

beta kurniawan

Manfaat Enzim Protease Fibrinolitik Cacing Tanah (Lumbricus ...

Sources Overview

12%

OVERALL SIMILARITY

1	Martinus M. Wibowo, Winifred Karema, J. Maja. P. S. "GAMBARAN FUNGSI KOGNITIF DENGAN INA-MoCA DAN MMSE PADA PENDERITA... CROSSREF	3%
2	Nia Permatasari. "Perbandingan Stroke Non Hemoragik dengan Gangguan Motorik Pasien Memiliki Faktor Resiko Diabetes Melitus dan ... CROSSREF	2%
3	Richie Irvanto Ciandra, Corry N. Mahama, Melke J. Tumboimbela. "GAMBARAN DISFUNGSI EREKSI DAN HUBUNGAN DIABETES MELITU... CROSSREF	2%
4	Reski Amaliah, Shulhana Mokhtar, Hanna Aulia Namirah, Mochammad Erwin Rachman, Rachmat Faisal Syamsu. "KARAKTERISTIK KADA... CROSSREF	1%
5	Christian Elim, Vonny Tubagus, Ramli Hadji Ali. "Hasil pemeriksaan CT scan pada penderita stroke non hemoragik di Bagian Radiologi ... CROSSREF	<1%
6	Puti Nadhirah Puspitasari. "Hubungan Hipertensi Terhadap Kejadian Stroke", Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada, 2020 CROSSREF	<1%
7	Astrid Laulo, Melke J. Tumboimbela, Corry N. Mahama. "Gambaran profil lipid pada pasien stroke iskemik dan stroke hemoragik yang ... CROSSREF	<1%
8	Rong Pan, Zi-Jian Zhang, Rong-Qiao He. "Earthworm Protease", Applied and Environmental Soil Science, 2010 CROSSREF	<1%
9	Tzachanis, Dimitrios, Gordon J. Freeman, Naoto Hirano, Andre A. F. L. van Puijenbroek, Michael W. Delfs, Alla Berezovskaya, Lee M. Na... CROSSREF	<1%
10	Zayyan Misykati Razdiq, Yudhisman Imran. "Hubungan antara tekanan darah dengan keparahan stroke menggunakan National Institut... CROSSREF	<1%
11	Cahaya Carla Bangsawan, Intanri Kurniati. "Efek Antidiabetes Tanaman Okra (Abelmoschus esculentus)", Jurnal Ilmu Kedokteran dan K... CROSSREF	<1%
12	Andy Martahan Andreas Hariandja, Jofizal Jannis Jannis, Suranto Suranto Suranto. "TERAPI DIATERMI GELOMBANG MIKRO DAN TRA... CROSSREF	<1%

Excluded search repositories:

- Submitted Works
- Internet

Excluded from document:

- Bibliography
- Quotes
- Citations
- Small Matches (less than 8 words)

Excluded sources:

Glen Y. C. R. Kabi, Rizal Tumewah, Mieke A. H. N. Kembuan. "GAMBARAN FAKTOR RISIKO PADA PENDERITA STROKE ISKEMIK YANG DIRAWAT INAP NEUROLOGI RSUP PROF. DR. R. D. KANDOU MANADO PERIODE JULI 2012 - JUNI 2013", e-Clinic, 2015, crossref, 10%

Bertha Jean Que, Zadrach Ch Van Afflen. "STROKE ISKEMIK EMBOLI DENGAN TRANSFORMASI HEMORAGIK", *MOLUCCA MEDICA*, 2019, crossref, 3%

Ariesta Zubiah Ramadhini, L. S. Angliadi, Engeline Angliadi. "GAMBARAN ANGKA KEJADIAN STROKE AKIBAT HIPERTENSI DI INSTALASI REHABILITASI MEDIK BLU RSUP PROF. DR. R. D. KANDOU MANADO PERIODE JANUARI – DESEMBER 2011", *e-CliniC*, 2013, crossref, 3%

