam Medik Kesehatan (RMK) pasien pada periode Juli-September 2014 di instalasi rawat inap RSUD Kabupaten Sidoarjo. Data yang diambil merupakan data pasien stroke iskemik dengan klasifikasi *Cerebrovascular Accident (CVA)* infark. Populasi yang didapat adalah 97 pasien yang terbagi atas pasien yang menggunakan neuroprotektan dan yang tidak menggunakan neuroprotektan. Data terbagi menjadi data inklusi dan eksklusi sebanyak 53 pasien dan 44 pasien.



Gambar 5.1 Skema Hasil Penelitian.

5.1.1. Data Demografi

Data demografi meliputi jenis kelamin, usia dan status pada RMK pasien di RSUD Sidoarjo dengan periode Juli-September 2014

a. Jenis kelamin

Pada **tabel 5.1** merupakan tabel yang menunjukkan jumlah dan persentase pasien stroke iskemik berdasarkan jenis kelamin antara perempuan dan laki-laki pada periode Juli – September 2014 di instalasi rawat inap RSUD Kabupaten Sidoarjo.

Tabel 5.1 Jumlah Pasien berdasarkan Jenis Kelamin

Jenis kelamin	Jumlah Pasien	Persentase (%)
Perempuan	20	37,74
Laki-laki	33	62,26
Total	53	100

* angka persentase dengan pembulatan

b. Usia

Pada **tabel 5.2** merupakan tabel yang menunjukkan jumlah dan persentase pasien stroke iskemik berdasarkan usia dan jenis kelamin dengan 7 interval pada periode Juli – September 2014 di instalasi rawat inap RSUD Kabupaten Sidoarjo.

Tabel 5.2 Persentase Pasien berdasarkan Umur dan Jenis Kelamin

Klasifikasi Umur	Jenis kelamin				Total Persentase (%)
	Jumlah penderita		Persentase (%)		
	Laki-laki	Perempuan	Laki-laki	Perempuan	
15-24 tahun	-	-	0	0	0
25-34 tahun	-	-	0	0	0
35-44 tahun	1	1	2	2	4
45-54 tahun	14	13	26	24	50
55-64 tahun	11	4	21	7	28
65-74 tahun	6	2	12	4	16
75-84 tahun	1	-	2	0	2
Jumlah	33	20	63	37	100
Total Sampel	53		Jumlah Persentase		100

* angka persentase dengan pembulatan

c. Status Pasien

Pada tabel 5.3 merupakan tabel yang menunjukkan persentase status pasien stroke iskemik dengan terapi neuroprotektan yang di rawat di instlasi rawat inap RSUD Kabupaten Sidoarjo periode Juli – September 2014. Dari data pasien yang MRS diperoleh data yang terbagi Umum dan JKN.

Tabel 5.3 Persentase Pasien Berdasarkan Status Pasien

Status Pasien	Jumlah Pasien	Persentase (%)
Umum	9	17
JKN	44	83
Total	53	100

* angka persentase dengan pembulatan

5.1.2 *Diagnosis Penyerta pada Pasien Stroke Iskemik*

Pada **tabel 5.4** merupakan tabel yang menunjukkan persentase diagnosis penyertapatient stroke iskemik pada saat MRS di instlasi rawat inap RSUD Kabupaten Sidoarjo periode Juli – Septmber 2014. Dioagnosis ini dikelompokkan dalam penyakit; hipertensi, dislipidemia, Diabetes Melitus, Epilepsi, Asma, NPH dan Hipokalemia

Tabel 5.4 Diagnosis Penyerta pada Pasien Stroke

Jenis Penyakit	Jumlah Pasien	Persentase (%)
Hipertensi	14	26,41
DabetesMellitus	7	13,21
Dislipidemia	2	3,77
Hipokalemi	4	7,55
Sepsis	1	1,89
Gastritis	1	1,89
Asamurat	2	3,77
Anemia	2	3,77
Parkinson	1	1,89
CKD	1	1,89
Asma	1	1,89

* satu pasien dapat memiliki lebih dari satu dosis penyerta

* angka persentase dengan pembulatan

5.1.3 Data Penggunaan Neuroprotektan

Data penelitian untuk penggunaan neuroprotektan pada pasien stroke iskemik di instlasi rawat inap RSUD Kabupaten Sidoarjo periode Juli-September 2014 terbagi atas jumlah dan persentase penggunaan neuroprotektan dan profil penggunaan yang meliputi frekuensi, dosis dan rute pemberian.

a. Penggunaan Neuroprotektan pada pasien stroke iskemik

Pada tabel 5.5 merupakan tabel penggunaan neuroprotektan di instansi rawat inap RSUD Kabupaten Sidoarjo pada periode Juli-September 2014. Data penelitian menunjukkan jenis neuroprotektan yang sering digunakan adalah sitikolin dan pirasetam dan kombinasi keduanya.

Tabel 5.5 Terapi Penggunaan Neuroprotektan Profil Penggunaan Terapi Neuroprotektan

Terapi	Jumlah Pasien	Persentase (%)
Sitikolin	43	81
Pirasetam	7	13
Sitikolin+ Pirasetam	1	2
Pergantian Obat Sitikolin → Pirasetam	1	2
Pergantian Obat Pirasetam → Sitikolin	1	2
Total	53	100

* angka persentase dengan pembulatan

b. Profil Penggunaan Sitikolin dan Pirasetam

Profil penggunaan sitikolin dan pirasetam meliputi dosis, rute pemberian, frekuensi pemberian, waktu pemakaian, dan persentase jumlah pasien.

Tabel 5.6 Profil Penggunaan Sitikolin dan Pirasetam

Sitikolin Dosis/Rute (hari ke-1)	Dosis/Rute (hari ke-2)	Dosis/Rute (hari ke-3)	Pirasetam Dosis/ Rute (hari ke-1)	Dosis/ Rute (hari ke-2)	Jumlah pasien	%
3x500(i.v)					28	53
3x250(i.v)	3x250(i.v)				1	2
	3x500(i.v)				6	11
3x500(i.v)			4x3000(i.v)		1	2
	3x500(i.v)		2x1000 (i.v)		1	2
2x100(i.v)					4	6
3x500(i.v)	2x100(i.v)				1	2
			3x3000(i.v)	4x3000(i.v)	1	2
3x500(i.v)	3x250(i.v)				1	2
			2x1000(i.v)		1	2
2x1000(i.v)					2	4
3x500(i.v)					2	4
3x500(i.v)	3x100(i.v)		2x1000(i.v)	2x1000(i.v)	1	2
		3x500(i.v)			1	2
3x250(i.v)	3x500(i.v)				1	2
					53	100

* angka persentase dengan pembulatan

5.1.4 Lama Perawatan

Pada **Tabel 5.7** merupakan tabel yang menunjukkan persentase lama masuk rumah sakit di instalasi rawat inap RSUD Sidoarjo dengan periode Juni-September 2014, dengan kategori 6 interval

