

**PENGGUNAAN NEUROPROTEKTOR
DALAM KLINIK: TANTANGAN DAN PELUANG
MANAJEMEN STROKE ISKEMIK AKUT**



UNIVERSITAS GADJAH MADA

**Pidato Pengukuhan Jabatan Guru Besar
dalam Bidang Neurologi
pada Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan
Keperawatan
Universitas Gadjah Mada**

**Disampaikan pada Pengukuhan Guru Besar
Universitas Gadjah Mada
pada 5 Desember 2023
di Yogyakarta**

**Oleh:
Prof. Dr. dr. Ismail Setyopranoto, Sp.S(K)**

Bismillahirrahmaanirrohiim

Assalaamu'alaikum warahmatullahi wa barakaatuh

Yang saya hormati,

Ketua, Sekretaris, dan anggota Majelis Wali Amanat Universitas Gadjah Mada;

Rektor dan para Wakil Rektor Universitas Gadjah Mada;

Ketua, Sekretaris, dan anggota Senat Akademik Universitas Gadjah Mada;

Ketua, Sekretaris, dan anggota Dewan Guru Besar Universitas Gadjah Mada;

Dekan dan para Wakil Dekan Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada;

Para Dekan, Wakil Dekan, Ketua, dan Sekretaris Departemen di lingkungan Universitas Gadjah Mada;

Ketua, Sekretaris, dan anggota Senat Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada;

Segenap sivitas akademika Universitas Gadjah Mada;

Para tamu undangan, para dosen, teman sejawat, sanak keluarga, dan hadirin sekalian yang berbahagia.

Puji syukur kami panjatkan ke hadirat Allah Subhanahu Wa Ta'ala, yang senantiasa melimpahkan rahmat dan karunia bagi kita semua sehingga pada hari yang berbahagia ini kita dapat hadir, baik luring di Balai Senat maupun daring melalui kanal YouTube, pada upacara Pengukuhan Guru Besar Universitas Gadjah Mada dalam keadaan sehat tidak kurang suatu apapun.

Perkenankan saya mengucapkan terima kasih yang tidak terhingga kepada Rektor Universitas Gadjah Mada yang telah memberikan kehormatan kepada saya untuk menyampaikan pidato pengukuhan sebagai Guru Besar dalam bidang Neurologi yang berjudul:

Penggunaan Neuroprotektor Dalam Klinik: Tantangan dan Peluang Manajemen Stroke Iskemik Akut

Hadirin yang saya muliakan,

Terdapat dialog klasik di bangsal saraf rumah sakit antara seorang dokter spesialis neurologi dengan pasien terkait dengan obat-obat yang dikonsumsi pasien stroke iskemik akut, yang kebetulan pasien tersebut datang ke rumah sakit sudah lewat tiga jam. Dokter tersebut berdasarkan standar pedoman manajemen stroke iskemik akut akan memberikan obat-obat untuk pengendalian faktor risiko dan juga obat antiplatelet, inti dari dialog yang terjadi adalah dokter akan menjelaskan tujuan dari terapi dan menjelaskan bahwa obat-obat tersebut untuk prevensi sekunder, yaitu untuk mencegah terjadinya stroke berulang. Terhadap penjelasan tersebut akan timbul pertanyaan dari pasien, “Dokter, kelumpuhan tangan dan kaki saya sekarang ini diobati apa?”

Terhadap pertanyaan tersebut, terdapat dua jawaban yang terkait dengan manajemen stroke iskemik akut, yang pertama jika pasien datang kurang dari tiga jam, maka diberikan trombolisis sebagai terapi primer, sehingga pasca trombolisis keluhan hemidefisit neurologis diharapkan segera membaik. Kedua, jika pasien datang sudah lewat dari tiga jam, dan inilah permasalahan yang utama yaitu apa yang harus diberikan kepada pasien. Pasien yang datang sudah lewat dari tiga jam, biasanya akan diberikan manajemen prevensi sekunder dan pengendalian faktor risiko serta upaya rehabilitasi medis yang hasilnya belum tentu memuaskan. Berdasarkan hal inilah sebenarnya peluang pendekatan terapi neuroproteksi pada pasien stroke akut yang datang ke rumah sakit sudah lebih dari tiga jam. Neuroproteksi didefinisikan sebagai “Setiap strategi, atau kombinasi strategi yang berlawanan, mengganggu, atau memperlambat rangkaian peristiwa biokimia dan molekuler yang merugikan pada otak, yang jika dibiarkan, akan mengakibatkan cedera iskemik yang tidak dapat diperbaiki lagi” (Ginsberg, 2009).

Berdasarkan definisi tersebut, strategi neuroprotektif dimulai dari neuron, dan hal ini berbeda dengan trombolitik, antikoagulan, dan antiplatelet yang targetnya pembuluh darah, sehingga obat-obat ini tidak termasuk dalam strategi neuroprotektif. Obat dengan target mengembalikan aliran darah menjadi normal dan mencegah pembentukan gumpalan dicapai melalui mekanisme berbasis vaskular

yang tidak menargetkan parenkim otak. Tujuan terapi trombolitik adalah memecah bekuan darah untuk memulihkan aliran darah, sedangkan neuroproteksi untuk mencegah kematian neuron yang dapat diselamatkan. Strategi ini bekerja dengan mengganggu kaskade neuronal, memblokir proses patologis yang terjadi selama stroke.

Hadirin yang saya hormati,

Stroke pertama kali dicatat antara tahun 460 sampai 370 SM oleh Hippocrates. Pada tahun 1658, Johann Jacob Wepfer melaporkan bahwa apopleksi disebabkan oleh penyumbatan arteri karotis atau vertebralis atau pendarahan di otak. Menurut *World Health Organization*, “Stroke adalah suatu keadaan ditemukannya tanda-tanda klinis yang berkembang cepat berupa defisit neurologik fokal dan global, yang dapat memberat dan berlangsung lama selama 24 jam atau lebih dan atau dapat menyebabkan kematian, tanpa adanya penyebab lain yang jelas selain vaskular.”

Pengobatan secara dini sangat penting untuk memaksimalkan manfaat untuk semua intervensi pada stroke. Sekitar 8 tahun yang lalu National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) menetapkan trombolisis intravena dengan *recombinant Tissue Plasminogen Activator* (rTPA) sebagai terapi medis pertama yang efektif untuk stroke iskemik akut. Terapi trombolitik yang efektif tergantung dengan kecepatan waktu, yang direkomendasikan dalam waktu tiga jam setelah onset stroke (Hacke *et al.*, 2008). Iskemia otak yang berlangsung lebih dari enam jam akan menyebabkan kerusakan jaringan otak permanen, sehingga kedatangan pasien di rumah sakit lebih awal sangat penting untuk keberhasilan terapi stroke. Salah satu faktor utama dalam upaya untuk mencegah keterlambatan pasien untuk segera datang ke rumah sakit adalah pendidikan masyarakat. Peningkatan pengetahuan masyarakat tentang stroke dapat mengarah pada pencegahan penyakit ini secara luas maupun kecepatan untuk segera membawa pasien ke rumah sakit (Liang *et al.*, 2023).

Sampai saat ini, terapi yang efektif untuk meningkatkan luaran fungsional masih sulit dicapai meskipun hasil uji klinik pemberian rTPA cukup menjanjikan. Namun demikian, kebanyakan pasien tidak memenuhi syarat atau tidak mendapatkan manfaat dari trombolisis

intravena. Saat ini, banyak uji klinis dilakukan untuk mencari strategi terapi lain yang dapat mengurangi volume infark dan meningkatkan luaran klinis. Bukti-bukti praklinis menjadi dasar dalam setiap uji klinis. Sayangnya tidak satu pun senyawa yang diuji secara konsisten menunjukkan adanya peningkatan luaran klinis meskipun data-data praklinis hasilnya menjanjikan, dan hal inilah yang menggambarkan adanya kesenjangan translasional (Macrae & Allan, 2018).

Meskipun banyak penelitian telah dikembangkan pada terapi stroke ini, kita belum melihat banyak perubahan hasil terapinya. Terdapat suatu prinsip pada neurologi, yaitu “Waktu adalah Otak”, karena diperkirakan 1,9 juta neuron hilang setiap menitnya akibat iskemia seiring dengan progresifitas strokenya, sehingga terapi yang tepat dan cepat sangatlah penting. Stroke iskemik dapat disebabkan oleh aterosklerosis, aorto-kardioemboli, oklusi pembuluh darah kecil, atau penyebab lain yang diketahui maupun yang tidak diketahui. Pemulihan segera aliran darah otak adalah tujuan utama terapi stroke iskemik akut, yang juga berkontribusi pada keberhasilan terapi neuroprotektif (Hasan *et al.*, 2021). Diperkenalkannya trombektomi endovaskular, maka terjadi revolusi dalam manajemen stroke iskemik akut, dengan terapi ini maka rekanalisasi secara cepat dapat dicapai pada pasien dengan oklusi pembuluh darah besar (Goyal *et al.*, 2016).

Memahami patofisiologi stroke akan memberikan wawasan yang lebih baik mengenai target neuroprotektor (Watts *et al.*, 2018). Pada stroke terdapat dua area cedera, yaitu penumbra dan inti infark. Penumbra adalah area di otak dengan aliran darah yang tidak mencukupi untuk menyebabkan hipoksia dan mengganggu fungsinya, tetapi gangguan tersebut tidak menyebabkan kerusakan permanen. Penumbra iskemik adalah proses yang dinamis dan memiliki waktu yang singkat, sel-sel di area penumbra iskemik dapat diselamatkan melalui reperfusi (Yang & Liu, 2021). Sedangkan sel-sel pada inti infark akan mengalami kematian pada menit-menit pertama, oleh karena itu strategi terapi difokuskan pada penyelamatan penumbra.

Pedoman *European Stroke Organization* (ESO) tahun 2008, merekomendasikan terapi rTPA dalam waktu tiga jam setelah onset stroke iskemik, kemudian diperbaharui menjadi 4,5 jam (Berge *et al.*, 2021). Pedoman *American Heart Association* (AHA) tahun 2018, juga

merekomendasikan terapi alteplase intravena pada pasien yang memenuhi kriteria dalam waktu tiga jam sejak onset stroke. Namun demikian, hingga saat ini tidak ada pedoman yang merekomendasikan obat-obat neuroprotektor untuk manajemen stroke iskemik akut.