Putri Adelina Shazari & Betta Kurniawan | Manfaat Enzim Protease Fibrinolitik Cacing Tanah (*Lumbricus Rubellus*) terhadap Pasien Stroke Iskemik

Manfaat Enzim Protease Fibrinolitik Cacing Tanah (*Lumbricus Rubellus*) terhadap Pasien Stroke Iskemik

Putri Adelina Shazari¹, Betta Kurniawan²

Jurusan Pendidikan Dokter, ¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Bagian Parasitologi, ²Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

Abstrak

Stroke merupakan penyakit serebrovaskular yang memiliki tingkat morbiditas dan mortalitas yang cukup tinggi di dunia, menyebabkan sekitar 5,8 juta orang meninggal akibat stroke. Stroke menyebabkan rusaknya sebagian otak akibat ⁵adanya gangguan suplai darah ke otak. Ada 2 jenis stroke yaitu stroke iskemik dan stroke hemoragik. Di negara ²barat dari seluruh penderitanya stroke yang terdapat, 80% merupakan jenis stroke iskemik sementara sisanya merupakan jenis stroke hemoragik. Stroke iskemik terjadi akibat adanya penyumbatan pada pembuluh darah arteri yang menuju ke otak. Cacing tanah (*Lumbricus Rubellus*) mengandung enzim protease fibrinolitik (lumbrokinase). Lumbrokinase bermanfaat untuk memperlancar aliran darah ke otak. Berdasarkan beberapa penelitian didapatkan bahwa lumbrokinase memiliki potensi untuk digunakan sebagai fibrinolitik dan antitrombotik pada kejadian trombus, seperti pada kejadian infark miokard dan stroke.

Kata kunci: cacing tanah, fibrinolitik, *Lumbricus rubellus*, lumbrokinase, stroke

The Benefit of Fibrinolytic Protease Enzyme Earthworms (*Lumbricus Rubellus*) for Ischemic Stroke Patient

Abstract

Stroke is a cerebrovascular disease which causes high morbidity and mortality rate in the world, it can be make 5,8 million peoples death caused by stroke. Stroke causes damage to portions of the brain due to ⁵the interruption of blood supply to the brain. There are 2 kinds of the stroke, ischemic stroke and hemorrhagic stroke. In the west country/overseas, the patient of stroke 80% is ischemic stroke and the other is hemorrhagic stroke. Ischemic stroke occurs due to a blockage in the arteries leading to the brain. Earthworms (*Lumbricus rubellus*) have fibrinolytic protease enzyme (lumbrokinase). Lumbrokinase have benefit to improve blood flow to the brain. Based on the research, lumbrokinase has potential to be used as antithrombotic and fibrinolytic on genesis of thrombosis, such as on the incidence of myocard infarction and stroke.

Keywords: earthworms, fibrinolytic, *Lumbricus rubellus*, lumbrokinase, stroke

Korespondensi: Putri Adelina Shazari, e-mail putrisazhari@gmail.com

³Pendahuluan

Setiap tahunnya ada sekitar 5,8 juta orang yang meninggal karena stroke dan dua-sepertiga dari semua kematian akibat stroke terjadi di negara-negara berkembang.¹ Jumlah penderita penyakit stroke di Indonesia tahun 2013 pada data tentang situasi kesehatan jantung yang dikeluarkan oleh Kementerian Kesehatan RI (2014)⁶ diperkirakan sebanyak 1.236.825 orang (7,0%), sedangkan berdasarkan diagnosis/gejala diperkirakan sebanyak 2.137.941 orang (12,1%).²

²Provinsi Jawa Barat memiliki estimasi jumlah penderita terbanyak yaitu sebanyak 238.001 orang (7,4%) dan 533.895 orang (16,6%), sedangkan Provinsi Papua Barat memiliki jumlah penderita paling sedikit yaitu sebanyak 2.007 orang (3,6%) dan 2.955 orang (5,3%).²

