

# PERBANDINGAN ANTARA PERBAIKAN KLINIS PENDERITA STROKE ISKEMIK AKUT DENGAN KADAR KALIUM SERUM NORMAL RENTANG BAWAH YANG MENDAPAT TERAPI STANDAR DENGAN YANG MENDAPAT TERAPI STANDAR DITAMBAH KALIUM

COMPARATION BETWEEN NISS SCORE OF ACUTE THROMBOTIC STROKE PATIENTS WITH LOW NORMAL AND HIGH NORMAL SERUM POTASSIUM LEVEL

Safat Wahyudi\*, Paulus Sugianto\*\*

## ABSTRACT

**Introduction:** Potassium has many beneficial effects on various cardiovascular and cerebrovascular diseases including stroke. Thrombotic process is closely associated with biology of platelet where potassium plays an important role in suppressing its activity. Additional treatment of potassium twice dose of daily intake for 3 consecutive days will decrease the activity of platelet in human. Additional potassium treatment is also said to decrease interleukine-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) level which tremendously increase during cerebral ischemia. Aim of this study is to find the difference of clinical improvement on acute ischemic stroke patients receiving standard treatment and standard treatment plus potassium.

**Methods:** This was a clinical trial on acute thrombotic infarction stroke patients randomizedly allocated in control and treatment groups. The control group received standard treatment and the treatment group received standard treatment plus potassium (KCl). Assessment of neurological impairment according to the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) performed on day 1, 4, and 7 of the study.

**Results:** There were 23 subjects in control group and 24 subjects in treatment group. Median NIHSS score on day 1, 4, and 7 were 7, 6, and 4 in the control group and 7,5, 4,5, and 4 in the treatment group. The median NIHSS score improvement was statistically significant on day 4 ( $p = 0,022$ ) and not significant on day 7 ( $p = 0,444$ ).

**Discussion:** There is significant difference of clinical outcome improvement on acute thrombotic infarction stroke patients with normal potassium level who are treated with standard treatment and additional treatment of potassium compared to those who do not get additional treatment. The difference is justified by NIHSS score on day IV of treatment. The difference does not appear on day VII of treatment.

**Keywords:** Ischemic stroke, NIHSS, potassium.

## ABSTRAK

**Pendahuluan:** Kalium mempunyai berbagai efek yang menguntungkan pada penyakit kardiovaskular dan serebrovaskular, termasuk stroke. Proses trombosis terkait erat dengan biologi platelet, dimana aktivitasnya ditekan oleh kalium. Suplementasi kalium sebesar dua kali rerata asupan harian selama tiga hari menurunkan aktivitas platelet pada manusia. Kalium juga menurunkan sitokin proinflamasi yang utama yaitu interleukine-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) yang meningkat drastis setelah terjadi iskemi serebral. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui perbedaan antara perbaikan keluaran klinis pada pasien stroke iskemik akut yang memiliki kadar kalium darah dalam rentang normal bawah dan mendapat terapi standar ditambah pemberian kalium dengan yang hanya terapi standar tanpa pemberian kalium.

**Metode:** Penelitian ini adalah suatu uji klinis pada pasien stroke iskemik akut yang dialokasikan secara acak. Kelompok kontrol mendapat terapi standar sedangkan kelompok perlakuan mendapat terapi standar dan pemberian kalium (KCl). Pada kedua kelompok dilakukan pemeriksaan derajat fungsional stroke menurut *National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)* pada hari ke-1, ke-4, dan ke-7.

**Hasil:** Selama penelitian didapatkan 23 subyek kelompok kontrol dan 24 subyek kelompok perlakuan. Nilai median *NIHSS* pada hari ke-1, ke-4, dan ke-7 berturut-turut adalah 7, 6, dan 4 pada kelompok kontrol dan 7,5; 4,5; dan 4 pada kelompok perlakuan. Didapatkan perbaikan nilai median *NIHSS* yang bermakna sampai hari ke-4 ( $p = 0,022$ ) sedangkan hari ke-7 tidak bermakna ( $p = 0,444$ ).