Hadirin yang saya hormati,

Konsep Obat-obat Neuroprotektor

Pada beberapa tahun terakhir ini, kemajuan telah banyak dicapai dalam pemahaman mekanisme kematian sel pada iskemia otak. Hal ini mendorong pendekatan terapi baru dengan neuroproteksi. Telah banyak target molekuler yang diketahui pada kaskade iskemik. Hal ini secara farmakologis dapat menjadi neuroprotektor (Xu *et al.*, 2021). Meskipun sebagian besar strategi neuroproteksi menjanjikan pada penelitian praklinis, kebanyakan obat-obat tersebut gagal menunjukkan manfaat klinisnya (Sutherland *et al.*, 2012). Obat-obat neuroprotektor bertujuan untuk menyelamatkan penumbra, membatasi ukuran infark, memperpanjang batas waktu terapi trombolitik, dan meminimalkan cedera reperfusi pascaiskemik. Banyak penelitian dasar terhadap obat-obat neuroprotektor untuk stroke sedang berlangsung atau telah diselesaikan. Sejauh ini hasilnya masih jauh dari memuaskan, tetapi beberapa di antaranya menunjukkan hasil yang menjanjikan (Haupt *et al.*, 2023).

Setelah terjadi oklusi pembuluh darah di otak, beberapa tahapan mekanisme stroke mulai terjadi, dan nekrosis sebagai titik akhir yang menghancurkan. Secara teoritis, neuroproteksi dapat dicapai dengan obat yang menargetkan satu atau lebih titik kunci dari kaskade iskemik yang menyebabkan kerusakan jaringan otak. Meskipun kaskade ini saling terkait dan berinteraksi satu sama lain, terdapat beberapa jalur biokimia yang berperan dalam kaskade iskemik yang dapat sebagai target neuroprotektor, yaitu; (1) senyawa yang beraksi pada hemodinamik sistemik, (2) neuroinflamasi, (3) stres oksidatif, (4) eksitotoksisitas, (5) kerusakan sawar darah-otak dan edem vasogenik.

(1) Neuroprotektor yang beraksi pada hemodinamik sistemik

Terdapat beberapa obat yang dapat memengaruhi faktor hemodinamik dan mengurangi risiko infark, obat-obat tersebut adalah nimodipine, lifarizine, dan magnesium sulfat. Terdapat efek terapi

yang menguntungkan dari obat-obat tersebut, tetapi efek tersebut tidak konsisten. Obat yang dapat memengaruhi faktor hemodinamik yang lain adalah piracetam yang merupakan obat nootropik dengan mekanisme memodulasi reseptor AMPA dan menstimulasi vaskular maupun neuronal. Telaah sistematis dan meta-analisis oleh Zhang *et al.* (2016), menyimpulkan bahwa piracetam memiliki peran terbatas dalam memperbaiki gangguan bahasa secara keseluruhan dan hanya memberi manfaat pada kemampuan bahasa tertulis dalam waktu singkat dan menurun setelahnya.

(2) Neuroprotektor dengan target inflamasi

Respon inflamasi pascaoklusi pembuluh darah otak melibatkan banyak proses dan berubah dari waktu ke waktu, mulai dari oklusi dan berkembang hingga resolusi infark. Kompleksnya kaskade inflamasi mencerminkan banyaknya obat yang telah diteliti, baik yang dapat memodulasi efek neurotoksik maupun neuroprotektif. Obat ini antara lain minocycline, merupakan antibiotik yang menghambat aktivasi mikroglia dan MMP (Lampl *et al.*, 2007). Fingolimod yang bekerja pada reseptor sphingosine-1-phosphate dan menghambat keluarnya limfosit dari nodus limfatikus dan menghambat resirkulasinya (Zhu *et al.*, 2015). Atorvastatin sebagai inhibitor HMG-CoA reduktase yang memiliki efek anti-inflamasi pada stroke iskemik (Paul & Candelario-Jalil, 2021). Cyclosporine yang merupakan immunosupresan dengan aksi mengurangi fungsi sel T efektor melalui pengikatan pada protein cyclophilin. Di antara semua obat dengan target inflamasi, maka yang paling menjanjikan adalah cyclosporine yang terbukti mengurangi ukuran infark, tetapi hanya pada populasi yang dilakukan rekanalisasi pascaoklusi proksimal (Nighoghossian *et al.*, 2015).

(3) Neuroprotektor dengan target stres oksidatif

Aktivasi radikal bebas merupakan proses penting pada kaskade iskemik yang bersifat sangat reaktif dan merusak komponen seluler. Jika produksi spesies oksigen reaktif melebihi kapasitas antioksidan tubuh, maka akan terjadi stres oksidatif. Jaringan otak memiliki beberapa karakteristik yang rentan terhadap kerusakan akibat radikal bebas. Pengurangan stres oksidatif dapat dicapai dengan mencegah aktivasi radikal bebas atau meningkatkan antioksidan (Neuhaus *et al.*,

2017). Ebselen merupakan senyawa organoselenium yang bekerja sebagai mimetik glutathione peroksidase yang menghambat peroksidasi lipid, sehingga mencegah kerusakan sel karena spesies oksigen reaktif (Sheu *et al.*, 2006). Suatu penelitian pada pasien stroke iskemik, dilaporkan terdapat luaran klinis yang menguntungkan pada kelompok ebselen dibandingkan plasebo, tetapi hanya terjadi pada pasien yang diobati kurang dari 24 jam dari onset (Yamaguchi *et al.*, 1998). Peneliti lain melaporkan terjadi penurunan volume infark pada kelompok ebselen dibandingkan plasebo, tetapi efeknya hanya signifikan pada pasien yang diobati kurang dari enam jam dari onset (Ogawa *et al.*, 1999).

(4) Neuroprotektor dengan target sawar darah-otak

Gangguan sawar darah-otak pada stroke iskemik mengakibatkan ekstrasvasi komponen darah ke parenkim otak, yang menyebabkan edem vasogenik, infiltrasi seluler dan molekuler berlebihan ke dalam parenkim otak akan mengganggu komposisi interstisial dan memperburuk cedera otak (Abdullahi *et al.*, 2018). Citicoline memiliki efek mengurangi kerusakan membran sel, menurunkan asam lemak bebas, dan meningkatkan sintesis fosfatidilkolin. Efek citicoline pada stroke iskemik akut telah banyak diteliti. Dilaporkan terdapat luaran klinis yang menguntungkan pada kelompok citicoline dibandingkan plasebo (Clark *et al.*, 1997). Namun, peneliti yang sama melaporkan bahwa tidak ada efek citicoline terkait volume lesi (dengan MRI), skor NIHSS, mRS, dan Indeks Barthel (Clark *et al.*, 2001).

(5) Neuroprotektor dengan target eksitotoksisitas

Eksitotoksisitas dimediasi oleh glutamat yang merupakan neurotransmitter utama di jaringan otak (Lai *et al.*, 2014). Kurangnya kadar oksigen dan energi di otak pada stroke, menyebabkan pelepasan glutamat ke ruang ekstraseluler. Akumulasi glutamat ini mengaktifasi reseptor yang menyebabkan masuknya calcium dan depolarisasi neuronal berlebihan sehingga mengaktifasi beberapa jalur untuk memulai proses nekrosis, apoptosis, dan otofagi (Chamorro *et al.*, 2016). Strategi memodulasi eksitotoksisitas glutamat telah banyak diteliti, termasuk dengan menghambat pelepasannya, menurunkan

kadar glutamat dengan meningkatkan penyerapannya, dan pemberian antagonis reseptor glutamat (Zhou *et al.*, 2018). Eksitotoksisitas menjadi target terapi dalam banyak uji klinis pada pasien stroke iskemik. Salah satunya adalah lubeluzole yang merupakan inhibitor NMDA tidak langsung, yang memiliki efek positif pada luaran klinisnya (Grotta *et al.*, 1997). Kemudian fanapanel yang merupakan antagonis reseptor AMPA dan diteliti pada pasien stroke iskemik akut (Elting *et al.*, 2002), didapatkan perburukan neurologis setelah terapi fanapanel. Oleh karena alasan keamanan uji klinis ini dihentikan.

(6) Neuroprotektor dengan target neurogenesis

Sebagai respons terhadap iskemia, beberapa kaskade pemulihan menjadi aktif, di antaranya adalah neurogenesis (Marques *et al.*, 2019). Neurogenesis merupakan proses lambat sehingga strategi terapi adalah mengaktifkan dan mempercepat neurogenesis pada stroke iskemik akut. Terdapat beberapa neuroprotektor yang memiliki target neurogenesis, yang pertama adalah dexamphetamine yang merupakan stimulator noradrenergik sentral yang telah diteliti pada pasien stroke iskemik akut (Martinsson & Wahlgren, 2003). Kedua *Recombinant Human Erythropoietin* (EPO), selain memiliki efek hematopoietik juga neuroprotektif dengan efek anti-apoptosis, antioksidan dan anti-inflamasi (Ehrenreich *et al.*, 2009). Ketiga adalah cerebrolysin yang merupakan obat neurotropik dan neuroprotektif, tersusun oleh neuropeptida dan asam amino bebas. Ketiga obat tersebut dilaporkan tidak ada efek terapinya. Di antara obat-obat neurogenesis tersebut terdapat obat yang menjanjikan yaitu kallikrein yang merupakan proteinase serin sebagai vasodilator arteriola, dan dapat menstimulasi angiogenesis dan neurogenesis (Ling *et al.*, 2008), pemberian kallikrein pada pasien stroke iskemik akut meningkatkan skor mRS, tetapi efek ini hilang pada 90 hari (Wang *et al.*, 2011).