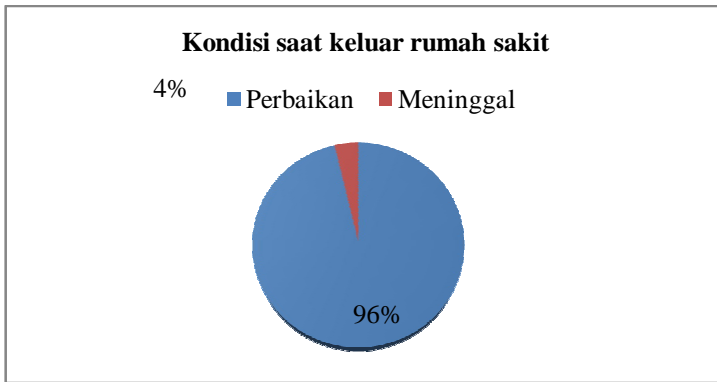
Tabel 5.7 Persentase Lama Perawatan Pasien

Lama MRS	JumlahPasien	Persentase
1-6 hari	19	36
7-12 hari	30	57
13-18 hari	3	7
19-24 hari	-	0
25-30 hari	-	0
>30 hari	-	0
Total	53	100

* angka persentase dengan pembulatan

5.1.5 Kondisi saat keluar Rumah sakit

Pada gambar 5.2 menunjukkan bahwa kondisi pasien stroke iskemik saat keluar rumah sakit di instalansi rawat inap RSUD Sidoarjo dengan periode Juli-September 2014. Adapun data pasien yang dinyatakan meninggal pada dalam perawatan.



Gambar 5.2 Kondisi saat keluar Rumah sakit.

5.2. Pembahasan

Pada penelitian studi penggunaan neuroprotektan pada pengobatan pasien stroke iskemik telah dilakukan di instalasi rawat inap RSUD Kabupaten Sidoarjo dengan menggunakan metode retrospektif dari data rekam medik kesehatan (RMK) pada periode bulan Juni-September 2014 didapatkan data 97 populasi dan 53 data RMK yang memenuhi kriteria data inklusi (Gambar 5.1).

Berdasarkan data RMK pasien didapatkan data demografi meliputi jenis kelamin, usia dan status pasien. Pasien stroke iskemik dengan jenis kelamin laki-laki lebih besar dibandingkan perempuan yaitu 37,74% dan 62,26%. (Tabel 5.2). Jenis kelamin merupakan faktor risiko yang tidak dapat diubah dan lebih sering terjadi pada laki-laki (Goldstein *et al*, 2011). Selain itu, dalam *guidelines* yang dilansir oleh AHA pada tahun 2011,

mengatakan bahwa stroke lebih umum terjadi pada laki-laki dibandingkan wanita, karena hormon estrogen pada wanita memiliki efek positif terhadap sirkulasi serebral sehingga melindungi terjadinya stroke iskemik terutama pada tipe kardioemboli (Goldstein *et al*, 2011; Appelros *et al*, 2009). Akan tetapi faktor risiko dengan jenis kelamin perempuan akan meningkat pada masa transisi menopause. Pada masa transisi tersebut terjadi penurunan konsentrasi estrogen sebanyak 60%. Penurunan kadar estrogen menyebabkan penurunan katabolisme LDL dan ambilan HDL hepatic sehingga menyebabkan risiko terjadinya aterosklerosis (Lisabeth Bushel, 2012).

Berdasarkan usia pasien MRS dengan diagnosis stroke iskemik terbanyak pada instalasi rawat inap RSUD Kabupaten Sidoarjo menunjukkan 45-54 tahun sebanyak 50% yang di dominasi oleh laki-laki (Tabel 5.2). Berdasarkan *Framingham Heart Study* pada 3 periode (1950-1977, 1978-1989, dan 1990-2004) menunjukkan bahwa risiko stroke pada usia 65 tahun mengalami penurunan yang signifikan dari 19,5% menjadi 14,5% pada laki-laki dan 18,0% menjadi 16,1% pada perempuan serta terjadinya peningkatan seiring dengan bertambahnya usia yaitu 5,9% saat 80-84 tahun pada laki-laki dan 3,0% menjadi 23,9% pada perempuan. Tingkat kejadian stroke iskemik dapat dipengaruhi dengan berbagai macam faktor risiko lainnya seperti hipertensi, atrial fibrilasi, diabetes melitus dan *lifestyle*. Sebuah penelitian di Italia mengamati bahwa hipertensi dan atrium fibrilasi banyak terjadi pada pasien dengan umur lebih dari 80 tahun sedangkan diabetes melitus, hiperlipidemia, merokok, dan obesitas sering terjadi pada pasien dengan usia di bawah 80 tahun (Lyod-Jones *et al*, 2010). Kejadian stroke akan meningkat dengan bertambahnya usia dipengaruhi oleh perubahan alamiah dalam tubuh yang mempengaruhi jantung, pembuluh darah dan hormon. Arteri akan kehilangan keelastisannya atau

kelenturan sehingga pembuluh darah akan berangsur-angsur menyempit dan kaku. Selain itu, pada usia lanjut sensitivitas pengaturan tekanan darah yaitu reflex baroreseptor mulai berkurang hal ini mengakibatkan resiko hipertensi dan aterosklerosis meningkat (Junaidi, 2011).

Sebagai sarana layanan kesehatan yang bergerak di bidang jasa maka perlu memperhatikan kualitas jasa yang dijadikan indikator pada pasien, baik pasien yang membayar secara langsung, juga pasien pegawai negeri atau penerima pensiun yang menggunakan asuransi kesehatan. Selain itu pasien yang merupakan masyarakat miskin tersebut dituntut untuk dapat menciptakan dan memberi pelayanan secara maksimal (Pujihastuti, 2008). Berdasarkan status pasien stroke iskemik rawat inap lebih dominan dengan status JKN (83%) dan umum (17%) (Tabel 5.3). JKN (Jaminan Kesehatan Nasional) adalah bentuk upaya pemerintah untuk mensejahterakan rakyatnya yang terbagi dalam beberapa kategori, termasuk pasien stroke iskemik di RSUD Sidoarjo. Status pasien mempengaruhi pemulihan terapi dan jenis obat yang diberikan dengan mempertimbangkan farmakoekonomi yang lebih menguntungkan bagi pasien. Disinilah peran farmasis bagi pasien, sehingga pasien dapat menerima terapi yang efektif dan efisien. Selain itu, seorang farmasis dapat memberikan informasi kepada dokter mengenai pemilihan obat yang tepat bagi masing – masing pasien.

