

PENATALAKSANAAN STROKE TROMBOTIK: Peluang Peningkatan Prognosis Pasien

Annisa Nurul Arofah*

Abstract

Stroke is a disease that needs multidisciplinary approach and the incident is still increasing. Primary precaution, secondary precaution and tertiary precaution are needed to reduce the incident of stroke and number of impairment. Many progress of the studies about treatments for ischemic thrombotic stroke are hold great promise for the better outcome. Thrombolytic therapy is has a main role in the acute phase treatment for the vascular target but the window therapy is narrow. There is important to overcome strategies to enhance the efficacy of thrombolytic therapy. Besides, neuroprotective agents are also important to decrease the number of disability because they are used to protect the ischemic neuron from the irreversible injury. In animal models of stroke neuroprotective agents are also hold great promise but investigators are still searching for a safe and effective agent that can limit ischemic damage in human stroke. Clinical trials are still needed to improve a better guideline of ischemic thrombotic stroke.

Keyword: *stroke, thrombotic, guideline.*

PENDAHULUAN

Stroke merupakan 10% penyebab kematian di seluruh dunia dan penyebab keenam dari kecacatan (*disability*), tanpa penanggulangan dan pencegahan yang tepat stroke dapat menjadi penyebab keempat dari kecacatan pada tahun 2030. Selain itu, satu dari tiga penderita stroke maupun TIA akan mengalami serangan stroke yang lebih berat dan dapat memicu demensia, sehingga pencegahan primer maupun pencegahan sekunder sangat penting. Penatalaksanaan stroke sangat kompleks meliputi fase akut, subakut dan rehabilitasi serta melibatkan berbagai pihak. Berbagai penelitian terus dilakukan untuk mencapai target penyembuhan yang lebih baik, sehingga penatalaksanaan stroke akan terus berkembang dari waktu ke waktu.

Stroke adalah gangguan fungsi otak, fokal ataupun global, yang timbul mendadak, berlangsung lebih dari 24 jam (kecuali bila mengalami tindakan pembedahan atau meninggal dalam 24 jam), disebabkan kelainan peredaran darah otak. (WHO *Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease-MONICA PROJECT 1995*). Gangguan fungsi otak dapat bersifat fokal apabila terjadi pada salah satu hemisfer otak dan mengakibatkan kelumpuhan pada bagian kontralateral, namun dapat pula bersifat global

misalkan pada perdarahan *subarachnoid* dengan gejala yang menonjol berupa defisit neurologi global, disertai nyeri kepala dan tanda rangsangan selaput otak yang positif. Serangan berlangsung akut/mendadak dengan gangguan neurologis yang sudah berlangsung maksimal saat serangan (*completed/ established stroke*) maupun memberat dalam beberapa jam/ hari (*progressing stroke/ stroke in evolution*). Stroke dibedakan dengan TIA (*Transient Ischemic Attack*), yakni defisit neurologis yang berlangsung kurang dari 24 jam.

Kelainan neurologi yang disebabkan karena kelainan non vaskuler maupun sebab traumatik tidak digolongkan dalam stroke.

Stroke dibedakan menjadi stroke iskemik dan perdarahan. Stroke iskemik berdasarkan patogenesisnya digolongkan menjadi empat golongan, yakni stroke iskemik trombotik, stroke iskemik embolik, stroke iskemik karena sebab lain (misalnya karena kelainan hematologik) dan stroke iskemik dengan sebab yang belum diketahui. Untuk pendekatan diagnosis stroke menggunakan anamnesis, pemeriksaan fisik, hingga pemeriksaan tambahan. Namun untuk diagnosis prehospita dapat menggunakan penentuan kriteria Stroke secara klinis menurut Prof. B Chandra seperti yang dijelaskan pada tabel 1.