Hadirin yang saya muliakan,

Terapi Kombinasi dan Trombolisis Intravena / Terapi Endovaskular

Reperfusion jaringan yang baik merupakan prediktor luaran akhir yang lebih kuat dibandingkan rekanalisasi pembuluh darah maupun perbaikan sistem kolateral (Catanese *et al.*, 2017). Terapi endovaskular

stroke iskemik akut merupakan revolusi dalam manajemen stroke. Trombektomi mekanis sebagai terapi endovaskular, saat ini menjadi standar manajemen stroke iskemik akut (Lapergue *et al.*, 2017). Terdapat peluang yang menjanjikan, yaitu kombinasi antara obat-obat neuroprotektor dengan terapi trombolitik, atau kombinasi dengan terapi endovaskular yaitu trombektomi. Peluang ini harus diteliti dalam uji klinis yang dirancang dengan rentang waktu yang lebih ketat untuk meningkatkan tingkat keberhasilan terapi. Rentang waktu adalah salah satu faktor paling penting dalam manajemen stroke akut untuk meningkatkan efikasi. Intervensi terhadap lebih dari satu kaskade iskemik yang terjadi pada stroke akut dapat mengurangi efek merugikan atau meningkatkan rentang waktu terapi yang lebih efektif untuk meningkatkan luaran klinisnya.

Model stroke yang memadai diperlukan untuk lebih memahami mekanisme yang mendasari obat-obat neuroprotektor, memvalidasi target pada tingkat molekuler, dan memprediksi kemungkinan dampaknya terhadap parameter fisiologis. Meskipun model stroke tidak akan pernah sepenuhnya sama terkait dengan aspek-aspek tertentu stroke pada manusia, tetapi model tersebut dapat memberikan pemahaman lebih baik tentang patofisiologi stroke dan mekanisme obat-obat neuroprotektor tersebut. Kualitas dan konsistensi penelitian praklinis pada stroke ini sangat tidak menentu, sehingga pada saat merancang penelitian praklinis, penting sekali untuk mengikutsertakan beberapa spesies dan strain yang berbeda. Oleh karena setiap model memiliki karakteristik yang berbeda dan dapat memengaruhi hasil, seperti perbedaan dalam sirkulasi kolateral maupun respon perilaku (Neuhaus *et al.*, 2017).

Pada beberapa tahun terakhir, terdapat banyak penelitian mengenai strategi baru untuk meningkatkan neuroproteksi pada stroke. Beberapa senyawa telah menunjukkan hasil positif dan menimbulkan rasa optimis dalam uji praklinis. Namun demikian, hingga saat ini belum ada yang dapat diaplikasikan dalam praktik klinis. Hal ini menunjukkan adanya kesenjangan yang besar antara teori dengan penerapannya pada pasien (*bench and bedside gap*). Beberapa alasan dapat menjelaskan tentang kegagalan aplikasi neuroprotektor pada pasien stroke.

Meskipun terdapat bukti dari penelitian praklinis dan beberapa obat telah dilakukan uji klinis multi senter, tetapi hingga kini tidak ada satupun obat neuroprotektif yang terbukti bermanfaat. Terdapat beberapa potensi masalah yang menghambat penelitian praklinis ke dalam penerapan klinis, dan dengan belajar dari kesalahan sebelumnya, kita dapat menimba pengalaman untuk keberhasilan di masa mendatang dalam pengembangan obat-obat neuroprotektor.

Faktor-Faktor yang dapat Menyebabkan Kegagalan Uji Klinis Neuroprotektor

Perbedaan antara penelitian praklinis dan uji klinis dapat menjadi penyebab beberapa masalah terkait neuroprotektor. Beberapa penyebab permasalahan pada kegagalan uji klinis, antara lain adalah:

Perbedaan dalam parameter yang diukur. Pada Penelitian praklinis, efikasi obat-obat neuroprotektif dinilai dari berkurangnya volume infark. Sedangkan pada uji klinis, efikasinya dinilai dari luaran fungsionalnya, seperti NIHSS, mRS dan Indeks Barthel. Volume infark berkorelasi buruk dengan luaran fungsional, karena lesi kecil di lokasi krusial dapat menyebabkan defisit fungsional berat, sebaliknya lesi yang besar pada area kurang vital, hanya menyebabkan sedikit hilangnya fungsi neurologis.

Sebagian besar model stroke pada hewan yang digunakan dalam penelitian neuroproteksi praklinis adalah model oklusi pada arteri serebri media, sedangkan pada pasien uji klinis mencakup infark di berbagai area otak (Kuriakose & Xiao, 2020). Oleh karena itu, beberapa model hewan dapat sebagai prediktor yang buruk terhadap hasil uji klinis. Faktor lain yang berperan adalah perbedaan pada komposisi otak antara model hewan dengan manusia. Lebih dari 90% jaringan otak pada hewan pengerat terdiri dari substansia grisea, sedangkan pada jaringan otak manusia substansia grisea hanya sekitar 50% (Narayan *et al.*, 2021). Bahkan pada pasien stroke kortikal, kerusakan pada substansia alba jauh lebih besar dibandingkan pada model hewan. Untuk itu kita harus berhati-hati dalam ekstrapolasi hasil model hewan ke manusia, terutama untuk obat yang memiliki efek berbeda pada substansia alba dan substansia grisea.

Perbedaan dalam penilaian luaran fungsional. Pada Penelitian model hewan terkait obat-obat neuroprotektif, pemeriksaan lebih banyak ditekankan pada penilaian fungsional, sehingga pemeriksaan yang dipilih pada penelitian praklinis mungkin tidak mencerminkan pemeriksaan yang digunakan pada uji klinis. Banyak peneliti memilih pemeriksaan sesuai dengan keahliannya, dan belum tentu mewakili aspek penting dari luaran fungsional pada model hewan. Pada uji klinis yang dinilai adalah adanya gangguan, halangan, dan disabilitas dengan NIH *Stroke Scale*, *modified Rankin Scale* maupun Indeks Barthel. NIHSS terutama untuk menilai kerusakan neurologis, *modified Rankin Scale* untuk menilai perubahan global dalam aktivitas dan gaya hidup. Indeks Barthel untuk menilai dampak stroke terhadap aktivitas sehari-hari. Namun demikian, tidak satu pun dari parameter klinis tersebut yang terbukti berkorelasi baik dengan volume infark dari serangkaian penelitian praklinis yang sudah dilakukan.

Perbedaan kondisi pra-morbid. Perbedaan lain antara model hewan dengan pasien stroke adalah kondisi pramorbidnya. Pada model stroke, peneliti biasanya memilih hewan muda dan sehat. Sedangkan pada pasien stroke biasanya berusia lanjut dan menderita berbagai penyakit kronis seperti arteriosklerosis, hipertensi, diabetes, dislipidemia, dan riwayat stroke. Komorbiditas pasien dapat memengaruhi luaran fungsionalnya (Cipolla *et al.*, 2018), sehingga dapat mengubah parameter efikasi dan keamanan obat.

Perbedaan dalam jendela terapi. Pada beberapa penelitian model hewan, obat-obat neuroprotektif diberikan sebelum atau segera setelah timbul iskemia. Sedangkan efikasi obat-obat neuroprotektif dapat dilihat setidaknya 2–3 jam setelah oklusi arteri (Hong *et al.*, 2018). Banyak perusahaan farmasi yang berpandangan bahwa jendela terapi yang singkat merupakan hambatan utama dalam memasarkan produknya, sehingga sebagian besar uji klinis memilih jangka waktu enam jam atau lebih setelah timbulnya stroke. Bahkan terdapat uji klinis yang memperpanjang waktu jendela terapi hingga 12 hari (Kidwell *et al.*, 2001). Pada model hewan, kematian neuron baru dapat diamati pada 14 hari setelah oklusi arteri (Woodruff *et al.*, 2011), sedangkan kematian neuron pada stroke manusia masih belum dapat ditentukan. Jendela terapi yang terlalu lama, yang digunakan pada

sebagian besar uji klinis, dapat menyebabkan keterlambatan respon neuroproteksi.

Perbedaan jadwal pemberian dosis obat. Perbedaan utama lainnya antara penelitian pada model hewan dan uji klinis adalah rejimen dosis obat. Untuk menghindari toksisitas, beberapa uji klinik menggunakan dosis yang lebih rendah daripada yang diberikan pada penelitian hewan (Jonas *et al.*, 2001). Pada sebagian besar penelitian model hewan, obat diberikan hanya dalam waktu singkat sebelum atau setelah iskemia, sedangkan pada uji klinis, jadwal pemberian obat dan dosisnya sangat bervariasi (Hall & Traystman, 2009). Pemberian dosis tunggal mungkin tidak memberikan perlindungan yang cukup untuk mencegah cedera pasca iskemia, akan tetapi pemberian jangka panjang dapat menyebabkan dosis berlebihan dan mengakibatkan efek samping yang merugikan atau mengurangi efikasi terapi.

Perbedaan farmakokinetik dan farmakodinamik. Kegagalan uji klinis juga dapat disebabkan oleh kurangnya pemahaman tentang bagaimana produk yang diteliti berinteraksi dengan tubuh, yaitu farmakokinetik dan farmakodinamik. Interaksi ini dapat bervariasi dan terkadang sangat luas antara model hewan dengan manusia, antara subjek sehat dengan pasien, dan antara satu kelompok demografi dengan kelompok demografi lainnya (Fogel, 2018). Di luar pertimbangan biologis ini, kemungkinan masih banyak faktor-faktor yang juga dapat menggagalkan uji klinis.

Beberapa Solusi untuk Uji Klinis Mendatang

Pemilihan dosis akhir harus didasarkan pada penelitian praklinis dan uji klinis fase I dan II. Jelas bahwa obat yang dipilih untuk uji klinis neuroprotektif harus memiliki penelitian praklinis yang dapat diandalkan. Namun demikian dosis yang terbukti efektif pada model hewan mungkin tidak selalu sesuai untuk pasien stroke. Untuk mengidentifikasi dosis yang paling tepat, teknik Bayesian dapat digunakan dalam uji klinis (Gupta, 2012). Pada uji klinis akan dihasilkan dosis optimal, dengan teknik Bayesian memungkinkan untuk menghilangkan dosis yang tidak efektif atau berpotensi membahayakan, dan dapat mengurangi total ukuran sampel, khususnya pada uji klinis fase III berikutnya.