¹WHO mendefinisikan stroke merupakan suatu tanda klinis yang berkembang cepat akibat gangguan otak fokal (atau global) dengan gejala - gejala yang berlangsung selama 24 jam atau lebih dan dapat menyebabkan kematian tanpa adanya penyebab lain yang jelas selain vaskuler.^{1,3}

Stroke dengan defisit neurologik yang terjadi tiba-tiba dapat disebabkan oleh iskemia atau perdarahan otak. *Stroke* iskemik disebabkan oleh oklusi fokal pembuluh darah otak yang menyebabkan turunnya suplai oksigen dan glukosa ke bagian otak yang mengalami oklusi.⁴

Pengobatan stroke iskemik secara strategis mempunyai 2 dasar: (1). Pemulihan aliran darah otak (ADO), dan (2). Perlindungan terhadap sel otak (neuroproteksi).⁵ Terdapat bukti bahwa manusia menggunakan cacing

Putri Adelina Shazari & Betta Kurniawan | Manfaat Enzim Protease Fibrinolitik Cacing Tanah (*Lumbricus Rubellus*) terhadap Pasien Stroke Iskemik

tanah sebagai terapi sudah dilakukan beberapa abad yang lalu, pada tahun 1980 peneliti dari Jepang melarutkan fibrin dengan suatu enzim yang diekstraksi dari cacing *Lumbricus rubellus*.⁶

Enzim ini terdiri dari 6 isoenzim protease serin yang secara kolektif diberi nama Lumbrokinase. Enzim Lumbrokinase berpotensi untuk digunakan sebagai fibrinolitik dan antitrombotik pada kejadian trombotosis, seperti pada kejadian infark miokard dan *stroke* yang dapat menyebabkan kecacatan dan berakibat fatal pada manusia. Penemuan obat baru yang efektif, aman, dan lebih mudah digunakan sangat bermanfaat menurunkan morbiditas dan mortalitas penyakit akibat kejadian trombotosis.⁷

Isi

Stroke merupakan penyakit multifaktorial dengan berbagai jenis penyebab yang disertai manifestasi klinis mayor dan penyebab utama terjadinya kecacatan dan kematian di negara - negara berkembang. Definisi stroke menurut WHO¹ adalah suatu tanda klinis yang berkembang cepat akibat gangguan otak fokal (atau global) dengan gejala - gejala yang berlangsung selama 24 jam atau lebih dan dapat menyebabkan kematian tanpa adanya penyebab lain yang jelas selain vaskuler.^{1,3}

Menurut Davenport dan Dennis, secara garis besar stroke dapat² dibagi menjadi dua bagian yaitu stroke iskemik dan stroke hemoragik. Di negara barat dari seluruh penderita stroke yang terdata, 80% merupakan jenis stroke iskemik sementara sisanya merupakan jenis stroke hemoragik.⁴ Stroke iskemik adalah tanda klinis disfungsi atau kerusakan jaringan otak yang disebabkan kurangnya aliran darah ke otak sehingga mengganggu kebutuhan darah dan oksigen di otak.^{1,4} Munculnya tanda dan gejala fokal atau global pada *stroke* disebabkan oleh penurunan aliran darah otak. Oklusi dapat berupa trombus, embolus, atau tromboembolus, menyebabkan hipoksia sampai anoksia pada salah satu daerah percabangan pembuluh darah di otak tersebut. *Stroke* hemoragik dapat berupa perdarahan intraserebral atau perdarahan subaraknoid.⁴

Otak mengontrol banyak hal yang berlangsung di tubuh kita. Kerusakan otak dapat mempengaruhi pergerakan, perasaan, perilaku, kemampuan berbicara/berbahasa

dan kemampuan berpikir seseorang. *Stroke* dapat mengakibatkan gangguan beberapa bagian dari otak, sedangkan bagian otak lainnya bekerja dengan normal.⁸

Dampak dari *stroke* adalah kecacatan bahkan kematian tergantung pada lokasi mana terjadi gangguan suplai darah ke otak. Suplai darah yang berkurang menyebabkan kematian sel neuron, jika berlangsung hingga 72 jam dapat terjadi kerusakan otak.⁹ Komplikasi lebih lanjut dapat dicegah dengan penanganan yang cepat dan tepat. Usaha preventif dan edukasi kepada masyarakat juga sangat penting untuk menurunkan angka kematian dan kecacatan akibat *stroke*.¹⁰