* Staff Pengajar Pada Fakultas Kedokteran
Universitas Brawijaya Malang

Tabel 1. Kriteria Stroke Secara Klinis

Gambaran Klinik	Stroke Iskemik	Stroke Perdarahan
Permulaan serangan	Sub akut	Akut
Waktu serangan	Bangun pagi	Aktivitas
Tanda peringatan	++	-
Nyeri kepala	+/-	++
Muntah	-	++
Kecjang	-	++
Kesadaran menurun	+	++
Bradikardi	Hari ke-4	Sejak awal serangan
Papil edema	-	+
Rangsangan meningeal	-	++
Ptosis	-	++
Lokasi	Kortikal atau sub kortikal	Sub kortikal

Sumber: Neurologi Klinik (1994)

PERKEMBANGAN PENATALAKSANAAN STROKE TROMBOTIK

Penatalaksanaan stroke iskemik trombotik berdasarkan waktunya meliputi fase prehospital, fase akut, fase perawatan dan fase pemulihan/rehabilitasi. Pada fase prehospital diperlukan pendekatan diagnosis secara klinis serta mengatasi kegawatan (*primary survey*), selain itu diperlukan sistem transportasi dan rujukan yang baik untuk mengantarkan penderita ke pusat kesehatan secepat mungkin. Berdasarkan guideline stroke PERDOSSI tahun 2007 penatalaksanaan stroke fase akut antara lain:

1. Evaluasi cepat dan diagnosis: berupa anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan neurologis (secara cepat meliputi: nervus kranialis, rangsang selaput otak, sistem motorik dan cara jalan, reflex koordinasi, sensorik dan fungsi kognitif) dan skala stroke dengan NIHSS, studi diagnostic CT scan tanpa kontras/ MRI, glukosa darah, elektrolit serum, tes fungsi ginjal, elektrokardiografi, pertanda iskemi jantung, hitung darah lengkap, PT/INR, aPTT dan saturasi oksigen. Pada penderita tertentu diperlukan pemeriksaan

tes fungsi hati, toksikologi, kadar alcohol darah, tes kehamilan, analisis gas darah, foto rontgen thorax, lumbal pungsi, EEG dan pemeriksaan kemampuan menelan.

2. Terapi umum/ suportif:
 - a. pembebasan jalan napas, pemberian oksigenasi (bila pasien stroke trombotik non hipoksia tidak perlu tambahan oksigen), ETT dan bila perlu dilakukan trakeostomi bila pemakaian ETT lebih dari 2 minggu.
 - b. Stabilisasi hemodinamik: infus kristaloid/ koloid, pemasangan central venous catheter dan dijaga tekanannya antara 5-12 mmHg, pemantauan tekanan darah optimal 140-220 mmHg untuk stroke trombotik fase akut, cardiac monitoring dalam 24 jam pertama, penatalaksanaan bila terdapat penyakit jantung kongestif, hipotensi arterial, hipovolumia.
 - c. Pemeriksaan awal fisik umum: tekanan darah, pemeriksaan jantung, pemeriksaan neurologis umum awal (derajat kesadaran, pupil dan okulomotor, keparahan hemiparesis)
 - d. Pengendalian tekanan intra kranial (TIK): pemantauan ketat terhadap edema serebral terutama 24 jam pertama pasca stroke dengan

melihat perburukan neurologis, terutama penderita dengan GCS <9 dipasang monitor TIK dengan sasaran terapi <20 mmHg dan CPP > 70 mmHg.

Pada penderita dengan kenaikan TIK, posisi kepala 20-30°, hindari penekanan vena jugular, hindari hipotermi, jaga normovolumi, osmoterapi dengan Mannitol 0,25-0,5 g/kgBB selama 20 menit diulang tiap 4-6 jam (target $d^{2310}mOsm$, bila perlu ditambah furosemid dengan loading dose 1mg/kgBB/iv, intubasi, paralisis neuromuskular non depolarisasi (vencuronium, pancuronium), tidak dirokendasikan menggunakan kortikosteroid kecuali diyakini tidak ada kontraindikasi, drainase ventrikuler (dekompresif) pada hydrocephalus akut akibat stroke iskemik serebelar

e. Pengendalian suhu tubuh

Pemberian asetamenofen 650 mg bila suhu >38,5 °C, pemeriksaan hapusan dan kultur bila dicurigai terdapat infeksi.

f. Pemeriksaan penunjang

EKG, kimia darah, fungsi ginjal, hematologi, faal hemostasis, glukosa darah, analisis urine, analisis gas darah, serum elektrolit, foto rontgen dada, CT scan tanpa kontras.

Menurut Donnan, *et al*, ada 4 penatalaksanaan fase akut untuk memperbaiki prognosis penderita stroke yakni perawatan pada stroke unit, pemberian aspirin, hemicraniotomi, dan penggunaan trombolisis. Agen trombolitik menunjukkan peran yang utama dalam penatalaksanaan stroke. Antitrombolitik digunakan untuk memicu tingkat rekanalisasi endogen sehingga terjadi reperfusion jaringan. Diantara agen antitrombolitik tissue plasminogen activator (tPA) 0,9 mg/kgBB intravena yang paling banyak digunakan untuk trombolisis.