Pemilihan pasien harus mencerminkan target terapi. Pada beberapa bagian jaringan otak, mekanisme cedera yang ditimbulkan oleh stroke iskemik dapat bervariasi karena perbedaan tipe reseptor sel. Misalnya jika suatu obat ditargetkan pada substansia grisea, maka pasien dengan infark lakunar subkortikal yang sebagian besar merupakan substansia alba harus dieksklusi. Selain itu, tingkat keparahan stroke juga dapat memengaruhi luaran penelitian. Pasien dengan stroke ringan (NIHSS <6) dapat memiliki peluang lebih baik untuk sembuh spontan, sedangkan pasien dengan stroke berat (NIHSS >22) sangat kecil kemungkinannya untuk sembuh total. Sehingga dalam uji klinis sebaiknya hanya melibatkan pasien dengan skor NIHSS antara 7 dan 22 agar memiliki peluang yang lebih rasional untuk melihat adanya manfaat terapi.

Rentang waktu untuk memulai terapi harus mengikuti penelitian praklinis, uji klinis fase I dan II. Untuk memaksimalkan manfaat terapi, dosis pertama neuroprotektor harus diberikan sesegera mungkin setelah onset stroke. Jika obat tersebut terbukti bermanfaat, penelitian lanjutan dengan jangka waktu terapi yang diperpanjang dapat dilakukan. Meskipun jangka waktu yang dipilih lama, peneliti harus mendaftarkan pasien sesegera mungkin setelah onset gejala, dan harus ada stratifikasi berdasarkan waktu pertama kali terregistrasi.

Pengukuran titik akhir dan luaran harus sesuai. Pada sebagian besar uji klinis stroke akut, 90 hari dipilih untuk penilaian titik akhir primer. Meskipun hal ini mungkin sudah sesuai untuk sebagian besar uji klinis, tetapi penyesuaian waktu penilaian titik akhir sangat penting. Komplikasi medis yang tidak berhubungan dengan obat yang diteliti dapat mengubah luaran klinis, jika *follow-up* dilakukan terlalu lama, sehingga titik akhir yang lebih awal diidentifikasi dapat membantu menghilangkan efek yang tidak diinginkan tersebut. Obat-obat yang memiliki efek restoratif mungkin memerlukan *follow-up* yang lebih lama agar efek yang menguntungkan dapat terlihat.

Uji klinis terapi kombinasi. Terapi trombolitik dengan rTPA merupakan manajemen standar untuk stroke iskemik akut yang sudah digunakan di beberapa negara. Pasien stroke iskemik akut yang datang di rumah sakit kurang dari 3 jam setelah onset gejala akan diberikan terapi rTPA jika memenuhi syarat, dan beberapa obat neuroprotektor

dapat diberikan dalam kombinasi dengan rTPA. Terdapat beberapa bukti praklinis yang menunjukkan bahwa kombinasi rTPA dengan neuroprotektor dapat menghasilkan interaksi positif. Terapi rTPA dapat meningkatkan perfusi penumbra iskemik, mempertahankan jaringan inti yang dapat diselamatkan, dan dapat memperpanjang rentang waktu terapi untuk neuroprotektor. Pemberian bersama obat-obat neuroprotektor dapat memperpanjang rentang terapi rTPA (Wang *et al.*, 2015). Selanjutnya, reperfusi dengan trombolitik memungkinkan obat-obat neuroprotektor dapat melakukan penetrasi lebih baik ke area-area yang mengalami iskemia.

Penerapan *Precision Medicine* Pada Manajemen Stroke Iskemik Akut

Salah satu tantangan utama dalam mengembangkan terapi baru stroke iskemik akut yang efektif dan tindakan intervensi jangka panjang untuk pemulihan stroke adalah heterogenitas stroke, termasuk etiologi, penyakit penyerta, dan faktor gaya hidup yang secara unik memengaruhi setiap individu yang selamat dari stroke. Oleh karena itu, sangat penting untuk memiliki metode yang memungkinkan untuk mengidentifikasi fenotip klinis yang luas. Salah satu cara untuk mencapai hal ini adalah melalui biomarker. Biomarker dapat dibuat dari data klinis, analisis cairan atau jaringan (misalnya transkriptomik, lipidomik, proteomik, atau metabolomik), skala luaran klinis, toksikologi, *imaging*, hasil pemeriksaan fisiologis dan histologi, analisis mikrobioma serta biokimia. Biomarker ini dapat meningkatkan ketepatan diagnostik, memprediksi luaran klinis, memilih pasien untuk uji klinis, memantau perkembangan penyakit, dan mengidentifikasi target terapi baru (Ng *et al.*, 2017), termasuk obat-obat neuroprotektor. Biomarker juga dapat secara tepat menentukan apakah suatu obat itu bermanfaat, sia-sia, atau berbahaya (Kim *et al.*, 2015).

Stroke iskemik memiliki mekanisme sangat kompleks dengan berbagai jalur yang terlibat. Masing-masing memiliki rentang waktu yang berbeda, sehingga pilihan neuroprotektor yang sesuai sulit dilakukan. Terdapat kesulitan untuk menyimpulkan bahwa perbaikan klinis untuk pasien stroke iskemik akut hanya dapat diperoleh dengan memberikan terapi satu kelas neuroprotektor saja. Setiap penelitian

terkait neuroprotektor harus mempertimbangkan; (1) perubahan patofisiologi yang mendasari setiap subtype stroke, (2) mengidentifikasi jalur dan target terapi terkait dengan waktu setelah onset stroke, dan (3) menyusun strategi terapi untuk setiap subtype stroke dan mentargetkan beberapa jalur, masing-masing dengan dosis dan waktu pemberian terapinya.

Penutup

Ke depan, terapi reperfusi, yaitu trombolisis intravena dan terapi endovaskular dalam kombinasi dengan inhibitor stres oksidatif dan nitrosatif dapat menjadi strategi terapi yang menjanjikan dalam fase (hiper) akut, dengan peningkatan resolusi inflamasi dan pemulihan jaringan neuronal pada fase akut akhir dan kronis. Beberapa penelitian pada model hewan maupun uji klinis terbatas menunjukkan efek positif terapi kombinasi pada stroke iskemik akut. Beberapa kelompok neuroprotektor memiliki target yang berbeda terhadap kaskade neurodegeneratif. Oleh karena itu, jika digunakan secara kombinasi, obat-obat tersebut dapat memiliki efek sinergis terhadap cedera iskemik, sehingga dosis setiap obat dapat dikurangi untuk membatasi toksisitas dan meningkatkan tolerabilitas pasien. Namun demikian menggabungkan dua atau lebih neuroprotektor dalam penelitian yang sama akan menambah kompleksitas desain penelitian.

Pada dua dekade terakhir ini, penelitian terapi neuroprotektif untuk stroke iskemik akut mengalami kemajuan yang sangat pesat. Keberhasilan awal dalam penelitian praklinis telah mendorong banyak obat-obat neuroprotektor ke dalam uji klinis. Menerapkan suatu teori untuk menjadikannya suatu bukti efikasi dan keamanan pada uji klinis telah membuat frustrasi para peneliti. Kurangnya model hewan yang menyerupai perjalanan penyakit stroke pada manusia, dan perbedaan antara penelitian praklinis dengan uji klinis terbukti memakan banyak biaya. Namun demikian, kita memiliki pengalaman pembelajaran dan keberhasilan, yaitu rTPA yang sudah disetujui untuk manajemen stroke iskemik akut, karena efektif dan aman jika diberikan dengan benar. Untuk itu masih banyak yang perlu dilakukan, belajar dari kegagalan

masa lalu, kami memiliki alasan untuk percaya bahwa setidaknya beberapa obat neuroprotektif akan terbukti bermanfaat.

Saat ini adalah momentum yang tepat untuk melangkah menuju masa depan baru dalam pengobatan stroke, yaitu melalui pendekatan *precision medicine*. Penerapan *precision medicine* dengan biomarker memungkinkan identifikasi fenotip pasien lebih tepat, pemantauan perkembangan penyakit dan respons terhadap terapi, serta penemuan obat-obat neuroprotektor baru.

Hadirin yang saya muliakan,

Perkenankanlah pada akhir pidato pengukuhan ini saya memanjatkan puji syukur ke hadirat Allah Subhanahu Wa Ta'ala atas limpahan karunia-Nya sehingga saya diberikan amanah jabatan terhormat sebagai Guru Besar. Mohon doa restunya agar jabatan ini dapat memberikan semangat pada diri saya untuk terus berkarya dengan niat ibadah sehingga memberikan barokah bagi kami, institusi, dan masyarakat.

Atas jabatan Guru Besar ini, saya mengucapkan banyak terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu pencapaian ini. Penghargaan dan terima kasih saya sampaikan kepada Pemerintah Republik Indonesia, dalam hal ini Menteri Pendidikan, Kebudayaan, Riset dan Teknologi atas kepercayaan yang diberikan kepada saya dengan amanah jabatan Guru Besar dalam bidang Neurologi di Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada.

Ucapan terima kasih juga saya sampaikan kepada Rektor Universitas Gadjah Mada, Prof. dr. Ova Emilia, M.Med.Ed., Ph.D., Sp.OG(K); Ketua dan Sekretaris Senat Akademik; serta seluruh anggota Senat Akademik Universitas Gadjah Mada yang telah menyetujui dan mengusulkan saya sebagai Guru Besar.

Ucapan terima kasih juga saya sampaikan kepada Dekan FK-KMK UGM, Prof. dr. Yodi Mahendradhata, M.Sc., Ph.D., FRSPH beserta para Wakil Dekan FK-KMK UGM; dr. Ahmad Hamim Sadewa, Ph.D.; Prof. Dr. dr. Hera Nirwati, M.Kes., Sp.MK.; Dr. dr. Lina Choridah, Sp.Rad(K); dan Dr. dr. Sudadi, Sp.An., KNA., KAR.; Asisten Wakil Dekan FK-KMK UGM, dr. Yoyo Suhoyo, M.Med.Ed.,

Ph.D.; dr. Arief Budiyanto, Ph.D., Sp.KK(K); Lely Lusmilasari, S.Kep., M.Kes., Ph.D.; dr. Datu Respatika, Ph.D., Sp.M., dan Prof. dr. Gunadi, Ph.D, Sp.BA., Subsp.D.A(K), yang selalu memberikan dukungan.

Ucapan terima kasih setulusnya saya ucapkan kepada Ketua Senat FK-KMK UGM, Prof. dr. Tri Wibawa, Ph.D., Sp.MK(K) beserta Sekretaris Senat FK-KMK UGM, Dr. dr. Satiti Retno Pudjiati, Sp.KK(K); dan seluruh anggota Senat FK-KMK UGM yang telah menyetujui dan mengusulkan saya sebagai Guru Besar.

