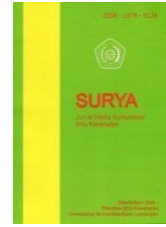




JURNAL SURYA

Jurnal Media Komunikasi Ilmu Kesehatan

Fakultas Ilmu Kesehatan
Universitas Muhammadiyah Lamongan
Halaman link: <http://jurnal.umla.ac.id>



Gambaran Terapi Neuroprotektan Pada Pasien Stroke Iskemik (*The Description Neurotherapy in ischemic stroke patients*)

Anisa Zulfa Fatihah

Prodi DIII Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Lamongan, Indonesia

ARTIKEL INFO

Proses Artikel

Diterima : 5 Juli 2023

Direvisi : 10 Agustus 2023

Dipublikasikan: 12 Agustus 2023

Koresponden penulis

Anisa Zulfa Fatihah

fatihah.first@gmail.com

Prodi DIII Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Lamongan, Indonesia

Cara mensitasi

Fatihah, A. Z. (2023). Studi The Description Neurotherapy in ischemic stroke patients. *J. Media Komunikasi Ilmu Kesehatan*, 15(2), 64–71. <https://doi.org/https://doi.org/10.38040/js.v15i2.863>

ABSTRAK

Pendahuluan: Neuroprotektan merupakan salah satu terapi yang digunakan sebagai pencegahan berkembangnya infark pada pasien stroke iskemik akut. Salah satu upaya pendekatan dengan terapi neuroprotektif adalah memulai sejak awal pemberian agen neuroprotektif pada pasien yang mengalami stroke iskemik akut. Penelitian ini bertujuan untuk menggambarkan pola penggunaan obat neuroprotektan pada pasien stroke iskemik di RSUD Dr. Soegiri Lamongan.

Metode: Penelitian ini menggunakan metode observasional deskriptif dengan rancangan penelitian cross sectional. Pengumpulan data dilakukan secara retrospektif melalui penelusuran data menggunakan data sekunder yaitu rekam medis pasien dan data instalasi farmasi pada periode Juni-Desember 2019.

Hasil: Hasil penelitian menunjukkan mayoritas pasien stroke iskemik berjenis kelamin perempuan (51,5%), mayoritas berusia 50-59 tahun (48,5%), memiliki komorbid hipertensi (79,4%) dan komorbid DM dan hipertensi (20,6%). Penggunaan obat neuroprotektor citicoline diresepkan pada sejumlah 32 pasien (33%) dan piracetam sejumlah 19 pasien stroke iskemik (19,6%).

Kesimpulan: Penggunaan obat neuroprotektor pada pasien stroke iskemik di RSUD Dr. Soegiri terbanyak adalah kombinasi citicoline dan piracetam (44,3% %).

Kata Kunci: citicoline; neuroprotektan; piracetam; stroke iskemik

ABSTRACT

Introduction: Neuroprotectants are a therapy used to prevent the development of infarction in acute ischemic stroke patients. One approach to neuroprotective therapy is to start early administering neuroprotective agents to patients experiencing acute ischemic stroke. This study aims to describe the pattern of use of neuroprotectant drugs in ischemic stroke patients at RSUD Dr. Soegiri Lamongan.

Methods: This research method is a descriptive observational

method with a cross-sectional study design. Data collection was carried out retrospectively by searching patient medical records and pharmaceutical installation data for the period June-December 2019.

Results: The majority of ischemic stroke patients were female (51.5%), the majority were aged 50-59 years (48.5%), had comorbid hypertension (79.4%) and comorbid DM and hypertension (20.6 %). The neuroprotective drug citicoline was prescribed in 32 patients (33%) and piracetam in 19 ischemic stroke patients (19.6%).

Conclusion: The highest use of neuroprotective drugs in ischemic stroke patients at RSUD Dr. Soegiri is a combination of citicoline and piracetam (44.3% %).