Secara umum gejala bergantung pada besar dan letak lesi di otak, yang menyebabkan gejala dan tanda organ yang dipersarafi oleh bagian tersebut. Serangan *stroke* jenis apa pun akan menimbulkan defisit neurologis yang bersifat akut dengan tanda dan gejala berupa hemidefisit motorik, hemidefisit sensorik, penurunan kesadaran, kelumpuhan nervus fasialis (VII) dan hipoglossus (XII) yang bersifat sentral, gangguan fungsi luhur seperti kesulitan berbahasa (afasia) dan gangguan fungsi intelektual (demensia), buta separuh lapangan pandang (hemianopsia), dan defisit batang otak.^{11,12}

Pengobatan *stroke* iskemik secara strategis mempunyai 2 dasar: (1). Pemulihan aliran darah otak (ADO), dan (2). Perlindungan terhadap sel otak (neuroproteksi). Upaya neuroproteksi untuk mencegah terjadinya/ meluasnya infark otak dilakukan dengan memberikan obat-obatan neuroprotektan sesegera mungkin dalam masa tertentu. Pada *stroke* iskemik terdapat daerah yang mengalami penurunan aliran darah otak regional yang dikenal sebagai penumbra. Daerah ini apabila tidak segera diobati akan berakibat terjadinya perluasan kematian sel otak (infark otak).⁵ Prinsip terapi *stroke* infark yaitu dapat dilihat dalam Tabel 1.^{13,14}

Selain pengobatan secara konvensional, terdapat pula pengobatan alternatif lainnya yaitu dengan menggunakan enzim yang terdapat dalam cacing tanah. Cacing tanah telah digunakan sebagai terapi untuk berbagai penyakit kronik di daerah Asia, misalnya Cina, Jepang dan Indonesia sejak ribuan tahun lalu. Penelitian mengenai penggunaan cacing tanah sebagai obat sudah dimulai sejak 500 tahun yang lalu.⁷

Putri Adelina Shazari & Betta Kurniawan | Manfaat Enzim Protease Fibrinolitik Cacing Tanah (*Lumbricus Rubellus*) terhadap Pasien Stroke Iskemik

Tabel 1. Prinsip Terapi Stroke Infark

No	Golongan Terapi	Jenis Pengobatan	Efek Samping
1	Antithrombus	Trombolitik: Recombinant Tissue Plasminogen Activator (rt-PA) diberikan pada fase akut, yaitu kurang dari 3 jam setelah timbul gejala, dosis 0,9-90 mg/kgBB, 10% dari dosis diberikan IV bolus selama 1 menit dan sisanya dilanjutkan dengan drip selama 1 jam. Antiplatelet: Aspirin 160-325 mg/hari; clopidogrel (plavix) 75 mg/hari. Kombinasi aspirin dan clopidogrel terbukti mampu mencegah stroke infark.	Trombolitik dapat menyebabkan perdarahan. Efek samping lainnya adalah mual, muntah, dan reaksi alergi. Efek samping aspirin dapat berupa rasa tidak enak di perut, mual, dan perdarahan saluran cerna. Obat ini dapat mengganggu hemostasis pada tindakan operasi dan bila diberikan bersama heparin atau antikoagulan oral dapat meningkatkan perdarahan. Efek samping clopidogrel yaitu supresi sumsum tulang belakang yaitu neutropenia dan <i>thrombotic thrombocytopenia purpura</i> pada beberapa kasus.
2	Neuroprotektif	Citicholin dapat diberikan 2-4x250 mg/hari secara IV kemudian dilanjutkan dengan 2x500-1000 mg/oral.	Efek samping citicholin dapat berupa reaksi hipersensitif seperti ruam kulit, insomnia, sakit kepala, pusing, kejang, mual, anoreksia, nilai fungsi hati abnormal, diplopia, perubahan tekanan darah sementara dan malaise.
3	Faktor Sistemik	Tekanan darah harus diatur supaya tetap tinggi untuk mempertahankan CBF. Tekanan darah dikontrol sesudah 7-10 hari dengan target TDS 160-10 dan TDD 90-100. Kadar gula darah harus diatur sekitar 100-200gr%. Hiperlipidemia juga harus dikontrol.	