**Diskusi:** Didapatkan perbedaan perbaikan klinis yang bermakna pada pasien stroke iskemik akut dengan kadar kalium rentang bawah normal yang mendapat terapi standar ditambah pemberian kalium dengan yang tanpa pemberian kalium pada hari ke-IV tetapi tidak didapatkan perbaikan klinis yang bermakna pada hari ke VII.

**Kata kunci:** kalium, *NIHSS*, stroke iskemik.

\*Peserta Program Dokter Spesialis 1 Departemen Ilmu Penyakit Saraf FK Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo, Surabaya,

\*\*Staf Ilmu Penyakit Saraf FK Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo, Surabaya

Korespondensi: paulus.sugianto@gmail.com

## PENDAHULUAN

Asupan tinggi kalium telah lama diketahui memiliki efek menguntungkan pada jantung, ginjal, tekanan darah, stroke, dan lain-lain.<sup>1</sup> Kalium melunakkan endotel dan meningkatkan *endothelial nitric oxide (eNO)*.<sup>2</sup> Suplementasi kalium pada model tikus yang dibuat stroke iskemik independen terhadap tekanan darah memberikan efek neuroproteksi berupa menurunnya radikal bebas endotel dan makrofag, mengurangi proliferasi sel otot polos vaskular, menurunkan agregasi platelet dan trombosis arterial, meningkatkan laju filtrasi glomerulus yang menambah ekskresi natrium sehingga menurunkan tekanan darah.<sup>3-5</sup>

Pada penyakit kardiovaskular direkomendasikan kadar kalium serum pada kisaran rentang normal atas yaitu diatas 4,5–5,5 mEq/l (mmol/l), kecuali pada stroke belum dipastikan kadar kalium serum optimal yang direkomendasikan.<sup>6</sup>

Proses trombosis terkait erat dengan biologi platelet, dimana aktivitasnya ditekan oleh kalium. Suplementasi kalium sebesar dua kali rerata asupan harian selama tiga hari akan menurunkan aktivitas platelet pada manusia.<sup>7</sup> Kalium juga menurunkan sitokin proinflamasi yang utama yaitu interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) yang meningkat drastis setelah terjadi iskemi serebral.<sup>5</sup>

Beberapa respons metabolik saat fase akut stroke yang sering dihubungkan dengan aksis *hypothalamus pituitary adrenal* (HPA) adalah hiperglikemi reaktif, hipertensi, hipertermia, perubahan gambaran elektrokardiogram (EKG), peningkatan *c-reactive protein* (CRP), dan peningkatan jumlah leukosit yang semuanya memberikan keluaran yang lebih buruk pada stroke akut.<sup>8</sup> Dalam menghadapi suatu stresor, aksis HPA berinteraksi dengan sistem simpatis untuk dapat mempertahankan kondisi basal dan homeostasis. *Corticotropin releasing hormone* (CRH) dan neuron noradrenergik saling memberi inervasi dan rangsangan satu sama lain. CRH akan merangsang sekresi norepineprin melalui reseptor spesifik dan norepineprin merangsang sekresi CRH melalui reseptor  $\alpha$ 1-noradrenergik. Kenaikan kadar kalium ekstraselular akan menurunkan pelepasan norepinefrin dari ujung saraf. Kalium meningkatkan ambilan norepinefrin dari terminal saraf simpatis, menyebabkan kadarnya berkurang di celah sinaps. Selain itu kalium juga memiliki efek menghambat pelepasan norepinefrin secara eksositosis pada ujung saraf adrenergik. Aktivasi sistem saraf simpatis akan menghasilkan katekolamin, sedangkan katekolamin diketahui mempunyai efek neurotoksik secara *in vitro*.<sup>9</sup> Jadi kalium mempunyai peranan penting dalam patogenesis terjadinya kematian sel karena iskemia, sehingga berpengaruh terhadap keluaran penderita stroke.