Keywords: citicoline; neuroprotectant; piracetam; ischemic stroke

PENDAHULUAN

Stroke adalah suatu penyakit gangguan serebrovaskular yang terjadi tiba-tiba dan menyebabkan kerusakan pada syaraf. Kerusakan syaraf tersebut dapat disebabkan oleh penyumbatan total atau sebagian pada beberapa pembuluh darah otak sehingga menghambat aliran darah menuju ke otak (Ikawati and Anurogo, 2018). Stroke merupakan salah satu penyakit yang paling mematikan, seringkali menyebabkan kematian. Secara global, stroke tetap menjadi penyakit penyebab kematian nomor dua di dunia dan penyebab kecacatan dan kematian nomor tiga pada tahun 2019 (Feigin, 2021). Data oleh World Health Organization (WHO) juga menunjukkan insiden stroke akan meningkat 30% pada tahun 2025. Di Amerika Serikat, sejumlah 795.000 individu mengalami stroke dimana 85% individu pasien mengalami stroke iskemik dan 15% merupakan stroke berulang (Kleindorfer et al., 2021). Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2018, kejadian stroke di Indonesia menjadi penyebab kematian utama. Prevalensi stroke di Indonesia meningkat dari 7 per 1000 penduduk pada tahun 2013 menjadi 10,9 per 1000 penduduk pada tahun 2018. Prevalensi stroke di Provinsi Jawa Timur berdasarkan diagnosis dokter pada tahun 2018 mencapai 12,4% melampaui rata-rata prevalensi stroke di

Indonesia yaitu 10,9%. Pembiayaan negara pada kejadian stroke menjadi pembiayaan terbesar ketiga setelah penyakit jantung dan koroner yaitu 3,23 triliun rupiah pada tahun 2022 (KEMENKES RI, 2018).

Pada beberapa tahun terakhir, stroke telah digolongkan sebagai darurat medis dan beberapa uji klinis telah dilakukan untuk menemukan terapi yang efektif. Di antara terapi farmakologis, terdapat dua kemungkinan pengobatan untuk stroke iskemik akut yaitu pembukaan kembali pembuluh darah arteri yang tersumbat secara cepat dan menyeluruh, dan perlindungan otak dari cedera iskemik. Terapi farmakologi stroke iskemik akut meliputi pemberian agen trombolitik intravena, pengaturan kadar gula darah yang optimal, pengendalian tekanan darah yang optimal, penurunan tekanan intrakranial, dan pemberian obat-obat neuroprotektif (Kleindorfer et al., 2021).

Antitrombotik, antiplatelet dan trombolitik juga menghasilkan mekanisme perlindungan terhadap saraf (neuroprotektif) pada pembuluh darah otak, dan dianggap sebagai neuroprotektif terhadap saraf ekstrinsik, sedangkan obat neuroprotektan bekerja langsung pada neuron di otak. Adanya iskemia pada otak menyebabkan gangguan pada Blood Brain Barrier (BBB) serta hilangnya integritas mikrovaskular karena memicu serangkaian

proteolitik ekstraseluler dan intraseluler. Pada fase reperfusi, terjadi produksi spesies oksigen reaktif atau ROS (reactive oxygen spesies) yang menyebabkan sel iskemik mengeluarkan sitokin dan kemokin inflamasi yang meningkatkan rekrutmen leukosit perifer. Sel inflamasi yang direkrut akan melepaskan lebih banyak sitokin, oksida nitrat, dan lebih banyak spesies oksigen reaktif. Adanya modulasi farmakologis pada target molekuler pada serangkaian reaksi biokimiawi pada iskemik dapat menghasilkan perlindungan terhadap saraf. Target pada farmakologis tersebut termasuk pelepasan glutamat, aktivasi reseptor glutamat, aktivasi enzim intraseluler, produksi radikal bebas, produksi oksida nitrat, apoptosis, dan inflamasi (Wang, Tang and Yenari, 2007).