Pada penelitian Mihara *et al.* (1991) berhasil mengekstraksi enzim dari saluran cerna cacing tanah *Lumbricus rubellus*. Enzim ini terdiri dari 6 isoenzim protease serin yang secara kolektif diberi nama Lumbrokinase.⁷ Lumbrokinase diekstrak dari cacing tanah yang telah digunakan untuk mengobati stroke dan penyakit kardiovaskular. Lumbrokinase merupakan sekelompok enzim proteolitik dengan berat molekul dari 25-32 kDa, yang meliputi plasminogen activator dan plasmin. Studi terbaru menunjukkan bahwa enzim fibrinolitik bisa melarutkan bekuan fibrin darah dan menghambat aktivasi trombosit dan agregasi.¹⁵

Sebagian besar enzim ini mengandung asparagin atau asam aspartat, sebagian kecil mengandung prolin atau lisin, dengan fungsi utama sebagai fibrinolitik. Setelah penemuan ini, berbagai protease ditemukan dari berbagai spesies, seperti *earthworm-tissue plasminogen activator*, *earthworm plasminogen activator*,

dan kompleks glikoprotein yang aktif secara biologis. Lumbrokinase yang berasal dari *Lumbricus rubellus* terdiri atas enam protease (*LrPI-0*, *LrPI-1*, *LrP-I-2*, *LrP-II*, *LrP-III-1*, dan *LrP-III-2*). Massa molekular isozim tersebut berturut-turut adalah 23,013; 24,196; 24,220; 24,664; 29,667; dan 29,662 kDa. Lumbrokinase merupakan rantai peptida tunggal yang sebagian besar terdiri dari residu asam aspartat dan sedikit lisin. Isozim ini memiliki kisaran pH 1.0-11.0 dan strukturnya dapat bertahan sampai suhu 60°C.⁷

Berdasarkan karakteristik enzimatik di cacing tanah segar, produk mentah diolah mengikuti metode berikut bahwa materi enzim dalam cacing tanah homogenat sepenuhnya diekstraksi dengan pelarut larutan garam alkalescent diikuti oleh fraksinasi garam dan dialisis. Produk olahan dibuat melalui abstraksi lanjut, pembersihan dan penghapusan protein aktif. Diikuti oleh pengeringan dan pembekuan, lalu didapatkan lumbrokinase.¹⁵

Putri Adelina Shazari & Betta Kurniawan | Manfaat Enzim Protease Fibrinolitik Cacing Tanah (*Lumbricus Rubellus*) terhadap Pasien Stroke Iskemik

Berdasarkan mekanisme kerja yang telah diketahui, lumbrokinase berpotensi untuk digunakan sebagai fibrinolitik dan antitrombotik pada kejadian trombus, seperti pada kejadian infark miokard dan *stroke* yang dapat menyebabkan kecacatan dan berakibat fatal pada manusia. Penemuan obat baru yang efektif, aman, dan lebih mudah digunakan sangat bermanfaat menurunkan morbiditas dan mortalitas penyakit akibat kejadian trombus. Lumbrokinase telah terbukti pada beberapa studi pada hewan coba dapat bermanfaat sebagai fibrinolitik dan antitrombotik. Namun, hingga saat ini masih sangat sedikit data mengenai efikasi dan keamanan penggunaan obat tersebut pada manusia.⁷