Pasien memiliki diagnosis penyerta yang di kelompokkan berdasarkan kategori penyakit (Tabel 5.4). Kategori penyakit hipertensi merupakan penyakit yang menyertai stroke iskemik dengan 14 dari 54 pasien. Pada hipertensi tekanan darah sistemik, pembuluh serebral akan berkontraksi. Derajat konstiksi tergantung peningkatan tekanan darah. Bila tekanan darah 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 berbahaya karena pembuluh darah serebral tidak dapat berdilatasi atau berkonstriksi dengan leluasa untuk mengatasi fluktuasi dari tekanan darah sistemik. Bila terjadi penurunan tekanan darah sistemik maka tekanan perfusi pada dinding kapiler menjadi tinggi. Akibatnya terjadi hyperemia, edema, dan kemungkinan perdarahan otak (Becker, 2008). Pada hipertensi kronis dapat terjadi mikroaneurisma yang menyebabkan terjadinya disfungsi endothelial dari pembuluh darah. Akibat disfungsi endotel akan terjadi vasokonstriksi, proliferasi sel-sel otot polos pembuluh darah, agregasi trombosit, adhesi leukosit, dan peningkatan permeabilitas untuk makromolekuler, seperti: lipoprotein, fibrinogen dan immunoglobulin. Kondisi ini akan mempercepat terjadinya aterosklerosis yang menyebabkan terjadinya stroke iskemik (Budiarto, 2002).

Selain hipertensi, diabetes melitus merupakan diagnosa penyerta stroke iskemik sebanyak 7 dari 54 pasien. Menurut *American Diabetes Association*, individu dengan HbA1c kurang dari 7% tiga kali lebih mungkin terkena stroke dibandingkan individu dengan HbA1c 5%. Diabetes melitus menyebabkan risiko dislipidemia pada 50% individu akibat terjadinya peningkatan LDL (*Low Density Lipid*) dan trigliserida yang meningkatkan aterosklerosis. Diabetes melitus mempercepat terjadinya aterosklerosis baik pada pembuluh darah kecil (mikroangiopati) maupun pembuluh darah besar (makroangiopati). Kadar glukosa darah yang tinggi pada stroke akan memperbesar meluasnya area infark karena terbentuknya asam laktat akibat metabolisme glukosa yang dilakukan secara anaerob yang merusak jaringan otak (Hicks, 2007). Diagnosis penyerta ini akan berkaitan dengan terapi yang akan diberikan pada pasien. Semakin kompleks diagnosa penyertanya maka akan semakin banyak terapi yang akan diberikan, sehingga perlu adanya pengawasan akan terapi yang

diberikan polifarmasi, terutama yang berkaitan dengan efek samping dan interaksi obat.

Secara umum, terapi stroke iskemik bertujuan untuk mengurangi progresifitas kerusakan neurologi dan mengurangi angka kematian serta mencegah terjadinya stroke ulangan (Fagan dan Hess, 2008). Pada pasien stroke iskemik akan terjadi penurunan aliran darah otak regional yang disebut sebagai penumbra. Jika daerah ini tidak segera diobati maka akan terjadi perluasan kematian sel otak (infark serebral) (PERDOSSI, 2004). Kematian sel ini diawali dengan serangkaian peristiwa biokimia yang mengarah pada disintegrasi membran sel. Serangkaian peristiwa tersebut dikenal sebagai kaskade iskemik yaitu terjadinya kegagalan *supply energy* akibat penurunan produksi ATP karena kurangnya asupan oksigen pada aliran darah otak, kemudian akan terjadi kegagalan pompa ion yang menyebabkan terjadinya depolarisasi yaitu perubahan muatan ion di dalam sel dari negatif menjadi positif diikuti dengan terlepasnya neurotransmitter eksitatorik glutamate yang akan meningkatkan influx kalsium. Masuknya kalsium secara berlebihan akan memicu berbagai reaksi di dalam sel karena kalsium berfungsi sebagai *second messenger* yang mengakibatkan transduksi sinyal intraselular, kalsium akan mengaktifkan berbagai enzim antara lain phospholipase dan *nitric oxide synthetase* yang berperan membentuk radikal bebas dan mengakibatkan kerusakan membran sel dan kematian sel. (Lakhan *et al*, 2009)

Terapi utama stroke iskemik yang digunakan berdasarkan diagnosis penyerta ialah antiplatelet, antikoagulan, neuroprotektan, antihipertensi, dan antidislipidemia. Untuk mendapatkan hasil yang optimal maka sebaiknya terapi stroke iskemik dilakukan dengan kombinasi. Kombinasi terapi obat-obat trombolitik dan obat-obat yang bersifat neuroprotektif telah terbukti

efektif dibandingkan dengan terapi tunggal atau monoterapi (Gingsberg, 2008).

Terapi neuroprotektan yang diberikan pada 53 pasien stroke iskemik di instalasi rawat inap RSUD Sidoarjo periode Juli-September 2014 terdiri dari terapi sitikolin dan pirasetam dengan terapi tunggal atau pergantian obat dan kombinasi (Tabel 5.5). Terapi tunggal yaitu penggunaan sitikolin sebanyak 43 pasien (81%), penggunaan pirasetam sebanyak 7 pasien (13%) dan terapi kombinasi antara sitikolin dan pirasetam 1 pasien (2%). Terapi yang dilakukan dengan pergantian terapi sitikolin dengan pirasetam sebanyak 1 pasien (2%) dan pergantian terapi pirasetam dengan sitikolin sebanyak 1 pasien (2%).

Pengamatan pada profil penggunaan sitikolin didapatkan bahwa 53% pasien mendapatkan terapi sitikolin dengan dosis 3x500mg dengan rute pemberian i.v dapat dilihat pada **pasien no 4**. Pasien laki-laki yang berusia 48 tahun terdiagnosis dengan CVA infark. Pasien datang dengan GCS (*Glasgow Coma Scale*) 456 yang menunjukkan tidak adanya gangguan pada kemampuan verbal atau bicara pasien. Nilai GCS menunjukkan tingkat kesadaran pasien yang dilihat dari reaksi membuka mata, verbal (cara bicara), dan motorik. Selain GCS, pada hari pertama dilakukan pemeriksaan TTV (tanda-tanda vital) pasien seperti tekanan darah, nadi *respitory rate*, dan pemeriksaan lab meliputi pemeriksaan darah lengkap. Pemeriksaan nadi pada pasien stroke untuk menilai kemungkinan adanya aterosklerosis pada arteri. Selain itu, denyut nadi yang tidak teratur dikaitkan dengan gangguan irama jantung atau aritmia, yang berpotensi terjadinya stroke iskemik seperti tipe tromboemboli. Tekanan darah perlu diukur untuk mengetahui adanya hipertensi sebagai faktor risiko stroke. Selain itu, terjadinya peningkatan tekanan darah setelah terjadinya stroke yang dikenal sebagai hipertensi reaktif yang merupakan bentuk kompensasi tubuh untuk menjaga

pasokan oksigen, glukosa, nutrisi bagi otak yang tetap berlangsung optimal pasca terjadinya stroke (Junaidi 2011).