Terapi stroke iskemik telah berfokus pada era reperfusi dalam perbaikan klinis stroke iskemik. Salah satu upaya pendekatan dengan terapi neuroprotektif adalah memulai sejak awal pemberian agen neuroprotektif pada pasien yang mengalami stroke iskemik akut. Pendekatan selanjutnya menggunakan terapi neuroprotektif untuk mengurangi konsekuensi cedera reperfusi (Savitz et al., 2017). Studi terbaru pada hewan percobaan yang mengalami stroke menunjukkan bahwa obat neuroprotektan dapat meningkatkan plastisitas dan perbaikan otak endogen, mengurangi kerusakan otak secara akut dan meningkatkan pemulihan fungsional, bahkan ketika obat tersebut diberikan beberapa jam setelah kejadian iskemik (Gutiérrez-Fernández et al., 2012). Salah satu obat yang memberikan efek perlindungan dan perbaikan neurovaskular adalah citicoline. Obat ini merupakan bentuk eksogen dari cytidine 5'-diphosphate choline, yang penting untuk biosintesis membran fosfolipid. Citicoline bekerja pada beberapa tingkat kaskade iskemik dan serangkaian efek perbaikan pada otak (Dávalos et al., 2012).

Terapi neuroprotektif merupakan terapi yang mudah diberikan, mampu mengurangi kerusakan jaringan selama stroke iskemik akut, serta dapat membantu meningkatkan

outcome fungsional dan kualitas hidup pasien. Neuroprotektan merupakan golongan obat yang bersifat neuroprotektif dengan menghambat proses sitotoksik yang dapat merusak sel saraf dan sel glia pada area penumbra di otak. Agen neuroprotektif yang sering digunakan adalah citicoline. Penelitian terkait penggunaan kombinasi citicoline dan piracetam masih terbatas. Hingga saat ini, belum ada penelitian eksperimental dan prospektif yang menunjukkan perbandingan efektivitas antara kombinasi citicoline dan piracetam dibandingkan dengan penggunaan citicoline tunggal atau piracetam tunggal.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif observasional dengan metode penelitian retrospektif dan teknik purposive sampling. Populasi penelitian ini adalah pasien stroke iskemik yang mendapatkan terapi neuroprotektan di bangsal umum rawat inap RSUD Dr. Soegiri Lamongan. Sampel yang digunakan merupakan sampel yang memenuhi kriteria inklusi adalah pasien dewasa usia 18 tahun ke atas, yang didiagnosa dokter penanggung jawab pasien mengalami stroke iskemik dengan catatan rekam medis yang lengkap dan diresepkan terapi neuroprotektan. Kriteria eksklusi yaitu kondisi kehamilan, pasien alergi terhadap obat neuroprotektan serta meninggal selama dirawat di RSUD Soegiri Lamongan. Penelitian dilakukan melalui penelusuran catatan rekam medik dan riwayat pengobatan pasien pada bulan Juni hingga Desember 2019. Perhitungan minimal sampel penelitian yang digunakan pada penelitian ini berdasarkan perhitungan rumus sampel untuk penelitian cross sectional (Lameshow, 1977) diperoleh n sebesar 97 sampel. Data penelitian dianalisis secara univariat dengan menyajikan data persentase (%) dalam bentuk tabel data distribusi frekuensi.

HASIL PENELITIAN

Responden dalam penelitian ini adalah pasien stroke yang telah yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Jumlah responden yang diteliti sebanyak 97 pasien. Tabel 1 menunjukkan bahwa pasien stroke iskemik di bangsal rawat inap RSUD Dr. Soegiri Lamongan tahun 2019 dengan jenis kelamin perempuan memiliki persentase yang lebih besar yaitu sejumlah 51,5% (50 pasien) dibandingkan pasien dengan jenis kelamin laki-laki yaitu sejumlah 48,5% (47 pasien). Pada Tabel 1. menunjukkan jumlah pasien stroke iskemik pada usia 50-59 tahun sejumlah 47 pasien (48,5%) lebih tinggi jika dibandingkan pada usia ≥ 60 tahun sejumlah 43 pasien (44,3%) dan pada usia < 50 tahun sejumlah 7 pasien (7,2 %).