Berdasarkan Guideline Stroke PERDOSSI 2007, syarat pemberian tPA adalah hanya diberikan pada 3 jam pertama sejak serangan, tidak ada tanda perdarahan pada CT scan, tidak ada serangan stroke maupun trauma pada 3 bulan terakhir dan tekanan darah sistolik < 185 mmHg sedangkan menurut *The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) III trial* tahun 2008, penggunaan trombolitik dalam 4,5 jam masih bermanfaat dan aman. Namun studi meta analisis terhadap tPA,

penggunaan tPA pada 90 menit pertama dua kali lebih bermanfaat dibandingkan pada 3 jam pertama sejak serangan. Penggunaan tPA bukan tanpa risiko. Perdarahan, angioedema dan systemic embolism dilaporkan menjadi risiko dari penggunaan tPA.

Risiko perdarahan meningkat pada penggunaan tPA di atas 6 jam sejak serangan, diduga karena terbentuknya *porous* pada *blood brain barrier*. Risiko perdarahan diduga meningkat berhubungan dengan peningkatan usia, perubahan iskemi awal pada CT scan, peningkatan tekanan darah dan gula darah, tingginya nilai NIH Stroke Scale, adanya atrial fibrillasi dan berat badan. Berbagai hipotesis diteliti untuk mendeteksi dini adanya perdarahan antara lain dengan melihat perluasan area iskemi dengan CT scan (ASPECT study), adanya perdarahan yang tampak pada MRI, mengurangi dosis tPA, mencari alternative obat trombolitik, mencari biomarker darah (seperti astroglial S100-B, fibronectin, MMP 9, plasminogen activator inhibitor 1, hingga biomarker mRNA) dan menggunakan neuroprotektans Minocycline (MINOTAUR study). Hipotesis itu masih membutuhkan pembuktian lebih lanjut.

Meskipun terbukti bermanfaat, penggunaan tPA masih terbatas diantaranya karena sempitnya batas waktu pemberian obat, padahal kejadian stroke sering di luar tempat pelayanan kesehatan dan waktu kejadian sering tidak dapat dipastikan. Untuk meningkatkan keberhasilan penggunaan tPA, diuji coba untuk melakukan bridging therapy, sonotrombolisis maupun obat trombolisis lainnya.

Dengan *bridging therapy*, pasien yang mendapatkan dosis inisial tPA intravena pada 3 jam pertama dengan thrombus masih terbentuk, mendapatkan terapi lanjutan intra arterial, baik dengan thrombectomy maupun pemberian tPA intra arterial dengan dosis dua per tiga dari dosis awal. Penelitian ini dilaporkan dalam fase III *IMS (Interventional Management of Stroke) III trial*. Protokol serupa dilakukan pada *Basilar Artery International Cooperation (BASICS) trial* dan sudah dilaksanakan pada beberapa Negara. Selain tPA intra arterial, terdapat alternatif terapi endovascular antara lain dengan manipulasi *guide wire*, *angioplasty balloon*, *stent*, dan *clot retrieval system (Mercy dan Penumbra device)*. Risiko dari terapi ini antara lain kerusakan pembuluh darah, migrasi *thrombus* dan penundaan terapi karena tindakan terbut memerlukan sarana kesehatan yang menyediakan dokter dengan keahlian tersebut.

Menurut Alexandrov, *et al* penambahan ultrasound pada pasien yang sudah mendapatkan tPA dalam 3 jam pertama dapat meningkatkan hasil trombolisis pada rekanalisasi arteri intraserebral yang teroklusi. Berdasarkan studi meta analisis menunjukkan bahwa ultrasound dapat meningkatkan rekanalisasi 2 kali lipat dan meningkatkan fungsional independensi sebanyak 3 kali lipat. Ultrasound diduga meningkatkan transportasi obat pada *clot*.