Pada pasien ini di berikan terapi neuroprotektan yaitu sitikolin 3x500mg dengan rute pemberian i.v selama 7 hari perawatan. Penggunaan sitikolin dikatakan sesuai dengan anjuran PERDOSSI yaitu penggunaan pada stroke iskemik adalah 250-1000mg/ hari i.v dalam 2-3 dosis terbagi selama 2-14 hari (PERDOSSI, 2004). Selain terapi neuroprotektan, pasien juga mendapatkan terapi utama lainnya yaitu clopidogrel yang digunakan sebagai antiplatelet ditujukan untuk mencegah adanya agregasi trombositik yang menyebabkan infark trombotik, simvastatin digunakan untuk penstabilan plak. Pasien juga diberikan terapi allopurinol sebagai obat yang digunakan untuk mencegah kadar asam urat dalam tubuh. Pasien juga diberikan obat Amdixal dan Aproval atau irbesartan yang diindikasikan sebagai antihipertensi essensial. Terapi penunjang lainnya adalah pemberian ranitidin sebagai terapi asam lambung, lapibal sebagai terapi vitamin B kompleks.

Peran sitikolin sebagai neuroprotektan pada level neuronal adalah memperbaiki membran sel dengan cara menambah sintesis *phosphotidylcholine* yang merupakan komponen utama membran sel terutama di otak. Membran sel berfungsi sebagai tempat penerimaan, pemindahan dan penerusan informasi. Membran sel terdiri atas bagian hidrofilik dan hidrofobik yang tersusun dalam bentuk lipid bilayer. Bagian hidrofilik tersusun oleh fosfat dan gliserol sedangkan hidrofobik tersusun oleh asam lemak. meningkatnya sintesis fosphotidylcholine akan mempengaruhi perbaikan sel. Selain itu, kolin dalam sitikolin merupakan prekursor yaitu neurotransmitter yang berperan sebagai fungsi kognitif. Sitikolin berperan dalam menurunkan aktivitas enzim fosfolipase sehingga mengurangi produksi asam arakhidonat dan meningkatkan sintesis

kardiolipin sebagai komponen mitokondria. Sitikolin dapat meningkatkan produksi glutathione yang merupakan antioksidan endogen otak terhadap radikal bebas. Pada level vaskular, sitikolin berperan meningkatkan aliran darah otak, oksigen, dan menurunkan kadar resistensi vaskular (PERDOSSI, 2004; Menku *et al*, 2010; Doijad *et al*, 2012).

Dosis pada penggunaan sitikolin sebagai neuroprotektan pada pengobatan stroke iskemik telah banyak diteliti. Berdasarkan studi observasional pada 113 pasien yang di terapi sitikolin dengan onset stroke 48 jam menunjukkan sitikolin yang diberikan dengan dosis 2 g secara i.v pada 5 hari pertama dan secara i.m 1 g selama hari ke 6-9 menunjukkan perbaikan pada 5,3 % pasien dinilai dengan skala neurologis Kanada. Efek samping dari terapi ini ialah vertigo, pusing, sakit kepala terlihat pada 7,6% (Mialani, 2013).

Dalam *double-blind placebo-control Trial* dari 267 pasien, sitikolin intravena 1000mg sehari selama 2 minggu dikaitkan dengan peningkatan tingkat kesadaran pasien dengan infark serebral akut (onset dalam waktu 4 hari). Keunggulan sitikolin dengan plasebo terlihat di *Global Improvement Rating* (GIR), yang menilai 6 kategori berdasarkan perubahan kesadaran, tanda-tanda neurologis individu, dan kondisi umum pasien. Perbedaan antara placebo dan sitikolin yang signifikan didapatkan pada hari ke 7-14 dari pengobatan untuk meningkatkan tingkat kesadaran. Tingkat perbaikan dalam tingkat kesadaran yang signifikan secara statistik (51% dengan sitikolin, 33% untuk placebo). Peningkatan terbesar pada GIR dilihat dari hari ke 14 (54% untuk sitikolin dan 29% untuk placebo) (Milani, 2013).

Adapun pasien no 36, pasien diberikan terapi neuroprotektan pada hari kedua menggunakan pirasetam dengan dosis 4x3000mg. Pirasetam digunakan untuk pengobatan degenerasi saraf dan untuk mengobati kecanduan alkohol, pembekuan, koagulasi, gangguan vasospastik

Alzheimer dan pikun demensia, depresi dan stroke iskemia dan gejala dyspraxia dan dysgraphia, dosis biasa dimulai dosis 4,8-9,6 gram dibagi menjadi tiga dosis harian di 8 jam (Pathan *et al*, 2012). Pemberian pirasetam pada kondisi akut atau 7 jam pertama dari onset stroke sebanyak 12 gram perinfus habis dalam 20 menit, dilanjutkan dengan 3 gram bolus intervena sampai hari ke 4 . hari ke-5 sampai minggu ke-4 diberikan 4,8 gram 3 kali sehari per oral. Minggu ke 5-12 diberikan 2,4 gram 2 kali sehari per oral (PERDOSSI, 2004). Dulcolax digunakan sebagai obat pelancar buang air besar.

Pirasetam memiliki profil farmakokinetik yang baik terlihat dari bioavailabilitas hingga 100% yang 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. Penyerapan pirasetam dalam tubuh tidak terganggu dengan adanya makanan dan tidak dimetabolisme oleh hati atau terikat albumin plasma. Pirasetam berperan dalam memperbaiki fluiditas membrane sel yang terdiri dari molekul lipid bilyer diselingi dengan molekul protein (Sweetman, 2009; Wheble *et al*, 2008; Winblad, 2005). Peran yang lain ialah meningkatkan aliran darah ke otak. Berdasarkan study prospektif, *randomized, double-blind* dan *placebo controlled trial* pada 24 pasien yang mengalami afasia setelah stroke iskemik menunjukkan bahwa pirasetam 2x2400mg selama 6 minggu bermanfaat dalam peningkatan efek aktivasi kemampuan bahasa dan memori dengan memfasilitasi pelepasan asetilkolin dengan rangsang asam amino, sehingga mengakibatkan peningkatan aliran darah dan metabolisme energy (Kessler *et al*, 2000)

Dalam sebuah studi *Therapeutic Application of Citicoline and piracetam as Fixed Dose Combination*, dikatakan bahwa kombinasi sitikolin dan pirasetam memiliki keuntungan pada manajemen berbagai

gangguan kognitif. Kombinasi tersebut masuk dalam cairan cerebrospinal otak dengan mudah karena dapat melintasi sawar otak. Sitikolin dan pirasetam merupakan kombinasi yang telah terbukti dari efek farmakologi, biokimia dan kompatibel secara fisik. Kombinasi ini memiliki efek terapi yang ditujukan pada gangguan koagulasi (Doijad *et al*, 2012).