Terima kasih saya haturkan kepada Direktur Utama RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta, dr. Sri Endarini, MPH.; Prof. dr. Budi Mulyono, Sp.PK(K), MM.; dr. Mochammad Syafak Hanung, Sp.A., MPH.; Dr. dr. Darwito, SH., Sp.B(K)Onk.; dr. Rukmono Siswishanto, Sp.OG(K), M.Kes., MPH.; dan dr. Eniarti, M.Sc., Sp.KJ., MMR., beserta jajaran direksi atas kesempatan dan dukungannya untuk melaksanakan pelayanan dan penelitian di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta.

Ungkapan terima kasih disertai penghargaan yang setinggi-tingginya saya sampaikan kepada guru-guru saya di SD Negeri VI Kebumen; SD Muhammadiyah II Karangkajen Yogyakarta; SMP Negeri II Yogyakarta; SMA Negeri Tirtonirmolo Yogyakarta, serta kepada seluruh dosen saya di Fakultas Kedokteran UGM yang telah membimbing selama pendidikan dokter dan spesialis; dosen-dosen saya di Kolegium Neurologi Indonesia yang telah memberikan bimbingan pendidikan konsultan sehingga saya mencapai jenjang akademik tertinggi ini.

Kepada para Guru Besar, Dosen dan segenap tenaga kependidikan di FK-KMK UGM, saya berutang budi atas semua pembelajaran yang telah diberikan kepada saya sejak saya mahasiswa. Ungkapan terima kasih atas semua dukungan dan kesempatan terhadap saya untuk mencapai jabatan fungsional tertinggi ini kepada Ketua Departemen Neurologi FK-KMK UGM sebelumnya, (alm) dr. Imam Rusdi, Sp.S(K); (alm) Prof. Dr. dr. Samekto Wibowo, P.Far.K, Sp.FK(K), Sp.S(K), dan Prof. Dr. dr. Rusdi Lamsudin, M.Med.Sc. Sp.S(K), yang telah menerima saya sebagai keluarga besar Departemen Neurologi FK-KMK UGM.

Ucapan terima kasih setulusnya saya ucapkan kepada dr. Sri Endarini, MPH., Direktur Utama RSUP Dr. Sardjito periode 1998–2009, yang telah menerima saya sebagai SMF Saraf RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Terima kasih saya haturkan kepada Prof. Dr. dr. Hardyanto Soebono, Sp.KK(K), Dekan FK UGM periode 2000-2008 yang telah menerima saya sebagai keluarga besar FK UGM.

Pendidikan spesialis yang saya ikuti di bidang neurologi tidak mungkin akan dapat terselesaikan tanpa bimbingan guru-guru saya. Untuk itu saya menghaturkan terima kasih yang setulus-tulusnya kepada guru-guru saya di Departemen Neurologi FK-KMK UGM;(alm) dr. Suharso, Sp.KJ., Sp.S(K); Prof. Dr. dr. Rusdi Lamsudin, M.Med.Sc., Sp.S(K); Prof. dr. Harsono, Sp.S(K); (alm) Prof. Dr. dr. Samekto Wibowo, P.Far.K, Sp.FK(K), Sp.S(K); (alm) Prof. dr. KRT Lucas Meliala, Sp.KJ., Sp.S(K); Prof. Dr. dr. Sri Sutarni, Sp.S(K); (alm) dr. Bambang Suryoatmojo, Sp.S(K); dr. Pernodjo Dahlan, Sp.S(K); dr. Siti Musfiroh, DTM&H., Sp.S(K); dr. L. Laksmiasanti, Sp.S(K); (alm) dr. Damodoro Nuradyo, Sp.S(K); (alm) dr. Imam Rusdi, Sp.S(K); dr. Moh Was'an, Sp.S(K); Dr. dr. Ahmad Asmedi, M.Kes., Sp.S(K).

Rasa hormat dan terima kasih juga saya haturkan kepada (alm) Prof. Dr. dr. Samekto Wibowo, P.Far.K., Sp.FK(K), Sp.S(K); dr. Ahmad Hamim Sadewa, Ph.D., dan Prof. Dr. dr. H. Rusdi Lamsudin, M.Med.Sc., Sp.S(K), yang membimbing saya sehingga berhasil menyelesaikan pendidikan doktor di bidang neurologi di FK-KMK UGM.

Saya menghaturkan terima kasih yang setulus-tulusnya kepada Prof. dr. Sofia Mubarika Haryana, M.Med.Sc., Ph.D., yang telah mengenalkan dasar-dasar biologi molekuler kepada saya, juga kepada Prof. dr. Hari Kusnanto Josef, S.U., Dr.PH., dan Prof. dr. Mohammad Hakimi, Sp.OG(K), Ph.D., yang telah mengenalkan dasar-dasar biostatistik dan epidemiologi kepada saya.

Kepada seluruh kolega saya di Departemen Neurologi FKKMK UGM; Dr. dr. Astuti, Sp.S(K); dr. Indarwati Setyaningsih, Sp.S(K); dr. Sekar Satiti, Sp.S(K); Dr. dr. Abdul Gofir, M.Sc., Sp.S(K); Dr. dr. Paryono, Sp.S(K); Dr. dr. Cempaka Thursina Srie Setyaningrum, Sp.S(K); dr. Subagya, Sp.S(K); dr. Yudiyanta,

Sp.S(K); dr. Tommy Rachmat Setyawan, Sp.S (K), FINS., FINA.; dr. Kusumo Dananjoyo, M.Sc., Sp.S(K); Dr. dr. Atitya Fithri Khairani, M.Sc., Sp.S(K); dr. Indra Sari Kusuma Harahap, Ph.D., Sp.S(K); dr. Rusdy Ghazali Malueka, Ph.D, Sp.N(K); dr. Whisnu Nalendra Tama, Sp.N(K); dr. Desin Pambudi Sejahtera, M.Sc., Sp.N(K); dr. Amelia Nur Vidyanti, Ph.D., Sp.N(K); dr. Mawaddah Ar Rochmah, Ph.D., Sp.N; dr. Bardatin Lutfi Aifa, M.Res., Ph.D.; dr. Abdullah Syafiq Edyanto, M.Biomed.; dan dr. Vega Pratiwi Putri, M.Sc., Sp.N., terima kasih atas semua dukungannya terhadap pengusulan Guru Besar saya.

Kepada semua tenaga kependidikan Departemen Neurologi FK-KMK UGM; Aliyah, S.E.; Kusmaryati Susanti, S.E.; Dion Zuli Hermawan, S.Kom.; Ristiyani Avi Musyarafah, Amd.AK; Yuliani; dan Agus Nanang, saya mengucapkan terima kasih atas semua dukungan dan kerja sama yang sangat baik.

Ucapan terima kasih tak terhingga saya haturkan kepada Prof. dr. Amin Husni, PAK(K), Sp.S(K), M.Sc. dari Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, dan Prof. Dr. dr. Suroto, Sp.S(K), FAAN., dari Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta, yang telah berkenan memberikan rekomendasi dalam pengusulan Guru Besar saya.

Proses pengajuan Guru Besar ini tidak mungkin dapat saya lakukan tanpa peran dan bantuan teman-teman SDM; Mbak Aris Setyowati, S.S.; Mas Budi Aprilianto, A.Md.; Mbak Eryka Novrianta; Mbak Erlina Apriliantika, S.E.; Mbak Khodariyah; Mbak Noniek Rianita, A.Md.; Mas Randy Prihandoko, A.Md.; Mbak Sany Nuraini; Mbak Sischa Ayu Nirmala Dewi; Mas Supri; Mbak Nadhifah Azzahrah Yumna, S.Kep., Ns.; Mbak Fibriana Winda Pramesti, S.Kep., Ners.; Pak Anton, dan Ibu Kenok yang membantu dengan sepuh hati menghadapi semua proses yang harus dilalui, untuk itu saya mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya.

Tiada rangkaian kata maupun kalimat yang dapat mencukupi ungkapan rasa terima kasih saya kepada ayah saya, (alm) Bapak Nurhidayat Irfa'i, yang banyak memberikan makna dan keteladanan dalam hidup saya, walaupun hanya sebentar Bapak dapat mendampingi putra-putranya. Untuk ibu saya Ibu Isnainizar, terima kasih untuk senantiasa menjadi ibu yang selalu mendampingi dan membimbing

putra-putranya sepanjang masa. Terima kasih Ibu, doamu siang dan malam telah mewujudkan sesuatu yang tidak pernah saya impikan sebelumnya, menjadi Guru Besar di Universitas Gadjah Mada, yang sangat terhormat ini.

Kepada Bapak/Ibu Mertua saya, (alm) Bapak Drs. Soemarsono, dan Ibu Sriyati, saya mengucapkan terima kasih atas dukungan selama saya menempuh pendidikan dan semua bimbingannya selama ini. Kepada saudara-saudara saya, Ir. Iskaq Edi Pramono dan Mbak Rini; Ir. Ilyas Fajar Martono dan Mbak Enny; Ir. Isa Ibnu Sutopo dan Mbak Anik, juga kepada saudara ipar saya, (alm) Dr. Ir. Ipung Punto Yuwono dan Mbak Evi; Papang Permadi Prasetyo, SE., MM. dan Mbak Yun; Hening Nakulo Adi, SE., MM. dan Mbak Dian, beserta semua keponakan yang saya cintai, terima kasih atas dukungan dan dorongannya selama ini.

Penghargaan dan ungkapan terima kasih setinggi-tingginya juga saya sampaikan kepada isteri saya tercinta Dr. Drg. Punik Mumpuni Wijayanti, M.Kes., yang dengan segala pengertian, perhatian, kesetiaan, pengorbanan, kerelaan, ketulusikhlasan, dan kesabaran telah memberikan dorongan serta mendampingi saya siang dan malam, dalam suka dan duka selama lebih dari 30 tahun. Kepada anak-anak saya, dr. Diajeng Gayatri Kusumaningtyas dan dr. Ihsan Yudhitama, Dyah Sekar Ayu Kusumaning Putri, terima kasih atas segala kesabaran, pengorbanan, pengertian, dan kehangatan serta keceriaan yang selalu ada, khususnya cucu saya Alisha. Semoga kalian semua menjadi anak-anak yang selalu *birrul walidain*, terjaga kesholehannya, bermartabat, rendah hati, berjiwa sosial dan berbudi luhur serta memberi manfaat bagi keluarga, masyarakat, agama dan negara.