Tabel 1. Distribusi Karakteristik Pasien Stroke Iskemik

Kategori	n	%
Jenis Kelamin		
Laki-laki	47	48,5
Perempuan	50	51,5
Usia		
< 50 tahun	7	7,2
50-59 tahun	47	48,5
≥ 60 tahun	43	44,3
Total	97	100

Tabel 2. Distribusi Karakteristik Penyakit Penyerta Pasien Stroke Iskemik di RSUD Dr. Soegiri

Komorbid	n	%
DM + Hipertensi	20	20,6
Hipertensi	77	79,4
Total	97	100

Tabel 3. Distribusi Peresepan Obat Neuroprotektor Pada Pasien Stroke Iskemik

Obat	n	%
Citicoline	32	33
Piracetam	19	19,6
Citicoline + Piracetam	43	44,3
Total	97	100

Karakteristik penyakit stroke pada penelitian ini dapat dilihat pada tabel 2. Pada penelitian ini ditemukan penyakit penyerta DM dan hipertensi pada pasien stroke iskemik sebanyak 20 pasien dan pasien dengan penyakit hipertensi saja sebanyak 77 pasien (Tabel 2).

Terapi farmakologi menggunakan agen neuroprotektor diberikan pada pasien stroke iskemik di bangsal rawat inap RSUD Soegiri tahun 2019 dapat dilihat pada tabel 3, yang menunjukkan peresepan paling banyak adalah terapi kombinasi citicoline dan piracetam pada sejumlah 43 pasien stroke (44,3%).

PEMBAHASAN

Kejadian stroke pada perempuan di dunia tercatat lebih dari setengah (56% pada tahun 2019) dari seluruh orang yang pernah mengalami stroke (Yoon and Bushnell, 2023). Penelitian ini juga menunjukkan hasil serupa dimana jumlah kejadian stroke pada perempuan lebih banyak dibanding laki-laki. Adanya penurunan level estrogen setelah menopause diduga menjadi penyebab utama perempuan memiliki risiko mengalami stroke sub-arachnoid (SAH) aneurisma lebih banyak pada perempuan dibanding laki-laki (Fuentes, Stone McGuire and Amin-Hanjani, 2022).

Faktor risiko yang umum ditemukan pada perempuan yang mengalami stroke iskemik adalah kondisi hipertensi, diabetes mellitus, dislipidemia, migrain dan obesitas. Faktor risiko spesifik terjadinya stroke iskemik pada perempuan diantaranya stroke maternal yang dialami pada perempuan selama kehamilan dan gangguan hipertensi pada kehamilan yang memungkinkan perempuan mempunyai outcome pasca stroke yang lebih buruk sehingga pengelolaan faktor risiko stroke yang optimal berbeda antara laki-laki dan perempuan.

Pada Tabel 1. menunjukkan jumlah pasien stroke iskemik pada usia 50-59 tahun sejumlah 47 pasien (48,5%) lebih tinggi jika dibandingkan pada usia ≥ 60 tahun sejumlah

43 pasien (44,3%) dan pada usia <50 tahun sejumlah 7 pasien (7,2 %). Hal ini sejalan dengan penelitian oleh (Yousufuddin and Young, 2019), bahwa penuaan usia merupakan faktor risiko paling kuat yang tidak dapat dimodifikasi pada kejadian stroke iskemik, yang meningkat dua kali lipat setiap 10 tahun pasien di atas usia 55 tahun. Sekitar tiga perempat dari seluruh kejadian stroke dialami oleh pasien berusia ≥ 65 tahun. Seiring dengan bertambahnya jumlah penduduk berusia ≥ 65 tahun, jumlah kejadian stroke pada lansia diperkirakan akan meningkat (Yousufuddin and Young, 2019).

Beberapa faktor yang berkontribusi terhadap berkembangnya stroke pada usia di atas 50 tahun salah satunya yaitu kondisi multimorbiditas adalah adanya dua atau lebih kondisi kronis yang merupakan hal normal pada pasien usia lanjut. Pasien stroke iskemik dengan multimorbiditas diperkirakan 89% pada usia ≥ 65 tahun dan sebanyak 60% pada usia <65 tahun (Yousufuddin et al., 2017). Penelitian di Amerika Serikat juga menunjukkan insidensi stroke di usia dewasa muda mengalami peningkatan sebesar 36% dari tahun 2003 hingga 2012 pada orang dewasa yang berusia 35 hingga 44 tahun (George, Tong and Bowman, 2017).