Lumbrokinase terutama berfungsi sebagai aktivator plasminogen, yaitu mengaktifkan plasminogen menjadi plasmin. Selain itu, lumbrokinase juga diduga dapat menghidrolisis fibrin dan fibrinogen menjadi *fibrin/fibrinogen degradation product*. Selain kedua efek yang berhubungan dengan fibrinolitik, lumbrokinase juga diketahui memiliki efek lain. Salah satunya adalah sebagai antiiskemia, yang bekerja dengan menurunkan aliran ion kalsium pada kanal tipe-L dan kadar kalsium intraseluler pada miosit ventrikular.⁷

Mekanisme lumbrokinase sebagai antiiskemia pada otak telah diteliti pada hewan coba. Penelitian memperlihatkan bahwa aktivitas antiiskemia lumbrokinase adalah akibat aktivitas *antiplatelet*, yaitu dengan meningkatkan kadar cAMP dan meningkatkan pelepasan kalsium dari simpanan kalsium dalam sel; aktivitas antitrombus akibat hambatan terhadap ekspresi ICAM-1 (*Intercellular adhesion molecule-1*); dan antiapoptosis akibat aktivasi jalur *JAK1/STAT1* (*Janus Kinase-1/Signal Transducers and Activators of Transcription-1*). Lumbrokinase diduga juga memiliki efek antiinflamasi dan *antiplatelet*. Mekanisme kerjanya mungkin mirip dengan aspirin, yaitu menghambat kerja enzim terutama *cyclooxygenase-1* (COX-1) sehingga tidak terbentuk tromboksan A2. Tromboksan A2 merupakan zat yang sangat kuat menyebabkan vasokonstriksi dan agregasi trombosit, sehingga terbentuk sumbat trombosit untuk menghentikan perdarahan.⁷

Sebagai tahap awal pembuktian pengaruh lumbrokinase terhadap sistem

fibrinolisis dan koagulasi, telah dilakukan berbagai penelitian pada hewan coba. Kim dkk melakukan penelitian awal menggunakan bubuk cacing tanah *Lumbricus rubellus* yang diberikan per oral pada model tikus dengan *arteriovenous shunt*. Bubuk cacing tanah diberikan selama 8 hari dengan dosis 0,5 gram/kgBB/hari dan 1 gram/kgBB/hari. Pada penelitian ini disimpulkan bahwa bubuk cacing tanah bermanfaat mencegah dan/atau mengatasi keadaan trombus.⁷

Ringkasan

¹⁰Stroke merupakan salah satu penyakit yang menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang tinggi pada penderitanya. ³Setiap tahunnya ada sekitar 5,8 juta orang yang meninggal karena stroke dan dua-sepertiga dari semua kematian akibat stroke terjadi di negara-negara berkembang.

Stroke dapat disebabkan oleh iskemia atau perdarahan otak. Munculnya tanda dan gejala fokal atau global pada *stroke* disebabkan oleh penurunan aliran darah otak. Oklusi dapat berupa trombus, embolus, atau tromboembolus, menyebabkan hipoksia sampai anoksia pada salah satu daerah percabangan pembuluh darah di otak tersebut.

Terdapat bukti bahwa manusia menggunakan cacing tanah sebagai terapi sudah dilakukan beberapa abad yang lalu. Pada tahun 1991, Mihara dkk² berhasil mengekstraksi enzim dari saluran cerna cacing tanah *Lumbricus rubellus*. Enzim ini secara kolektif diberi nama Lumbrokinase. Lumbrokinase merupakan sekelompok enzim proteolitik dengan berat molekul dari 25-32 kDa, yang meliputi plasminogen aktivator dan plasmin. Studi terbaru menunjukkan bahwa enzim fibrinolitik bisa melarutkan bekuan fibrin darah dan menghambat aktivasi trombosit dan agregasi.

Lumbrokinase dibuat dari cacing tanah segar setelah melalui proses abstraksi dan pembersihan. Lumbrokinase berpotensi untuk digunakan sebagai fibrinolitik dan antitrombotik pada kejadian trombus, seperti pada kejadian infark miokard dan *stroke*. Selain itu, lumbrokinase diketahui memiliki efek *antiiskemia*, *antiplatelet*, dan *antiinflamasi*. Namun, hingga saat ini masih sangat sedikit data mengenai efikasi dan keamanan penggunaan obat tersebut pada manusia.