Obat Desmoteplase dan Tenecteplase dapat dijadikan pertimbangan sebagai alternatif trombolitik selain tPA di masa mendatang. Hal itu disebabkan karena dua agen tersebut memiliki waktu paruh yang lebih panjang dan lebih spesifik terhadap fibrin dibanding dengan tPA sehingga mengurangi resiko perdarahan. Desmoteplase memiliki neurotoksisitas yang lebih rendah dibandingkan tPA sedangkan Tenecteplase menunjukkan reperfusion koroner yang lebih baik dibanding tPA sehingga dijadikan pilihan terapi utama untuk reperfusion koroner. Penelitian lebih lanjut pada Desmoteplase dan Tenecteplase masih dilakukan. Alternatif lainnya adalah dengan kombinasi tPA dosis rendah dengan glycoprotein IIb/IIIa. Penelitian Retavase Reperfusion of Stroke Safety Study-Imaging Evaluation (ROSIE) menguji kombinasi antara Reteplase dengan Abciximab.

Selain menguji obat trombolitik baru, *penumbral freezing* juga diharapkan akan menjadi salah satu cara untuk memperlama masa penggunaan trombolitik. Diantara cara untuk *penumbral freezing* adalah dengan menggunakan obat neuroprotektif atau membuat kondisi lebih hipotermi untuk selanjutnya mendapatkan terapi trombolisis.

Penatalaksanaan pada fase perawatan menurut Guideline PERDOSSI 2007 antara lain:

1. Cairan

- Infus cairan isotonis, dijaga euvolemi dengan CV 5-12 mmHg.
- Rata-rata kebutuhan cairan 20 cc/kgBB/hari.
- Balance cairan, yakni pemberian cairan sebanding dengan produksi urine ditambah insensible water loss (kira-kira 500cc) dan ditambah 300 cc setiap kenaikan 1°C.
- Mengkoreksi kelainan elektrolit dan asam-basa darah.

- Cairan hipotonis yang mengandung glukosa dihindari kecuali dalam keadaan hipoglikemia.
- #### 2. Nutrisi
- nutrisi parenteral sebaiknya diberikan dalam 48 jam, oral nutrisi diberikan bila fungsi menelan sudah baik.
 - Nutrisi yang diberikan pada masa akut adalah sebesar 25-30mg/kgBB/hari.
 - Apabila diperkirakan pemasangan nasogastrik tube melebihi 6 minggu sebaiknya dilakukan gastrostomi.

3. Pencegahan dan mengatasi komplikasi

Komplikasi sub akut yang sering terjadi antara lain aspirasi, malnutrisi, pneumonia, deep vein thrombosis, emboli paru, dekubitus, komplikasi ortopedik, dan kontraktur. Untuk menghindari hal-hal tersebut perlu dilakukan mobilisasi terbatas, penggunaan antibiotik sesuai kultur, bila perlu menggunakan kasur anti dekubitus, selain itu, pasien dengan risiko DVT perlu diberi heparin subkutan atau LMWH atau heparinoid. Pada pasien dengan risiko DVT yang tidak dapat menggunakan obat anti koagulan, sebaiknya menggunakan stocking eksternal atau aspirin.

4. Penatalaksanaan medik lain

Penatalaksanaan medis yang lain antara lain menjaga kadar glukosa darah tetap normal, penggunaan bensodiazepin short acting atau propofol dapat digunakan, analgesik dan antiemetik dapat digunakan sesuai indikasi, perdarahan lambung dapat diberikan antihistamin 2.

Untuk menghindari serangan ulang, pada penderita dengan stroke minor/ TIA memerlukan prevensi sekunder dengan obat antiplatelet, obat anti hipertensi, statin, antikoagulan, serta *carotid enderectiony* untuk pasien tertentu. Obat anti platelet, Aspirin, harus diberikan dalam 7 hari sejak terapi awal. Selain itu modifikasi gaya hidup bebas alkohol, berhenti merokok, olah raga dan diet juga berperan untuk mengurangi risiko serangan stroke.

Pada iskemi arterial (80% dari seluruh kejadian stroke) memerlukan prevensi sekunder jangka panjang dengan menggunakan aspirin dan dipyridamole/ clopidogrel. Sedangkan pada stroke dengan sebab kardiak (stroke emboli dengan atrial fibrilasi) memerlukan prevensi sekunder jangka panjang dengan vitamin K antagonis, terapi baru

dengan menggunakan factor Xa dan thrombin inhibitor menunjukkan peranan yang cukup penting. Namun yang utama, stroke iskemi dengan sebab apapun memerlukan statin dan obat anti hipertensi untuk menurunkan risiko stroke ulangan sebesar 20%.