Pada Tabel 3, menunjukkan pasien stroke iskemik mengalami diabetes mellitus terjadi pada sejumlah 20 pasien (20,6%). Kejadian diabetes mellitus seringkali dikaitkan dengan outcome akhir stroke yang buruk pada pasien lanjut usia. Komorbid diabetes menjadi faktor risiko independen terjadinya stroke berulang pada pasien yang mengalami stroke iskemik (Zhang et al., 2021). Diabetes mellitus merupakan faktor risiko yang sering ditemui pada penyakit neurovaskular, termasuk stroke iskemik.

Penelitian pada usia dewasa muda melaporkan bahwa diabetes mellitus merupakan faktor yang dapat menyebabkan kejadian mortalitas dan stroke berulang. Pasien dengan stroke dengan komorbid diabetes mellitus memiliki peningkatan risiko kejadian

demensia setelah stroke sebesar 44%, dibandingkan dengan pasien stroke dan tanpa diabetes melitus (Macintosh et al., 2021). Strategi pencegahan dan manajemen faktor risiko diperlukan untuk mengatasi outcome jangka panjang yang buruk pada pasien stroke iskemik dengan diabetes mellitus.

Terapi farmakologi menggunakan agen neuroprotektor yang paling banyak adalah terapi kombinasi citicoline dan piracetam pada sejumlah 43 pasien stroke (44,3%). Penelitian di Indonesia yang mengevaluasi penggunaan kombinasi citicoline dan piracetam menunjukkan pemberian kombinasi neuroprotektan menunjukkan perbaikan kondisi klinis. Angka GCS pada pasien yang mendapatkan terapi kombinasi neuroprotektan mengalami peningkatan secara signifikan dibandingkan pada pasien yang mendapatkan terapi neuroprotektan tunggal (Saragi, Nurmainah and Untari, 2017).

Terapi neuroprotektif lain yang sering diresepkan (Tabel 3) adalah terapi tunggal citicoline sebanyak 32 pasien (33%) dan terapi tunggal piracetam sebanyak 19 pasien (19,6%). Citicoline adalah senyawa endogen yang diturunkan secara alami. Senyawa ini merupakan metabolit antara yang terlibat dalam proses sintesis fosfatidilkolin (Alvarez-Sabín et al., 2016). Citicoline memiliki tingkat bioavailabilitas yang sangat tinggi - sekitar 100% bila diberikan secara oral (Donmez and Outeiro, 2013).

Citicoline memiliki efek membranotropik, yang mendorong perbaikan membran pada neuron. Efek citicoline dikaitkan dengan pengaruh positifnya pada mekanisme yang menentukan plastisitas otak, serta pada proses perbaikan saraf (Polito et al., 2013). Mekanisme tersebut berkaitan dengan efek terapeutik citicoline, sehingga citicoline banyak digunakan untuk mengobati berbagai disfungsi sistem saraf seperti demensia, kehilangan ingatan, gangguan depresi, serta penyakit Parkinson.

Suatu studi prospektif yang meneliti tentang pemberian agen neuroprotektif pada

pasien stroke iskemik menunjukkan hasil bahwa pemberian citicoline bermanfaat dan efektif dalam perubahan Barthel Index score dan National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) score (Mehta et al., 2019). Penelitian berupa uji klinis dilakukan di Amerika Serikat untuk mengevaluasi penggunaan citicoline pada pengobatan gangguan serebrovaskular akut dan kronis menunjukkan hanya sedikit efek positif dari pemberian obat ini. Hal ini dapat dipengaruhi oleh waktu pemberian obat (berkaitan dengan jendela terapi obat adalah 1-6 jam dari onset obat sejak gejala stroke terjadi), dosis obat dan cara pemberian obat. Peneliti lainnya berpendapat bahwa citicoline aman digunakan dan dapat memberikan efek menguntungkan pada pasien stroke iskemik akut. Paling menguntungkan jika diberikan pada kondisi stroke yang tidak terlalu parah (Overgaard, 2014).