Masih banyak lagi ungkapan penghargaan dan terima kasih yang ingin saya utarakan pada kesempatan yang berbahagia ini. Namun ada keterbatasan waktu dan ruang sehingga saya tidak mampu menyampaikannya satu per satu. Untuk itu, secara tulus saya mohon maaf yang sebesar-besarnya. Pada kesempatan yang amat berbahagia ini saya bermohon pada Allah Ta'ala, semoga amal kebaikan bapak, ibu dan saudara sekalian kepada diri saya dan keluarga saya dilipatgandakan oleh Allah Subhanahu Wa Ta'ala. Akhir kata, teriring ucapan *alhamdulillah rabbil'alamiin*, saya mengakhiri pidato

pengukuhan ini. Atas kesabaran dan perhatian para hadirin sekalian saya menghaturkan penghargaan yang sebesar-besarnya dan terima kasih.

Wabillahi taufiq wal hidayah

Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakaatuh

DAFTAR PUSTAKA

- Abdullahi W, Tripathi D, Ronaldson PT. Blood-brain barrier dysfunction in ischemic stroke: targeting tight junctions and transporters for vascular protection. *Am J Physiol Cell Physiol* 2018; 315(3):C343-C56.
- Berge E, Whiteley W, Audebert H, De Marchis GM, Fonseca AC, Padiglioni C, *et al.* European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J* 2021; 6(1):I-LXII.
- Catanese L, Tarsia J, Fisher M. Acute ischemic stroke therapy overview. *Circ Res* 2017; 120(3):541-58.
- Chamorro Á, Dirnagl U, Urra X, Planas AM. Neuroprotection in acute stroke: targeting excitotoxicity, oxidative and nitrosative stress, and inflammation. *Lancet Neurol* 2016; 15(8):869-81.
- Cipolla MJ, Liebeskind DS, Chan SL. The importance of comorbidities in ischemic stroke: Impact of hypertension on the cerebral circulation. *J Cereb Blood Flow Metab* 2018; 38(12):2129-49.
- Clark WM, Warach SJ, Pettigrew LC, Gammans RE, Sabounjian LA. A randomized dose-response trial of citicoline in acute ischemic stroke patients. Citicoline Stroke Study Group. *Neurology* 1997; 49(3):671-8.
- Clark WM, Wechsle LR, Sabounjian LA, Schwiderski UE. A phase III randomized efficacy trial of 2000 mg citicoline in acute ischemic stroke patients. *Neurology* 2001; 57(9):1595-602.
- Ehrenreich H, Weissenborn K, Prange H, Schneider D, Weimar C, Wartenberg K, *et al.* Recombinant human erythropoietin in the treatment of acute ischemic stroke. *Stroke* 2009; 40(12):e647-56.
- Elting JW, Sulter GA, Kaste M, Lees KR, Diener HC, Hommel M, *et al.* AMPA antagonist ZK200775 in patients with acute ischemic stroke: possible glial cell toxicity detected by monitoring of S-100B serum levels. *Stroke* 2002; 33(12):2813-8.

- Fogel DB. Factors associated with clinical trials that fail and opportunities for improving the likelihood of success: a review. *Contemp Clin Trials Commun* 2018; 11:156-64.
- Ginsberg MD. Current status of neuroprotection for cerebral ischemia: synaptic overview. *Stroke* 2009; 40(3 Suppl):S111-4.
- Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, *et al.* Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet* 2016; 387(10029):1723-31.
- Grotta J. Lubeluzole treatment of acute ischemic stroke. The US and Canadian Lubeluzole Ischemic Stroke Study Group. *Stroke* 1997; 28(12):2338-46.
- Gupta SK. Use of Bayesian statistics in drug development: Advantages and challenges. *Int J Appl Basic Med Res* 2012; 2(1):3-6.
- Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, *et al.* Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359(13):1317-29.
- Hall ED, Traystman RJ. Role of animal studies in the design of clinical trials. *Front Neurol Neurosci* 2009; 25:10-33.
- Hasan TF, Hasan H, Kelley RE. Overview of Acute Ischemic Stroke Evaluation and Management. *Biomedicines* 2021; 9(10):1486.
- Haupt M, Gerner ST, Bähr M, Doeppner TR. Neuroprotective Strategies for Ischemic Stroke-Future Perspectives. *Int J Mol Sci* 2023; 24(5):4334.
- Hong JM, Choi MH, Sohn SI, Hwang YH, Ahn SH, Lee YB, *et al.* Safety and Optimal Neuroprotection of neu2000 in acute Ischemic stroke with reCanalization: study protocol for a randomized, double-blinded, placebo-controlled, phase-II trial. *Trials* 2018; 19(1):375.
- Jonas S, Aiyagari V, Vieira D, Figueroa M. The failure of neuronal protective agents versus the success of thrombolysis in the treatment of ischemic stroke. The predictive value of animal models. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 939:257-267.

- Kidwell CS, Liebeskind DS, Starkman S, Saver JL. Trends in acute ischemic stroke trials through the 20th century. *Stroke* 2001; 32(6):1349-59.
- Kim J, Thrift AG, Nelson MR, Bladin CF, Cadilhac DA. Personalized medicine and stroke prevention: where are we? *Vasc Health Risk Manag.* 2015 Dec 2;11:601-11.
- Kuriakose D, Xiao Z. Pathophysiology and Treatment of Stroke: Present Status and Future Perspectives. *Int J Mol Sci* 2020; 21(20):7609.
- Lai TW, Zhang S, Wang YT. Excitotoxicity and stroke: identifying novel targets for neuroprotection. *Prog Neurobiol* 2014; 115:157-88.
- Lampl Y, Boaz M, Gilad R, Lorberboym M, Dabby R, Rapoport A, *et al.* Minocycline treatment in acute stroke: an open-label, evaluator-blinded study. *Neurology* 2007; 69(14):1404-10.
- Lapergue B, Blanc R, Gory B, Labreuche J, Duhamel A, Marnat G, *et al.* Effect of Endovascular Contact Aspiration vs Stent Retriever on Revascularization in Patients with Acute Ischemic Stroke and Large Vessel Occlusion: The ASTER Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 318(5):443-52.
- Liang J, Luo C, Ke S, Tung TH. Stroke related knowledge, prevention practices and associated factors among stroke patients in Taizhou, China. *Prev Med Rep* 2023; 35:102340.
- Ling L, Hou Q, Xing S, Yu J, Pei Z, Zeng J. Exogenous kallikrein enhances neurogenesis and angiogenesis in the subventricular zone and the peri-infarction region and improves neurological function after focal cortical infarction in hypertensive rats. *Brain Res* 2008; 1206:89-97.
- Macrae IM, Allan SM. Stroke: The past, present and future. *Brain Neurosci Adv* 2018; 2:2398212818810689.
- Marques BL, Carvalho GA, Freitas EMM, Chiareli RA, Barbosa TG, Di Araújo AGP, *et al.* The role of neurogenesis in neurorepair after ischemic stroke. *Semin Cell Dev Biol* 2019; 95:98-110.
- Martinsson L, Wahlgren NG. Safety of dexamphetamine in acute ischemic stroke: a randomized, double-blind, controlled dose-escalation trial. *Stroke* 2003; 34(2):475-81.

- Narayan SK, Grace Cherian S, Babu Phaniti P, Babu Chidambaram S, Rachel Vasanthi, AH, Arumugam M. Preclinical animal studies in ischemic stroke: Challenges and some solutions. *Animal Model Exp Med* 2021; 4(2):104-15.
- Neuhaus AA, Couch Y, Hadley G, Buchan AM. Neuroprotection in stroke: the importance of collaboration and reproducibility. *Brain* 2017; 140(8):2079-92.
- Ng GJL, Quek AML, Cheung C, Arumugam TV, Seet RCS. Stroke biomarkers in clinical practice: A critical appraisal. *Neurochem Int.* 2017 Jul;107:11-22.
- Nighoghossian N, Berthezène Y, Mechtouff L, Derex L, Cho TH, Ritzenthaler T, *et al.* Cyclosporine in acute ischemic stroke. *Neurology* 2015; 84(22):2216-23.
- Ogawa A, Yoshimoto T, Kikuchi H, Sano K, Saito I, Yamaguchi T, *et al.* Ebselen in acute middle cerebral artery occlusion: a placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Cerebrovasc Dis* 1999; 9(2):112-8.
- Paul S, Candelario-Jalil E. Emerging neuroprotective strategies for the treatment of ischemic stroke: An overview of clinical and preclinical studies. *Exp Neurol* 2021; 335:113518.
- Sheu SS, Nauduri D, Anders MW. Targeting antioxidants to mitochondria: a new therapeutic direction. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1762(2):256-65.
- Sutherland BA, Minnerup J, Balami JS, Arba F, Buchan AM, Kleinschnitz C. Neuroprotection for ischaemic stroke: translation from the bench to the bedside. *Int J Stroke* 2012; 7(5):407-18.
- Wang Y, Li Q, Wang J, Zhuang QK, Zhang YY. Combination of thrombolytic therapy and neuroprotective therapy in acute ischemic stroke: is it important? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19(3):416-22.
- Wang YD, Lu RY, Huang XX, Yuan F, Hu T, Peng Y, *et al.* Human tissue kallikrein promoted activation of the ipsilesional sensorimotor cortex after acute cerebral infarction. *Eur Neurol* 2011; 65(4):208-14.
- Watts ME, Pocock R, Claudianos C. Brain Energy and Oxygen Metabolism: Emerging Role in Normal Function and Disease.