Pada hasil penelitian PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study), beberapa guideline menganjurkan penurunan tekanan darah dengan kombinasi angiotensin-converting enzyme-inhibitor dan diuretik. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa tekanan darah yang bervariasi dan episodik hipertensi merupakan factor risiko stroke yang sangat signifikan, sehingga diperlukan penggunaan obat anti hipertensi untuk menurunkan variasi tekanan darah untuk menurunkan factor risiko stroke. Calcium channel blocker dan diuretik terbukti dapat menurunkan nilai variabilitas tekanan darah sistolik.

Menurut Saver, 2010, terapi akut stroke iskemi digolongkan menjadi dua target yaitu pada sistem vaskular dan sistem saraf. Seperti yang dijelaskan sebelumnya, penatalaksanaan pada target sistem vascular, meliputi rekanalisasi dengan trombolitik, pencegahan propagasi platelet dengan aspirin dosis rendah, dan memicu pembentukan vaskularisasi kolateral dengan intra atrial trombolitik. Sedangkan penanganan stroke iskemi pada target sistem saraf bertujuan untuk mencegah injury karena iskemia awal dan untuk menghindari reperfusion injury. Reperfusion dapat menyebabkan iskemi sekunder karena masuknya sel darah putih pada area yang sebelumnya hipoperfusi sehingga menyebabkan pembuntuan arteriol, selain itu sel darah putih juga memicu terbentuknya radikal bebas. Untuk mencegahnya diteliti pemakaian obat neuroprotektan antara lain:

1. Antibiotik golongan Tetracycline berdampak pada penurunan infiltrasi leukosit dan pada eksperimen meningkatkan perbaikan stroke. Saat ini penggunaan Minocycline pada 6 jam pertama setelah serangan sedang diteliti pada tahap pertama. (Lutsep, 2011).
2. Citicoline merupakan obat yang bekerja dalam mengurangi iskemi jaringan dengan menstabilkan membrane dan mencegah pembentukan radikal bebas. Namun berdasarkan studi meta analisis hanya pada penderita stroke iskemik sedang-berat yang mendapatkan Citicoline yang mengalami

kemajuan yang bermakna dibandingkan placebo. Sementara pada penderita stroke ringan sedang ada perbaikan namun tidak signifikan. Citicoline 500 mg diberikan pada 24 jam pertama sejak serangan (Lutsep, 2011).

3. Pada penelitian yang lain sedang mengkaji manfaat pemberian magnesium pada 2 jam pertama (Lutsep, 2011). Sedangkan menurut Saver, 2011 pada penelitian awal pemakaian magnesium sebelum 1 jam setelah serangan yang kemudian mendapatkan penanganan obat trombolitik menunjukkan perbaikan dibanding placebo.
4. Hankey, 2011 menulis bahwa Piracetam tidak menunjukkan perbaikan maupun dampak buruk pada penggunaannya dalam stroke iskemi akut. Dibutuhkan penelitian lebih lanjut untuk menyimpulkan kegunaan piracetam pada stroke iskemik akut.

Rehabilitasi program juga harus diperhatikan dalam penatalaksanaan multi disiplin pada penyakit stroke, terutama karena penurunan angka morbiditas, maka insiden kecacatan akibat stroke menjadi meningkat. Kecacatan itu antara lain gangguan bicara, berbahasa dan fungsi lainnya. Untuk perbaikan kecacatan motorik, diperlukan latihan yang berulang-ulang pada anggota tubuh yang mengalami kelemahan, fitness, dan terapi dengan intensitas tinggi. Latihan itu antara lain dengan terapi berjalan dan okupasional terapi dalam pemulihan untuk melakukan aktivitas sehari-hari. Bukti klinis atas rehabilitasi terhadap kecacatan kognitif, afasia dan disartria masih terbatas. Di samping itu perkembangan rehabilitasi dalam bentuk terapi *stem cell*, repetitive transcranial magnetic stimulation, virtual reality, robotic therapy dan obat-obatan masih membutuhkan penelitian lebih lanjut.