Citicoline dalam bentuk sediaan oral maupun parenteral dapat diberikan sebagai terapi neuroprotektif pada pasien stroke iskemik akut dengan dosis 500 mg diberikan 2 kali sehari selama 6 minggu. Citicoline bekerja melalui mekanisme pemulihan aktivitas ATPase mitokondria dan membran Na⁺/K⁺ ATPase, menghambat aktivasi fosfolipase A2 dan mempercepat reabsorpsi edema serebral. Sebuah studi meta analisis menunjukkan bahwa citicoline dapat menyebabkan penurunan yang signifikan pada kejadian kematian dan kecacatan pada pasien stroke iskemik (Dávalos et al., 2012).

Terapi neuroprotektor lainnya yang diresepkan pada kasus stroke iskemik adalah Piracetam. Piracetam sebagai terapi neuroprotektif menghasilkan efek psikosomatik yang baik sehingga menurunkan kecemasan dan depresi pada pasien. Piracetam merupakan nootropik yang memiliki efek kompleks termasuk pencegahan terhadap gangguan psikosomatis serta efek proteksi dan normalisasi pada sistem saraf pusat (Sokolova, Tazina and Zakharova, 2021). Studi retrospektif di Taiwan menunjukkan piracetam memiliki manfaat perbaikan pada

skala NIHSS pada pasien stroke iskemik dengan kondisi usia ≥ 60 tahun, memiliki berat badan normal, obesitas, hipertensi, dislipidemia dan pasien tanpa komorbid diabetes mellitus maupun fibrilasi atrial (Chen et al., 2019).

Pemulihan pada stroke iskemik salah satunya dengan pemberian terapi neuroprotektif. Tujuan pemberian terapi tersebut adalah mencegah berkembangnya mekanisme kematian saraf pada jaringan otak yang mengalami iskemik. Bukti dan rekomendasi ilmiah yang menunjukkan keefektifan terapi neuroprotektif masih terbatas sehingga penelitian yang mengevaluasi keefektifan terapi ini masih relevan sampai saat ini. Beberapa terapi neuroprotektan memiliki efek positif pada prognosis berbagai patologi pembuluh darah otak (neurovaskular). Keberhasilan terapi menggunakan neuroprotektan dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain bahan aktif, dosis obat, frekuensi pemberian, dan durasi penggunaan.

KESIMPULAN

Hasil penelitian menunjukkan mayoritas pasien stroke iskemik berjenis kelamin perempuan (51,5%), mayoritas berusia 50-59 tahun (48,5%), memiliki komorbid hipertensi (79,4%) dan komorbid DM dan hipertensi (20,6%) dan penggunaan obat neuroprotektor terbanyak adalah kombinasi citicoline dan piracetam (44,3% %).

DAFTAR PUSTAKA

- Alvarez-Sabín, J. *et al.* (2016) 'Long-Term Treatment with Citicoline Prevents Cognitive Decline and Predicts a Better Quality of Life after a First Ischemic Stroke.', *International journal of molecular sciences*. Switzerland, 17(3), p. 390. doi: 10.3390/ijms17030390.
- Chen, S. *et al.* (2019) 'The Conditions Under Which Piracetam Is Used and the Factors That Can Improve National Institute of Health Stroke Scale Score in Ischemic