Lama perawatan pasien dipengaruhi oleh onset, gejala, penyakit penyerta yang dimiliki pasien. Semakin panjang antara waktu serangan dengan pemberian terapi akan memperburuk prognosis pasien (Junaidi, 2011). Pada penelitian analisis perbaikan klinis pada pasien stroke di RSUD Haji Surabaya menunjukkan bahwa semakin bertambahnya usia maka laju perbaikan akan semakin lambat. Selain itu, pasien stroke yang memiliki penyakit jantung, diabetes mellitus dan hiperkolesterolemia berpeluang mengalami perbaikan klinis yang sangat lambat dibandingkan dengan pasien yang tidak memiliki faktor risiko tersebut (Sulistiyani dan Purhadi, 2013). Pasien dengan lama perawatan paling singkat (4 hari) pada **pasien no. 6**. Pasien terdiagnosis diabetes dan CVA infark sehingga diberikan terapi obat yaitu injeksi sitikolin yang berfungsi neuroprotektan, injeksi lapibal sebagai vitamin B kompleks, Injeksi ranitidin sebagai mengatasi stress ulser pasien ketika masuk rumah sakit. Penambahan terapi obat pada hari ketiga yaitu clopidogrel dengan dosis 1x75mg dan peningkatan frekuensi pemberian yaitu 2x75mg sebagai antiplatelet. Pasien mengalami perbaikan pada hari ke empat. Adapun pasien yang mengalami perawatan paling lama yaitu **pasien no 2**. Pada pasien ini mengalami kematian dengan lama perawatan 16 hari.

Berdasarkan pengamatan kondisi keluar rumah sakit 54 pasien stroke menunjukkan bahwa 96% pasien pulang dalam kondisi perbaikan dan 4% dalam kondisi meninggal (Gambar 5.2). Pasien dengan kondisi KRS meninggal disebabkan oleh penyakit penyerta dan komplikasi. Berdasarkan data RMK diketahui bahwa pasien dapat memiliki berbagai macam

penyebab kematian antara lain hipokalemia, encelopati mikobolik, CVA infark, hipertensi.

Diagnosis penyerta sebagai salah satu penyebab kematian pada **pasien no 2**. Kematian pasien dapat terjadi karena komplikasi yang didapat di rumah sakit bisa berupa sepsis, infeksi saluran kemih, serta asidosis metabolik. Pasien datang dengan keluhan kaki dan tangan lemas. Pasien memiliki riwayat hipertensi. Hasil pemeriksaan menunjukkan tekanan darah (160/100mmHg), nadi (80x/menit), *Respiratory Rate* (20x/menit). Hasil data pemeriksaan menunjukkan adanya peningkatan HDL (48mg/dl), LDL (224mg/dl), TGL (186mg/ dl). Tekanan darah tidak perlu segera di turunkan kecuali bila sistolik \geq 220 mmHg, diastolik \geq 120 mmHg. Pemberian antihipertensi jika didapatkan tekanan darah yang tinggi dengan pertimbangan bukan hanya terhadap otak tetapi juga terhadap kerusakan organ lainnya misalnya jantung dan ginjal. Tekanan darah yang rendah pada pasien yang memiliki riwayat hipertensi fase akut, hal ini akan menandakan peningkatan volume infark dan merupakan *outcome* yang buruk pada saat serangan pertama, khususnya penurunan tekanan darah sistolik lebih dari 20mmHg (Castillo *et al*, 2004)

Terapi obat yang diberikan pada pasien antara lain, infus sebagai resusitasi cairan, injeksi sitikolin berfungsi sebagai neoroprotekan, injeksi ranitidin untuk mengatasi stress ulser pasien ketika masuk rumah sakit, injeksi lapibal digunakan untuk neuropati perifer.

Adapun terapi yang diberikan ialah dengan manitol sebagai pengobatan tekanan intrakarnial. Peningkatan TIK akan menyebabkan iskemik global karena penekanan pembuluh darah di seluruh otak. Peningkatan intrakranial yang dapat disebabkan adanya edema serebri. Edema otak adalah suatu akumulasi cairan abnormal di dalam cairan otak yang dapat mengakibatkan pembesaran volume dan dapat terjadi 3-5 hari

setelah onset stroke. Pada keadaan seperti ini mampu meningkatkan tekanan intrakranial, sehingga menyebabkan meningkatnya morbiditas dan menurunnya *cerebral blood flow* (CBF), hipoksia dan asidosis (penurunan PH dan peningkatan PCO₂) (Marjono, 2003). Dalam penggunaan manitol perlu perhatian khusus karena dapat menyebabkan ke tidak seimbangan cairan dan elektrolit serta gagal ginjal dan reaksi hipersensitivitas pada dosis terapeutik (Sweetman, 2009).

Pasien diberikan sitikolin dengan dosis 3x500mg meningkatkan aliran darah dan oksigen dalam otak. Perbaikan ini dilakukan dengan cara penggantian obat neuroprotektan dengan dosis yang lebih tinggi. Pemberian terapi pertama saat pasien datang ialah sitikolin dengan dosis 3x500mg. Pada hari kedua pergantian obat pirasetam dengan dosis 4x3000mg. Terapi lain yang akan diberikan adalah antrain yang berfungsi sebagai analgesik karena dalam kondisi pasien seperti ini terjadi peningkatan intrakranial yang mengakibatkan nyeri pada kepala. Penambahan anti platelet clopidogrel, berfungsi sebagai pencegah terjadi agregasi trombosit yang menyebabkan infark trombotik serta sebagai penstabil plak. Terapi selanjutnya diberikan injeksi ceftriaxone yang merupakan antibiotik golongan sefalosporin yang sering digunakan pada infeksi bakteri seperti pneumonia, sepsis, meningitis, infeksi kulit, gonore, atau kencing nanah dan infeksi pada pasien dengan sel darah putih rendah. Pemberian terapi ini menunjukkan pasien mengalami infeksi. Perbaikan pasien dapat dilihat dari nilai GCS. Kondisi pasien tidak mengalami perbaikan dan mengalami penurunan kesadaran yang dapat dilihat adanya penurunan GCS setiap waktunya dari normal jumlah 15 hingga GCS 8 di hari terakhir.

Adapun diagnosa yang dapat menyebabkan kematian pada **pasien no 1**. Pasien datang dengan keluhan mual dan muntah. Pasien memiliki riwayat hipertensi, diabetes melitus dan ginjal. Pasien terdiagnosa awal yaitu

hipokalemia, anoreksia dan CVA infark. Data klinik pada pasien adalah TD 100/60mmHg, RR 20 x/menit, N 88 x/menit, S : 37°. Terapi obat yang akan di berikan adalah Injeksi mecobalamin sebagai vitamin B12, ondansentron sebagai penurunan rasa mual dan vertigo pada pasien. Ranitidin sebagai penurunan resiko *stress ulcer* ranitidin menghambat reseptor histamine 2 (H2) secara selektif dan reversibel. Perangsangan reseptor H2 akan merangsang sekresi asam lambung, sehingga pemberian ranitidin akan sekresi akan asam lambung akan dihambat. Penurunan sekresi asam lambung mengakibatkan perubahan pepsinogen menjadi pepsin juga menurun. Ranitidin 300 mg per hari menyebabkan penurunan 70% sekresi asam lambung (Sjamsudin dkk, 2007), antrain sebagai analgesik pada terapi obat pasien. Kondisi pasien tidak mengalami perbaikan sehingga penyebab kematian pasien adalah hipokalemi, encelopati mikobolik, CVA Infark, hipertensi.