KESIMPULAN

Diperlukan berbagai disiplin ilmu untuk meningkatkan hasil penatalaksanaan stroke. Modifikasi gaya hidup, pengontrolan tekanan darah, dan faktor risiko penting untuk pencegahan primer dari stroke. Pada saat serangan stroke trombotik akut diperlukan system rujukan yang baik agar penggunaan tPA lebih optimal. Untuk menghindari serangan stroke berulang atau serangan awal bagi penderita yang pernah mengalami TIA, penggunaan

aspirin dosis rendah, statin penggunaan antikoagulan maupun *carotid endarterectomy* pada pasien tertentu diperlukan untuk pencegahan sekunder. Dengan penurunan angka morbiditas, mobilisasi terbatas dini serta rehabilitasi yang terpadu pada fase post hospitalisasi diperlukan untuk mengurangi angka kecacatan. tPA merupakan terapi trombolitik yang berperan besar dalam menurunkan angka mortalitas stroke, namun tantangan di masa depan adalah mencari obat trombolitik lain atau usaha lebih lanjut dalam memaksimalkan penggunaan tPA yang aman dan efektif. Citicoline merupakan obat neuroprotektan yang terbukti bermanfaat untuk penderita stroke dengan serangan sedang dan berat. Saat ini sedang diteliti lebih lanjut mengenai penggunaan minocycline dan magnesium sulfat sebagai neuroprotektan bagi penderita stroke. Diperlukan lebih banyak lagi penelitian untuk meningkatkan hasil penatalaksanaan stroke, tidak hanya mengurangi angka mortalitas tapi juga mengurangi angka kecacatan setelah serangan stroke

DAFTAR PUSTAKA

- Anonymous. 2006. *Pedoman Diagnosis dan Terapi Bag/SMF Ilmu Penyakit Syaraf*. RS Dr. Soetomo. Surabaya.
- Barclay, Laurie. Downloaded in July 26, 2011. *Advances in Stroke Care Reviewed*. <http://www.medscape.com/viewarticle/747002>.
- Chandra, B. 1994. *Neurologi Klinik*. Lab/UPF Ilmu Penyakit Saraf, Fakultas Kedokteran Unair/ RSUD Dr. Soetomo. Surabaya; 28-46.
- Day, Jason S., et all. Downloaded: July 28, 2011. *Neuroprotective Agent in Stroke*. <http://emedicine.medscape.com/article/1161422-overview#a30>
- Day, Jason S., et all. Downloaded: July 28, 2011. *Endovascular Stroke Therapy*. <http://www.medscape.com/viewarticle/744577>
- Donnan, Geoffrey A. Downloade in July 27, 2011. *How to Make Better Use of Thrombolytic Therapy in Acute Ischemic Stroke*. <http://www.medscape.com/viewarticle/745913>
- Ginsberg, Lionel. 2008. *Lecture Notes Neurologi* Edisi 8. Jakarta: Penerbit Erlangga; 89-99.
- Hankey, Graeme J. Downloaded in: July 28, 2011. <http://stroke.ahajournals.org/content/37/8/2191.full>
- http://www.ninds.nih.gov/doctors/NIH_Stroke_Scale.pdf.
- Islam, Muhammad Saiful., 2000. *Patogenesis dan Diagnosis Stroke*. Surabaya: SMF Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD dr. Soetomo; .
- Islam, Muhammad Saiful. 1996. *Neuroanatomi Fungsional*. Lab/UPF Ilmu Penyakit Saraf, Fakultas Kedokteran Unair/RSUD Dr. Soetomo. Surabaya.
- Islam, Muhammad Saiful. 2000. *Patofisiologi Stroke*. Lab/UPF Ilmu Penyakit Saraf, Fakultas Kedokteran Unair/RSUD Dr. Soetomo. Surabaya.
- Islam, Muhammad Saiful. 2000. *Stroke dan Pengobatannya*. Lab/UPF Ilmu Penyakit Saraf, Fakultas Kedokteran Unair/RSUD Dr. Soetomo Surabaya.
- Lutsep, Helmi L. Downloaded: July 28, 2011. *Neuroprotective Agents in Stroke*. <http://emedicine.medscape.com/article/1161422>
- PERDOSSI. 2007. *Guideline Stroke*. Kelompok Studi Stroke (Edisi Revisi). PERDOSSI.
- Saver, Jeffrey L. *Targeting the Brain: Neuroprotection and Neurorestoration in Ischemic Stroke*. In: *Pharmacotherapy*. 2010; 30(7): 62S-69S. <http://www.medscape.com/viewarticle/726028>.
- The Lancet, Volume 377, Issue 9778, *Stroke Care-a Work in Progress*. Page 1625, 14 May 2011. <http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736%2811%2960655-7/fulltext>.