- Front Mol Neurosci 2018; 11:216. Woodruff TM, Thundyil J, Tang SC, Sobey CG, Taylor SM, Arumugam TV. Pathophysiology, treatment, and animal and cellular models of human ischemic stroke. *Mol Neurodegener* 2011; 6(1):11.
- Xu H, Wang E, Chen F, Xiao J, Wang M. Neuroprotective Phytochemicals in Experimental Ischemic Stroke: Mechanisms and Potential Clinical Applications. *Oxid Med Cell Longev* 2021; 2021:6687386.
- Yamaguchi T, Sano K, Takakura K, Saito I, Shinohara Y, Asano T, *et al.* Ebselen in acute ischemic stroke: a placebo-controlled, double-blind clinical trial. Ebselen Study Group. *Stroke* 1998; 29(1):12-17.
- Yang SH, Liu R. Four Decades of Ischemic Penumbra and Its Implication for Ischemic Stroke. *Transl Stroke Res* 2021; 12(6):937-45.
- Zhang J, Wei R, Chen Z, Luo B. Piracetam for Aphasia in Post-stroke Patients: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *CNS Drugs* 2016; 30(7):575-87.
- Zhou Z, Lu J, Liu WW, Manaenko A, Hou X, Mei Q, *et al.* Advances in stroke pharmacology. *Pharmacol Ther* 2018; 191:23-42.
- Zhu Z, Fu Y, Tian D, Sun N, Han W, Chang G, *et al.* Combination of the Immune Modulator Fingolimod with Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Pilot Trial. *Circulation* 2015; 132(12):1104-12.

RIWAYAT HIDUP



Nama : Ismail Setyopranoto
 Tempat/Tgl Lahir : Kebumen, 6 Mei 1963
 N I P : 196305061989031002
 Jabatan fungsional : Guru Besar
 Pangkat/Golongan : Pembina Utama Muda/IV/c
 Alamat Rumah : Gang Harjuno 2 Ngabean Kulon Sinduharjo
 Ngaglik, Sleman.
 Alamat kantor : Divisi Serebrovaskuler, Departemen Neurologi,
 FK- KMK UGM/KSM Saraf RSUP Dr Sardjito
 E-mail : ismail.setyopranoto@ugm.ac.id

Keluarga

Isteri : Dr. Drg. Punik Mumpuni Wijayanti, M.Kes.
 Anak : 1. dr. Diajeng Gayatri Kusumaningtyas
 2. Dyah Sekar Ayu Kusumaning Putri

Pendidikan

1970-1975 : SD Negeri VI Kebumen
 1975 : SD Muhammadiyah II Karangjajen Yogyakarta
 1975-1979 : SMP Negeri II Yogyakarta
 1979-1982 : SMA Negeri Tirtonirmolo Yogyakarta
 1982-1988 : Dokter Umum, FK UGM
 1997-2000 : Spesialis Saraf, FK UGM
 2009 : Konsultan Serebrovaskuler PERDOSSI
 2009-2012 : Doktor, FK UGM

Pelatihan / Workshop

- 2014 : Training of Standard Operating Procedure (SOP) for Research Ethics Committes. Faculty of Medicine, UGM
- 2016 : Training Ethics Education: Improving the Review of Various Types of Protocols. University of the Philippines Manila
- 2017 : Stem Cell for the future medicine from basic to clinic. Faculty of Medicine Universitas Airlangga Surabaya
- 2017 : Education Program Teaching Course of Stroke, Neuroimaging and Neurointervention, Kyoto, Japan
- 2019 : Pelatihan Reviewer Penelitian Angkatan VIII tahun 2019, DitJen Penguatan Riset dan Pengembangan, di Solo.

Riwayat Pekerjaan / Jabatan

- 1989-1990 : Dokter Umum di Puskesmas Salam Kabupaten Magelang
- 1990-1996 : Kepala Puskesmas Tegalrejo Kabupaten Magelang
- 2002-2006 : Sekretaris Program Studi Ilmu Penyakit Saraf FK UGM
- 2004-2012 : Ketua Unit Stroke RSUP Dr Sardjito Yogyakarta
- 2007 : Anggota Tim Terpadu Pendidikan dan Pelayanan Kegawatdaruratan FK UGM - RSUP Dr Sardjito
- 2007-2011 : Ketua IV Pimpinan Pusat Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia (PP PERDOSSI)
- 2011-2015 : Ketua II PERDOSSI Cabang Yogyakarta
- 2013-2016 : Koordinator Klaster Neurologi Program Pendidikan Doktor FK UGM
- 2014-2015 : Sekretaris Bagian Ilmu Penyakit Saraf FK UGM
- 2015-2019 : Ketua Yayasan Stroke Indonesia Cabang Yogyakarta.
- 2015-2019 : Ketua Umum PERDOSSI Cabang Yogyakarta
- 2016-2020 : Kepala Departemen Ilmu Penyakit Saraf FK-KMK UGM
- 2016-2020 : Anggota Komisi 2 Senat FK-KMK UGM
- 2016-2020 : Anggota Development Team FK-KMK UGM
- 2019-2024 : Ketua II Kolegium Neurologi Indonesia
- 2021-2026 : Kepala Departemen Neurologi FK-KMK UGM
- 2021-2026 : Anggota Komisi 2 Senat FK-KMK UGM
- 2023-2027 : Ketua Komisi Uji Kompetensi Kolegium Neurologi Indonesia

Perolehan Hak Kekayaan Intelektual (HKI)

- 2019 : Buku Panduan Indikator Pengukuran Kualitas Layanan Home Care Untuk Pasien Stroke di Indonesian,
- 2021 : Modul Pencegahan Stroke pada Hipertensi,
- 2021 : Modul Fasilitator Pencegahan Stroke pada Hipertensi,
- 2021 : Paten I - Formula Makanan Fungsional yang berbahan Utama Ikan Gabus (*Channa Striata*) dan Labu Kuning (*Cucurbita Maxima*),
- 2023 : Surat Pencatatan Ciptaan Program Komputer, Aplikasi Alarm Peningkat Waktu Minum Obat (i-MOBA)
- 2023 : Paten II - Metode Pembuatan Makanan Fungsional Bubuk yang Berbahan Utama Ikan Gabus (*Channa Striata*) dan Labu Kuning (*Cucurbita Maxima*)

Penghargaan

2016 : Dosen berprestasi Universitas Gadjah Mada

Keanggotaan Perhimpunan Profesi

- 1989 – sekarang : Ikatan Dokter Indonesia (IDI)
- 2000 – sekarang : Perhimpunan Dokter Spesialis Neurologi Indonesia (PERDOSNI)
- 2012 – sekarang : Akademi Ilmu Pengetahuan Yogyakarta
- 2016 – sekarang : Perhimpunan Dokter Pendidik Klinik Indonesia
- 2017 – sekarang : American Heart Association / American Stroke Association, membership number 237044019

Publikasi Ilmiah Pada Jurnal Internasional Bereputasi

1. Widyadharma E, Satiti S, Nuradyo D, Setyopranoto I, Wijayanti Y. The difference of CD4 count between HIV positive patients with cognitive decline and without cognitive decline. *Biomedical & Pharmacology Journal* 2017; 10(2).
2. Malueka RG, Dwianingsih EK, Sutarni S, Bawono RG, Bayuangga HF, Gofir A, Setyopranoto I. The D allele of the angiotensin-converting enzyme (ACE) insertion/deletion (I/D) polymorphism is associated with worse functional outcome of ischaemic stroke. *Int J Neurosci.* 2018 Aug;128(8):697-704.

3. Rahayu UB, Wibowo S, Setyopranoto I. Development of motor learning implementation for ischemic stroke: finding expert consensus. *Journal Medical Science* 2017; 49(4): 200-16.
4. Rahmayani F, Paryono, Setyopranoto I. The role of ejection fraction to clinical outcome of acute ischemic stroke patients. *Journal of Neurosciences in Rural Practice* 2018; 9 :197-202.
5. Rahayu UB, Wibowo S, Setyopranoto I. Butir-butir penting tentang neurorestorasi untuk pasien pasca stroke iskemik: Pandangan dokter dan fisioterapis berdasarkan penilaian validitas isi. *Seminar Nasional Pendidikan Biologi dan Saintek II tahun 2017*.
6. Akbar M, Misbach J, Susatia F, Rasyid A, Alfa AY, Syamsudin T, Kustiowati E, Tjahjadi MI, Haddani MH, Zakaria TS, Suratno, Amalia L, Birawa ABP, Tugasworo D, Setyopranoto I, Raharjo E, Purwata TE, I Made OD. Clinical features of transient ischemic attack or ischemic stroke patients at high recurrence risk in Indonesia. *Neurology Asia* 2018; 23(2) : 107-13.
7. Utami DKI, Setyopranoto I, Miasa IM, Suratna IW, Wibowo S. Building design and performance test of vibration beds with whole body vibration. *Journal of Global Pharma Technology*, 2018; 10(05):35-40.
8. Barus J, Setyopranoto I, Sadewa AH, Wibowo S. The role of vascular endothelial growth factor in diabetic polyneuropathy. *International Journal of Medical Reviews and Case Reports*. 2018.
9. Barus J, Setyopranoto I, Sadewa AH, Wibowo S. Vascular endothelial growth factor 936 c/t gene polymorphism in Indonesian subjects with diabetic polyneuropathy. *Macedonian Journal of Medical Sciences* 2018 Oct 25; 6(10):1784-9.
10. Setyopranoto I, Malueka RG, Panggabean AS, Widyadharma IPE, Sadewa AH, Lamsudin R, Wibowo S. Association between Increased Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) Levels with Hyperglycaemia Incidence in Acute Ischemic Stroke Patients. *Macedonian Journal of Medical Sciences* 2018 Nov 25; 6(11):2067-72.
11. Sasmita PK, Setyopranoto I, Wibowo S, Sadewa AH. Correlation between serum S100 β protein level with neurological deficit in

patients with acute intracerebral hemorrhage. *Bali Medical Journal (Bali Med J)* 2018;8(1): 63-8.