Berdasarkan pengamatan dan pembahasan pada data RMK pada pasien stroke, belum ada perbedaan mengenai penggunaan jenis neuroprotektan tunggal atau kombinasi yang digunakan dilihat dari gejala pasien, lama perawatan, dan penyakit penyerta. Pirasetam merupakan obat neuroprotektan yang berperan dalam memperbaiki saraf dan pembuluh darah yang mungkin berhubungan dengan pemulihan fluiditas membran (Winblad, 2005). Sitikolin terbukti menjadi obat neuroprotektan yang mempunyai efek menguntungkan pada stroke iskemik dengan profil keamanan yang baik (Milani,2003).

BAB 6

SIMPULAN

6.1. Simpulan

1. Studi penggunaan neuroprotektan pada pengobatan pasien stroke iskemik di instalasi rawat inap RSUD Sidoarjo adalah :
 - a. Penggunaan neuroprotektan tunggal terdiri atas sitikolin 43 pasien dan pirasetam 7 pasien, kombinasi yaitu sitikolin dan pirasetam sebanyak 1 pasien dan pergantian obat sebanyak 2 pasien
 - b. Penggunaan neuroprotektan yang paling banyak sitikolin melalui rute (i.v) dengan dosis 3x500mg (53%)

6.2 Saran

1. Perlu adanya peningkatan peran farmasis dalam asuhan kefarmasian sebagai tim pelayanan kesehatan untuk kualitas hidup pasien, mengingat kompleksnya terapi obat
2. Perlu adanya penelitian dengan metode prospektif agar dapat mengamati kondisi pasien dan permasalahan terkait dengan terapi obat secara langsung.
3. Perlu adanya kelengkapan data RMK di RSUD Kabupaten Sidoarjo sebagai monitoring terapi obat pasien

DAFTAR PUSTAKA

- Acton, ashton. 2012, *Issues in Biochemistry and Geochemistry: Scholarly editon*. Atlanta, Georgia
- Adibhatla RM, and Hatcher JF, Dempsey RJ. 2002, *Citicoline : neuroprotective mechanisms in cerebral ischemi*, J Neuro chem. 80 : 12-23
- Anonim.2008, *Citicoline monograph*, Alternative medicine, Review 13:50-7
- Ant.2014, *Ethical Digest : Mikrokapiler Digital untuk Prediksi Stroke Iskemik Akut*, Semi jurnal Farmasi dan Kedokteran, No 127. thn 11. P10
- Ahmed I, Sana S, Ayesha KK. 2006, *Pathophysiology of Cerebral Venous Thrombosis*, J Pak Med Assoc, 56: 506-508
- Alhusni and Elvia. 2013, *Perbandingan efektivitas pirasetam dan sitikolin pada pasien stroke iskemik di bangsal rawat inap RSUD UNDATA PALU*, Tesis, Yogyakarta : Universitas Gajah Mada
- Amantea, Diana., Giuseppe Miceli. 2014, *Rational Dasis for Clinical Translation in Stroke Therapy*, Taylor and FrancisGroup : LLC
- Aminoff, Michael.J, Greenberg Devid.A Simon, RogerP. 2010, *Clinical Neurology*, Sixth Edition USA : Mc Graw Hill.pp 285-319
- Arif Mansjoer, dkk. 2000, *Kapita Selektta Kedokteran*, Edisi 3, Medica Aesculpalus, FKUI, Jakarta
- Boozier,F.,Anggraeni,R,. Susilo, H,. Sjahrir,M.I.Islam ,M.I.. 2004, *Gangguan Pembuluh Darah Otak*. Dalam : Panitia Medik Farmasi dan Terapi, Pedoman Diagnosis dan Terapi Lab / UPF Ilmi Penyakit Saraf. Surabaya: RSU Dr Soetomo. P 20-74

Biller, Jose. E. Steve Roach, Kerstin Bettermann. 2010, Toole's Cerebrovascular Disorders six edition, United States of America

Binder, S; Doddabela, P .1976, "*The efficacy of Piracetam on the mental functional capacity of chronic alcoholics (author's transl)*", *Medizinische Klinik* 71 (17): 711–6.

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

Bustan, MN. 2007, *Epidemiologi: Penyakit tidak menular*, Jakarta: Rineka Cipta, hal 79-99

Bruce F, Barbara CF. 2008, *Mechanisms of Thrombus Formation*, New England Journal Medical, 359 : 938-49

Brashers, Valentina L. 2007, *Aplikasi Klinis Patofisiologi Pemeriksaan dan Menejemen*, Edisi : 2, Jakarta : EGC p273-283

Caplan LR. 2000, *Stroke a Clinical Approach*, 3rd ed. Boston: Butterworth - Heinemann.

Caplan, Louis R, Adrian J Goldszmidt MD. 2010, *Stroke essentials* second edition. United Kingdom : 136-137

Castillo, Leira, R., Garcia, M.M., et al., 2004. *Blood pressure decrease during the acute phase of ischemic stroke is associated with brain injury and poor stroke outcome*. *Stroke* 35: 520–526.

Cherubini A, Ruggiero C, Morand C, Lattanzio F, Dell' Aquila G, Zuliani G, Di Iorio A, Andres-Lacueva C. 2008, *dietary antioxidants as potential pharmacological agents for ischemic stroke*, *Curr Med Chem.*;15:1236-48.

Chobanian, A.V., Bakris, G.L., Black, H.R., Cushman, W.C., Green, L.A., Izzo, J.L., et al. 2004, *The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report*, *JAMA*, 289:2560 –2572.

- Dewanto, George. 2009, *Panduan Praktis Diagnose Dan Tatalaksana Penyakit Saraf*. hal 24
- Dávalos A, Castillo J, Alvarez-Sabín J, Secades JJ, Mercadal J, López S, Cobo E, Warach S, Sherman D, Clark WM, Lozano R . 2002, [Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials, Stroke. Dec; 33\(12\):2850-2857](#)
- Elgendy,Marwa O.,Tayel, Sadia A., Abdelrahim, Mohamed E., Ali, Ahmed MA., El Maraghy, Mohamed A., Meabed Mohamed H., 2012, *Role of Piracetam in Treatment of cerebral Palsy Disease*, Journal of Behavioral health, Vol (1) pp53-58
- Evans JG, Feurlein W, Glatt MM, *et al.* 1986, *chlomethiazole 25 years: recent developments and historical perspectives*, Acta Psychiatr Scand Suppl 773(suppl 327):198
- Fagan, S.C. dan Hess, D.C. 2008, Cardiovascular Disorders: Stroke, Dipiro,J.T., Talbert, R.L., Yee, G.C., Matzke, G.R., Wells, B.G., Posey, L.M, *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach*, 7th Edition (p. 373-384). USA: McGraw Hill Companies
- Furie, K.L., Kasner, S.E., Adams, R.J., Albers, G.W., Bush, R.L., Fagan, S.C., *et al.* 2011, *Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients with Stroke or Transient Ischemic Attack: A Guideline for Health Care Professionals from the American Stroke Association*, Stroke, 42 : 227-276.
- Ginsberg, Myron D.2008, *Neuroprotection for ischemic stroke: Past, present, and Future*, NIH Journal.Vol 55(3), pp 363-389
- Goodman and Gillman. 2007, *Dasar Farmakologi dan Terapi* edisi 10 : Volume 2, Jakarta : EGC
- Goldstein LB, Amarenco P, Zivin J, Messig M, Altafullah I, Callahan A, Hennerici M, MacLeod MJ, Sillesen H, Zweifler R, Michael K, Welch A. 2009, Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels nvestigators: *Statin Treatment and Stroke Outcome in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Trial. Stroke*, **40**:3526-353.