- Stroke Patients and the Importance of Previously Unnoticed Factors From a Hospital-Based Observational Study in Taiwan'. doi: 10.3390/jcm8010122.
- Dávalos, A. *et al.* (2012) 'Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial)', *The Lancet*. Elsevier, 380(9839), pp. 349–357. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60813-7.
- Donmez, G. and Outeiro, T. F. (2013) 'SIRT1 and SIRT2: emerging targets in neurodegeneration.', *EMBO molecular medicine*. England, 5(3), pp. 344–352. doi: 10.1002/emmm.201302451.
- Ebrahimi, S., Ashkani Esfahani, S. and Ebrahimi, A. (2022) 'Comparison of the Effects of Citicoline and Piracetam on Hypoxic-ischemic Brain Damage in Neonatal Rabbits.', *Iranian journal of child neurology*. Iran, 16(1), pp. 77–84. doi: 10.22037/ijcn.v15i4.29816.
- Feigin, P. V. L. (2021) 'Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019.', *The Lancet. Neurology*. England, 20(10), pp. 795–820. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0.
- Fuentes, A. M., Stone McGuire, L. and Amin-Hanjani, S. (2022) 'Sex Differences in Cerebral Aneurysms and Subarachnoid Hemorrhage.', *Stroke*. United States, 53(2), pp. 624–633. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.037147.
- George, M. G., Tong, X. and Bowman, B. A. (2017) 'Prevalence of Cardiovascular Risk Factors and Strokes in Younger Adults.', *JAMA neurology*. United States, 74(6), pp. 695–703. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.0020.
- Gutiérrez-Fernández, M. *et al.* (2012) 'CDP-choline treatment induces brain plasticity markers expression in experimental animal stroke.', *Neurochemistry international*. England, 60(3), pp. 310–317. doi: 10.1016/j.neuint.2011.12.015.
- Ikawati, Z. and Anurogo, D. (2018) *Tata laksana terapi penyakit sistem syaraf pusat*. Yogyakarta: Bursa Ilmu.
- Kleindorfer, D. O. *et al.* (2021) *2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association, Stroke*. doi: 10.1161/STR.0000000000000375.
- Macintosh, B. J. *et al.* (2021) 'Diabetes mellitus is associated with poor in-hospital and long-term outcomes in young and midlife stroke survivors', *Journal of the American Heart Association*, 10(14). doi: 10.1161/JAHA.120.019991.
- Mehta, A. *et al.* (2019) 'Efficacy of Neuroprotective Drugs in Acute Ischemic Stroke: Is It Helpful?', *J Neurosci Rural Pract.*, 10((4)), pp. 576–581. doi: <https://doi.org/10.1055%2Fs-0039-1700790>.
- Overgaard, K. (2014) 'The effects of citicoline on acute ischemic stroke: A review', *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. Elsevier Ltd, 23(7), pp. 1764–1769. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.01.020.
- Polito, L. *et al.* (2013) 'The SIRT2 polymorphism rs10410544 and risk of Alzheimer's disease in two Caucasian case-control cohorts.', *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*. United States, 9(4), pp. 392–399. doi: 10.1016/j.jalz.2012.02.003.
- Saragi, A., Nurmainah and Untari, E. (2017) 'PENGARUH NEUROPROTEKTAN TERHADAP ANGKA GCS (GLASGOW COMA SCALE) PASIEN STROKE ISKEMIK RAWAT INAP DI RSUD SULTAN SYARIF MOHAMAD ALKADRIE PONTIANAK PERIODE JANUARI-DESEMBER 2016'.
- Savitz, S. I. *et al.* (2017) 'Reconsidering neuroprotection in the reperfusion era', *Stroke*, 48(12), pp. 3413–3419. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017283.
- Sokolova, I., Tazina, S. and Zakharova, O. (2021) 'Neuroprotective Therapy with

Citicoline and Piracetam at Acute Cerebrovascular Disease: Clinical and Psychosomatic Effects', pp. 299–310.

Wang, Q., Tang, X. N. and Yenari, M. A. (2007) 'The inflammatory response in stroke.', *Journal of neuroimmunology*. Netherlands, 184(1–2), pp. 53–68. doi: 10.1016/j.jneuroim.2006.11.014.

Yoon, C. W. and Bushnell, C. D. (2023) 'Stroke in Women: A Review Focused on Epidemiology, Risk Factors, and Outcomes.', *Journal of stroke*. Korea (South), 25(1), pp. 2–15. doi: 10.5853/jos.2022.03468.

Yousufuddin, M. *et al.* (2017) 'Impact of Multiple Chronic Conditions in Patients Hospitalized with Stroke and Transient Ischemic Attack.', *Journal of stroke and cerebrovascular diseases: the official journal of National Stroke Association*. United States, 26(6), pp. 1239–1248. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.01.015.

Yousufuddin, M. and Young, N. (2019) 'Aging and ischemic stroke.', *Aging*. United States, pp. 2542–2544. doi: 10.18632/aging.101931.

Zhang, L. *et al.* (2021) 'Diabetes As an Independent Risk Factor for Stroke Recurrence in Ischemic Stroke Patients: An Updated Meta-Analysis', *Neuroepidemiology*, 55(6), pp. 427–435. doi: 10.1159/000519327.