12. Adrin R, Setyopranoto I, Setyaningsih I. Role of neutrophil lymphocyte ratio on clinical outcome of acute ischemic stroke patients. *Cerebrovasc Dis* 2018;46(suppl 1):1–49.
13. Setyaningsih I, Sari DA, Setyopranoto I, Asmedi A, Dananjoyo K, Gofir A. *Cerebrovasc Dis* 2018;46(suppl 1):1–49.
14. Malueka R, Dwianingsih E, Hartanto R, Dewi B, Fitria F, Bayuangga H, Panggabean A, Wicaksono A, Dananjoyo K, Setyopranoto I, Asmedi A. Path-02. Association of IDH1 mutation with histological type in Indonesian glioma. *Neuro Oncol* 2018 Nov;20(Suppl 6):vi158.
15. Setyopranoto I, Sadewa AH, Wibowo S, Widyadharma IPE. Comparison of mean VEGF-A expression between acute ischemic stroke patients and non-ischemic stroke subjects. *OAMJMS* 2019 Mar 15; 7(5)
16. Rahayu UB, Wibowo S, Setyopranoto I. The effectiveness of early mobilization time on balance and functional ability after ischemic stroke. *OAMJMS*.
17. Setyopranoto I, Fuad H, Panggabean A, Sarastiti, Lazuardi L, Sari FST, Ghazali R. Prevalence of stroke and associated risk factors in Sleman. *Stroke Research and Treatment*. 2019; Article ID 2642458, 8 pages.
18. Rosmelia, Setyopranoto I, Hadi H, Wirohadidjojo W. The effect of Ramadan fasting on sebum production: association with nutritional intakes and sleeping pattern. *Bangladesh Journal of Medical Science* 2019; 18 (03): 546-51
19. Handayani ES, Susilowati R, Setyopranoto I, Partadiredja G. Transient Bilateral Common Carotid Artery Occlusion (tBCCAO) of rats as a model of global cerebral ischemia. *Bangladesh Journal of Medical Science* 2019; 18 (03): 491-500.
20. Chayati N, Effendy C, Setyopranoto I. Modified Delphi consensus on developing home care service quality indicator for stroke survivor in Yogyakarta, Indonesia. *Open Access Maced J Med Sci* 2019 May 31; 7(10):1712-8.

21. Rahayu UB, Wibowo S and Setyopranoto I. Neurorestoration: Programme management for post-ischemic stroke patients. *International Journal of Healthcare Management*.
22. Susetyowati, Lestari L.A, Setyopranoto I, Probosuseno, Astuti H, Wijayanti PM. Potential of local food-based enteral nutrition to improve patient's nutrition status in hospital in Yogyakarta, Indonesia. *Journal of Food and Nutrition Research* 2019; 7(8): 568-72. DOI:10.12691/jfnr-7-8-3
23. Widyadharma IPE, Limawan MA, Putri AAA, Dewi L, Adnyana IMO, Samatra DPGP, Setyopranoto I, Sudewi AAR. Risk factors for peripheral neuropathy in HIV patients: A systematic review. *Annals of Medical Research* 2019.
24. Kusumawati AD, Sutarni S, Subagya, Setyopranoto I, Malueka RG. Blood cholinesterase level is associated with tremor of farmer with pesticide exposure in Indonesia. *Journal of the Neurological Sciences* 2019; 405: 269.
25. Artriawan N, Sutarni S, Paryono, Setyopranoto I, Setyaningsih I. Clinical pathway as a system that influences clinical outcome improvement of acute ischemic stroke in stroke unit RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. *Journal of the Neurological Sciences* 2019; 405: 152
26. Sebayang D, Sutarni S, Thursina C, Setyopranoto I. Profile of pediatric stroke in Sardjito General Hospital Indonesia on 2018: Descriptive study. *Journal of the Neurological Sciences* 2019; 405: 24
27. Kusumawati AD, Setyopranoto I, Gofir A. Stroke in evan syndrome. *Journal of the Neurological Sciences* 2019; 405: 6-7
28. Marliana A, Yudianta, Subagya, Setyopranoto I, Setyaningsih I, Thursina C, Setyawan R, Rathomy S. The efficacy of pulsed radiofrequency intervention of the lumbar dorsal root ganglion in Patients with Chronic Lumbar Radicular Pain. *Medical Journal of Malaysia* 2020;75(2): 100-5.
29. Vidyanti AN, Hsieh JY, Lin KJ, Fang YC, Setyopranoto I, Hu CJ. Role of HMGB1 in an animal model of vascular cognitive impairment induced by chronic cerebral hypoperfusion. *Int. J. Mol. Sci* 2020; 21: 2176.

30. Chayati N, Setyopranoto I, Effendy C. The Effectiveness of home-based care interventions for stroke survivors: a systematic review of physical and psychological outcomes. *Malaysian Journal of Public Health Medicine* 2020;20(1): 199-219.
31. Setyopranoto I & Rakhmawati N. Correlation between aortic diameter and CIMT with functional outcome in acute ischemic stroke. *Biomedical & Pharmacology Journal* March 2020;13(2):.887-94.
32. Malueka RG, Rahman A, Dwianingsih EK, Panggabean AS, Bayuangga HF, Alifaningdyah S, Innayah MR, Febriana SA, Setyaningsih I, Setyaningrum CTS, Gofir A, Sutarni S, Setyopranoto I. Blood Cholinesterase Level is Associated with Cognitive Function in Indonesian School-age Children Exposed to Pesticides. *Open Access Maced J Med Sci.* 2020 Apr. 25 ;8(E):81-6.
33. Prodjohardjono A, Vidyanti AN, Susianti NA, Sudarmanta, Sutarni S, Setyopranoto I. Higher level of acute serum VEGF and larger infarct volume are more frequently associated with post-stroke cognitive impairment. *PLoS One* 2020;15(10):e0239370.
34. Setyopranoto I, Argo IW, Ramadhani AF, Dwianingsih EK, Tama WN, Gofir A, Thursina C, Panggabean AS, Sutarni S, Malueka RG. the association between pesticide exposure and neurological signs and symptoms in farmers in Magelang District, Central Java, Indonesia. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences* 2020 Oct 08; 8(E):538-43.
35. Astuti, Sutarni S, Setyopranoto I. Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) level may predict the functional outcome of acute ischemic stroke patients. *Biomedical & Pharmacology Journal*, December 2020;13(4):1963-73.
36. Rahayu UB, Wibowo S, Setyopranoto I, Romli MH. Effectiveness of physiotherapy interventions in brain plasticity, balance and functional ability in stroke survivors: A randomized controlled trial. *NeuroRehabilitation* 2020 (47): 463–70.
37. Ar Rochmah M, Satiti S, Setyopranoto I, Harahap ISK, Sejahtera DP, Nugroho DB, Sutarni S. Neurological findings in patients with

- COVID-19: a systematic review. *J Med Sci* 2020;52(3 (SI)): 111-24
38. Setyopranoto I, Susetyowati, Lestari LA, Probosuseno, Wijayanti PM, Rochmah MA. the effects of local food-based enteral nutrition to improve nutritional status of post-stroke patients. *J Neurosci Rural Pract* 2021 Jan;12(1):204-09.
 39. Upoyo AS, Setyopranoto I, Pangastuti HS. the modifiable risk factors of uncontrolled hypertension in stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke research and treatment* 2021; 6683256.
 40. Lestari LA, Susetyowati, Setyopranoto I, Probosuseno, Astuti H. Physicochemical and organoleptic properties of local food-based enteral nutrition product to mitigate patient malnutrition. *Current Nutrition & Food Science* 2021; 17: 509-15.
 41. Marliana A, Setyopranoto I, Setyaningsih I, Rhatomy S. The effect of pulsed radiofrequency on radicular pain in lumbal herniated nucleus pulposus: a systematic review and meta-analysis. *Anesth Pain Med. In Press(In Press):e111420*.
 42. Muhrodji P, Wicaksono H, Satiti S, Trisnantoro L, Setyopranoto I, Vidyanti A. Roles and problems of stroke caregivers: a qualitative study in Yogyakarta, Indonesia. *F1000 Research* 2021;10: 380.
 43. Paryono, Ar Rochmah M, Setyopranoto I, Trisnantoro L. postacute-stroke management problems in home care service: a qualitative single-centered study in Yogyakarta, Indonesia. *Journal of neurosciences in rural practice* 2022; 13(1): 50–9.
 44. Upoyo AS, Setyopranoto I, Pangastuti HS. The modifiable risk factors of uncontrolled hypertension in stroke - systematic review and meta-analysis. *Stroke Research and Treatment* 2021 Feb 24;2021:6683256.
 45. Upoyo AS, Taufik A, Anam A, Nuriya, Saryono, Setyopranoto I, Pangastuti HS. Translation and validation of the Indonesian version of the hypertension self-care profile. *OAMJMS* 2021 Oct 11; 9(E):980-4
 46. Chayati N, Effendy C, Setyopranoto I. Validity and reliability testing of home care stroke quality indicators. *IJPHS* 2021;10(4)
 47. Setyopranoto I, Upoyo AS, Isworo A, Sari Y, Vidyanti AN. Awareness of being at risk of stroke and its determinant factors

among hypertension in Banyumas. *Stroke Research and Treatment*. 2022: Article ID 4891134

48. Firmawati E, Setyopranoto I, Pangastuti HS. Mobile health application to support family caregivers in recurrent stroke prevention: Scoping review. *OAMJMS* 2022 Jan 06; 9(T5):142-51.
49. SA Febriana, M Khalidah, FN Huda, S Sutarni, N Indrastuti, Setyopranoto I, Waskito F , Mauleka RG . Pesticide management knowledge, attitude and practices in Indonesian vegetable farmers with Occupational Skin Disease in Magelang, Central Java. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists*. 2022;32(3):517-25.
50. Setyopranoto I, Astuti P, Sutarni S, Alia N, Hardhantyo M, Amelia NV. Lower serum BDNF as a predictor of post-stroke cognitive impairment in acute ischemic stroke patients. *F1000Research*. 2022; 11:749.
51. Setyopranoto I, Gofir A, Laxmiprita, Stefanus A, Dwianingsih AK, Setyaningsih I, Thursina C, Sutarni S, Malueka RG. Association of pesticide exposure with cognitive function in farmers. *European Neurology* 2023; 10.1159/000530899.
52. Gofir A, Aris R, Dananjoyo, Setyopranoto I. HBA1C level and its role on Ischemic stroke patients with prediabetes. *Ro J Neurol*. 2023;22(2).

Buku

1. Setyopranoto I. *Odem otak pada pasien stroke iskemik akut*. Yogyakarta: Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada; 2012.
2. Setyopranoto I. *Pemeriksaan analisa gas darah arteri pada pasien stroke*. Yogyakarta: Gadjah Mada Press; 2016.
3. Setyopranoto I, Paryono, Danuaji R, Wicaksono AS, Putri VP, Ar Rochmah M. *Manajemen stroke akut*. Workshop Code Stroke. JogjaClan 2022.