- Gofir, Abdul. 2009, *Manajemen Stroke Evidence Based Medicine*, Yogyakarta: Pustaka Cendekia Press.
- Gofir A. 2007, *Pengantar Manajemen Strok Komprehensif dalam Manajemen Strok Komprehensif*, Pustaka Cendekia Press, Yogyakarta, Hal 1-3
- Green AR. 1998, Clomethiazole (Zendra) in acute ischemic stroke: *basic Pharmacology and biochemistry and clinical efficacy*. *Pharmacol Ther* **80**:123-147
- Hartwig, Mary S. 2006, Penyakit serebrovaskular dalam Patofisiologi: *Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit*, Wilson,LM, Prince,SA. Edisi 6 Jakarta EGC hal 1105-17
- Hermeiwaty,eka,. 2014, Ethical Digest : *Stroke pada Wanita*, Semi jurnal Farmasi dan Kedokteran. No 126.thn 11. P42-43.
- Hicks, Jennifers., 2007. *The Connection between Diabetes and Stroke*-
<http://diabetes.about.com/od/preventingcomplication/a/stroke.htm>.diakses tanggal 26 april 2015
- Hinkle, JL. Guanci, MM. 2007, *Acute Ischemic Stroke Review*, *J Neurosci Nurs.*; 39 (5): 285-293, 310
- Hills, N.K. end Johnston, S.C. 2008, *Trends in Usage of Alternative Antiplatelet Therapy After Stroke and Transient Ischemic Attack*, *Stroke*, 39:1228-1232
- Ikawati, Zullies. 2011, *Farmakoterapi Penyakit Sistem Saraf Pusat*, Yogyakarta: Bursa Ilmu Gejala Stroke
- Iman, Soeharto. 2004, *Serangan Jantung Dan Stroke, Hubungannya Dengan Lemak Dan Kolesterol*, Edisi Kedua, PT Gramedia Pustaka, Jakarta.
- Jan, S. 2005, *Trombosis of Cerebral Vein and Sinuses*, *N Engl J Med*. 352:1791-8
- Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, Khatri P, McMullan PW Jr, Qureshi AI, Rosenfield K, Scott PA,

Summers DR, Wang DZ, Wintermark M, Yonas H, 2013 *American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Peripheral Vascular Disease, Council on Clinical Cardiology, Stroke*, Mar; 44(3):870-947.

Jerry.2011, *Drug Related Problems pada pasien Rawat Inap Stroke Iskemik di Ruang Perawatan Neurologi RSSN Bukittinggi*, Padang: Skripsi Fakultas Farmasi Pasca Unand

Junaidi, Iskandar. 2004, *Panduan Praktis pencegahan Dan Pengobatan Strokem* Jakarta : PT Bhuana Ilmu Popiler

Katzung, B, G., 2003, *Basic and Pharmacology*, 10th Edition, United states of Amerika: The McGraw-Hill Companis inc, Elctronic version.

Kessler,J., Thiel, A., Karbe, H.,and Heiss,WD,. 2000, *Piracetam Improve s Blood Flow and Facilities Rehabilitation of Post stroke Aphasic Patients*, Stroke.Vol 31 pp 2112-2116

[Kocher](#), AnnMarie, [Joseph Loscalzo](#). 2011. *Nitrite and Nitrate in Human Health and Disease*. NewYork, Dordrecht Heidelberg London

Kasper, D., et al. 2012, *Harrison's principles of internal medicine. USA* : Mc Graw Hill

Lutsep, Helmi.L 2011, *Neuroprotective Agents in stroke Overview of Neuroprotective Agents*, Medscape reference. <http://emedicine.medscape.com/> 28 Oktober 2014

Lakhan S.E, Kirchgessner A, Hofer M. 2009, *Inflammatory Mechanisms in ischemic Stroke: Therapeutic approaches*, Journal of Translational Medicine; 7:97

Lisabeth, Lynda., Bushel, Cheryl. 2012. Stroke Risk in Women: The Role of Menopause anf Hormone Therapy. *Lancet*. Vol 11: 82-91

Lyod-Jones, D., Adam Rj Brown TM Camethon, M Dai, Shifan., Simone, G., Ferguson, T bruce., Ford, E., Furie, K Gillespie, C., Go, A., Greenlund, Kurt., Haase N., Hailpem , S., Michael Ho, P.,Howard, V., Kissela B., Kittner, S., Lackland, D., Lisabeth, L., et,al, 2010, Heart

Disease and stroke Statistics-2010, Update : A report Form te American Heart Association, Am Heart Jour .Vol 121: e46-e215

Mardjono, M., dan Sidharta, P.,2008, *Mekanisme Trauma Susunan Saraf Pusat*, Dalam : Mardjono, M., dan Sidharta, P, *Neurologi Klinis Dasar*, Jakarta : Dian Rakyat. 250 - 260

McEvoy,G.K. 2008, *AHFS Drug Information Book I*, United States of America: American Society of Health System Pharmacists, Inc pp 482-524

Meng W, Tobin J.R, Busija D.W. 1995, *Glutamate induced cerebral vasodilatation in mediated by nitric oxide through NMDA receptors*, American Heart Association Journal, Stroke

Menku, ahmet., Ogden, Mustafa, Saraymen, Recep,. 2010, The Protective effect of propofol and citicoline combination in experimental head injury in rats. Turkish Neurosurgery. Vol 20, No :1

Milani, Massimo,2013.Citicoline as Codjuvant Treatment of Cognitive Impairment in Chronic Degenerative Central Nervous System Disease and in Ischemic Stroke: A Review Of Available Data. *Journal of Medicine And Medical Science Research*.vol 2

Misbach J. 2007, *Pandangan Umum mengenai Stroke dalamUnit Stroke*, Manajemen Stroke Secara Komprehensif, FKUI, Jakarta, Hal 1-9

Misbach,J. Kiemas. 1999, Stroke : *aspek diagnostic, patofisiologi, manajemen*, Jakarta: FKUI :2-3; 40-1;47-52;167-71

Muttaqin, Arif. 2008, *Buku Ajar Asuhan Keperawatan Klien dengan Gangguan system Persarafan*, Jakarta, Penerbit : Salemba Medika

Nastiti, Dian. 2011, *Gambaran Faktor Risiko Kejadian Stroke pada pasien Stroke Rawat Inap di Rumah Sakit Krakatau Medika Tahun 2011*. Skripsi, Universitas Indonesia.