Putri Adelina Shazari & Betta Kurniawan | Manfaat Enzim Protease Fibrinolitik Cacing Tanah (*Lumbricus Rubellus*) terhadap Pasien Stroke Iskemik

Simpulan

Pemanfaatan cacing tanah (*Lumbricus Rubellus*) yang mengandung enzim protease fibrinolitik (lumbrokinase) dapat digunakan dalam memperlancar aliran darah ke otak pada pasien stroke iskemik. Berdasarkan beberapa penelitian didapatkan bahwa lumbrokinase memiliki potensi untuk digunakan sebagai fibrinolitik dan antitrombotik pada kejadian trombotik yang termasuk dalam penyebab terjadinya stroke iskemik. Namun hingga saat ini masih sangat sedikit data mengenai efikasi dan keamanan penggunaan obat tersebut pada manusia, sehingga masih diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai efek dan keamanannya pada manusia.

Daftar Pustaka

1. Kabi GYCR, Tumewah R, Kembuan MAHN. Gambaran faktor risiko pada penderita stroke iskemik yang dirawat inap neurologi RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado periode Juni 2012-Juni 2013. 2015; 3(1):457-462
2. Kementerian Kesehatan RI. Pusat data dan informasi situasi kesehatan jantung. 2014 [diakses tanggal 12 April 2016]. Tersedia dari: <http://www.depkes.go.id/download.php?file=download/pusdatin/infodatin/infodatin-jantung.pdf>
3. World Health Organization, 2006. STEP Stroke Surveillance. [diakses tanggal 12 April 2016]. Tersedia dari: http://www.who.int/chp/steps/Section1_Introduction.pdf
4. Setyopranoto, Ismail. Stroke: Gejala dan penatalaksanaan. 2011; 38(4):247-250
5. Zukarnaini. Stroke iskemik pasca terapi fibrinolitik. 2008; 29(1):32-39
6. Setyopranoto I, Wijono D, Pudjiastono ES, Wahyuningrum S, Indradewi AS, Tjandrawinata RR. Uji Klinik Buta Ganda Perbedaan Profil Perdarahan Dan Outcome Klinis Pasien Stroke Iskemik Dengan Pemberian DLBS1033, Aspirin Dan Clopidogrel. 2013; 26(1):15-24
7. Gayatri A, Purwastyastuti. Penggunaan lumbrokinase sebagai fibrinolitik dan antitrombotik oral. 2013; 40(3):167-170
8. Rambe AS. Stroke: sekilas tentang definisi, penyebab, efek, dan faktor risiko. Departemen Neurologi FK-USU/RSUP H. Adam Malik, Medan
9. Corwin EJ. Buku Saku Patofisiologi (Edisi Ketiga). Dalam: Yudha EK, editor. Jakarta: EGC; 2009
10. Gofir A. Evidence Based Medicine Manajemen Stroke. Jakarta: Salemba Medika; 2009
11. Martono H, Kuswardani RAT. Stroke dan Penatalaksanaannya oleh Internis. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, editor. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Jakarta: InternaPublishing; 2009. hlm. 892-898.
12. De Freitas GR, Christoph DDH, Bogousslavsky J. Topographic classification of ischemic stroke. Dalam: Fisher M, editor. Handbook of Clinical Neurology, Vol. 93 (3rd series). Elsevier BV; 2009
13. Munir B. Neurologi Dasar. Jakarta: CV Sagung Seto; 2015. hlm. 368-377.
14. Dewoto HR. Antikoagulan, Antitrombotik, Trombolitik dan Hemostatik. Dalam: Gunawan SG, editor. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2009. hlm. 804-819
15. Ji Hongrui, Wang L, Bi Hui, Sun L, Cai B, Wang Y, et al. Mechanisms of lumbrokinase in protection of cerebral ischemia. 2008. European Journal of Pharmacology 590 (2008) 281–289