Ngoerah, IGNG. 1991, *Dasar-Dasar Ilmu Penyakit Saraf*, Airlanga University Pres. Surabaya, Hlm: 238-258

- Nuartha, AABN. Samatra, DPGP. Kondra, W. *Penyakit Serebrovaskular. Dalam: Pedoman Diagnosis dan Terapi Penyakit Saraf*, Lab/UPF Ilmu Penyakit Saraf FK UNUD/RSUP Denpasar Bali. 192. Hlm: 31-43
- Omar, R., Henley, S. M., Bartlett, J. W., Hailstone, J. C., Gordon, E., Sauter, D. A., et al. 2011, *The structural neuroanatomy of music emotion recognition: evidence from frontotemporal lobar degeneration*, *Neuroimage* 56, 1814–1821
- Packer. Lester.Tuan Lao.2006, *Oxidative stress and Age-related Neurodegradation*, Taylor and Francis Group : LLC
- Paoletti P, Bellone C, Zhou Q. 2011 *NMDA Receptor subunit diversity : Impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease*, *Nat Rev Neurosci*14: 383-400
- Pathan. R. C. Doijad, A. B., N. B. Pawar, S. S. Baraskar, V. D. Maske and S. L .Gaikwa.2012, *Asian Journal of Biomedicinal and Pharmaceutical Sciences: Therapeutic applications of citicoline and Piracetam as fixed dose combination*. Department of Quality Assurance, Shree Santkrupa College of Pharmacy, Ghogaon, Karad (MS) India
- PERDOSSI.2004, *Stroke Guideline*. Jakarta: Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia. Hal: 30-33
- PERDOSSI .2011, *Stroke Guideline*. Pokdi Stroke, Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia.Hal: 1-2
- Permatasari, Dwita. 2011, *Kejadian Hiperkolesterolemia Disertai Hipertensi dan Diabetes Mellitus pada Penderita Stroke Trombotik Akut*. *Bulletin Penelitian RSUD Dr Soetomo*, 13(3), 112-120.
- Pinzon, Rizaldy; Laksmi Asanti. 2010, *AwasStroke!*. Yogyakarta: ANDI.
- Prince, sylvia A. Lorraine M Wilson. 2005, *Patofisiologi Konsep Klinik Proses-Proses Penyakit*, Jakarta : EGC
- Ropper AH, Brown RH. 2005, *cerebrovascular diseases*, *In : Adam and Victor's Principles of Neurology*, Eight edition. New York: McGraw Hill.2005

- Rohkamm, Reinhard. 2004, *Color Atlas of Neurology*, New York : Thieme Stuttgart, P 167-181
- Rumantir CU. 2007, *Gangguan peredaran darah otak. pekan baru:SMF Saraf RSUD Arifin Achmad/FK : UNRI*
- Sacco, R.L., Adams, R., Albers, G., Alberts, M.J., Benavente, O., Furie, K., et al. 2006, *Guidelines for Prevention of Stroke in Patients with Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association/ American Stroke Association Council on Stroke*, Stroke,37:577-617.
- Sena E, Wheble P, Sandercock P, Maxleod M., 2007, *Systematic Review and Meta-analysis of the Efficacy of Tirilazad in Experimental Stroke*, Stroke. Vol 38.,pp 388-394
- Sherki, Y.G., Rosenbaum, Z., Melamed, E., Offen, D. 2002, *Antioxidant Therapy in Acute Central Nervous System Injury: Current State*, Pharmacol Rev. 54:271-284.
- Suroto. 2002, *Neuron Ischemia Cascade Stroke* dalam majalah kedokteran Indonesia : vol 52 no5 hal : 183-186
- Soeharto, Iman. 2004, *Serangan Jantung dan Stroke Hubungannya Dengan Lemak dan Kolesterol*, Jakarta : PT Gramedia Pustaka Utama
- Stol, G. Kleinschnitz, C. Nieswandt, B. 2008, *Molecular Mechanisms of Thrombus Formation in ischemic Stroke: Novel Insights and Targets for Treatment*, The American Society of Hematology, Blood; 12(9): 355-3562
- Sulistiyani, Dian O dan Puhadi,. 2013. Analisis terhadap Faktor-Faktor yang mempengaruhi laju perbaikan Kondisi Klinis Pasien Penderita Stroke dengan Regresi Cox Weibull. *Jurnal Sains dan Seni POMITS*. Vol 2
- Sweetman, S., 2009. *Martindale 36 : The complete drug reference*. Britain : Pharmaceutical Press, electronic version

- Thiruma V, Arumugam Biswas, M. Sen, S. Simmons, J. 2009, *Etiology and Risk Factors of Ischemic Stroke in Indian-American Patients from a Hospital-based Registry in New Jersey, USA*. *Neurology Asia*. 81-86
- Tripathi KD. 2013, *Essential of Medical Pharmacology*, 7th ed: Jaypee brother medical publishers (P) Ltd.491
- Truelsen, T. Beg, S. Mathers, C. 2000, *The Global Burden of Cerebrovascular Disease*, Burden of Diseases. World Health Organization
- Trent MW, John T, Sung CT, Christopher GS, Sthepen MT. 2011, *Pathophysiology, treatment, animal and celular models of human ischemic stroke*. *Molecular Neurodegeneration*, 6:11
- Warlow, Dennis, van Gijn,Hankey.1996, *Stroke: Apractical guide to management*, Oxford : Blackwell Science: 1-286
- Wahyu, Genis Ginanjar. 2009, *Stroke Hanya Menyerang Orang Tua*, PT Bentang Pustaka
- Wheble, Philippa,. Sena, Emily S,. Macleod, Malcolm R,. 2008, *A systematic Review and Meta-Analysis of the efficacy of Piracetam and Piracetm-Like compounds in Experimental Stroke*, *Cerebrovase Dis*. Vol 25. Pp 5-11
- Winblad, Bengt. 2005. Piracetam: Ariview of Pharmacological Properties and Clinical Uses. *CNS Drug Review* vol 11
- Yogiantoro, M. 2004, *Hipertensi Esensial, Dalam: Ilmu Penyakit Dalam*, Volume 1, Edisi 2. Jakarta : Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Indonesia, 2006 *National Institutes of Health,. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, U. S, Department of Health and Human Services, P:35–31*
- Zhou Q, Sheng M. 2013, *NMDA receptors in nervous system disease, Neuropharmacology*; 74: 69-75