Penelitian observasional terbaru oleh Widjatmiko menunjukkan adanya korelasi positif antara kadar kalium dalam rentang normal dengan keluaran NIHSS (*National Institute of Health Stroke Scale*) pasien stroke iskemik akut.<sup>10</sup> Namun demikian belum ada penelitian uji klinis mengenai efek pemberian kalium pada pasien stroke iskemik akut dengan kadar kalium serum dalam rentang normal bawah. Oleh karena kalium mempunyai peranan penting dalam patogenesis terjadinya kematian sel karena iskemia yang pada akhirnya diharapkan akan berpengaruh terhadap keluaran penderita stroke, maka ingin diketahui apakah pemberian kalium pada pasien stroke iskemik akut dengan kadar kalium rentang normal bawah memberikan perbaikan keluaran fungsional yang diukur dengan skala NIHSS.

## METODE

Penelitian ini dilakukan di Ruang Rawat Inap Saraf Bagian Ilmu Penyakit Saraf Rumah Sakit dr. Soetomo Surabaya selama 3 bulan, mulai bulan Januari 2012 sampai dengan bulan Maret 2012. Sampel penelitian adalah pasien stroke iskemik akut yang didiagnosis secara klinis dan pemeriksaan *CT scan* kepala yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Besar sampel didapatkan secara konsekutif kemudian dialokasikan secara acak kedalam kelompok kontrol dan perlakuan. Kriteria inklusi adalah pasien stroke iskemik akut berdasarkan klinis dan *CT scan* kepala; awitan < 72 jam; kadar kalium serum 3,5 – 4,5 mmol/l; skor NIHSS 4 – 15; dan bersedia mengikuti penelitian. Kriteria eksklusi adalah pasien dengan kelainan neurologis lain di otak (tumor, infeksi, dan trauma otak); gagal ginjal akut dan kronis; dan pasien dengan gangguan menelan, muntah, diare, atau penyakit gastrointestinal lainnya. Kriteria *drop out* adalah pasien pulang atau meninggal sebelum hari ketujuh penelitian; dan mengalami efek samping atau hiperkalemia setelah pemberian kalium.

Kelompok kontrol mendapatkan pengobatan standar untuk stroke iskemik akut sedangkan kelompok perlakuan selain mendapatkan pengobatan standar juga diberikan kalium (KCl) intravena dalam 500 cc NaCl 0,9% sesuai dengan rumus (defisit K = [(kadar K serum yang diinginkan – kadar K serum awal) x 0,4 x BB],

dimana kadar K serum yang diinginkan adalah 4,5–5,5 mmol/l (= 5 mmol/l) dan BB adalah berat badan pasien (kg).<sup>11</sup> Pemberian kalium intravena dilakukan dalam hari ketiga awitan stroke (hari pertama penelitian) dengan kecepatan 5 mmol/jam, kemudian dilanjutkan dengan pemberian tablet KSR 600 mg (= 8 mmol) sampai hari ketujuh penelitian. Pada kedua kelompok dilakukan penilaian skor *NIHSS* dan pemeriksaan kadar kalium serum pada hari pertama, keempat, dan ketujuh setelah penelitian, kemudian dilakukan analisis statistik dengan SPSS 16.0.

**HASIL**

Pada penelitian ini didapatkan 50 subyek penelitian yang terdiri atas 25 subyek yang masuk dalam kelompok kontrol (terapi standar) dan 25 subyek kelompok perlakuan (terapi standar + kalium).

Selama berlangsungnya penelitian ini didapatkan subyek penelitian yang *drop out* sebanyak 1 orang dari kelompok kontrol dan 2 orang dari kelompok perlakuan (subyek pulang paksa sebelum hari ke-7 penelitian). Tidak didapatkan efek samping dari pemberian kalium yang diberikan baik pada pemberian intravena maupun pemberian peroral pada subyek penelitian. Pada akhir penelitian didapatkan 47 subyek penelitian yang terdiri dari 24 orang dari kelompok kontrol dan 23 orang dari kelompok perlakuan.

Secara keseluruhan didapatkan 47 subyek penelitian terdiri dari 17 (36,2%) subyek perempuan dan 30 (63,8%) subyek laki-laki. Pada kelompok kontrol didapatkan 9 subyek perempuan dan 14 subyek laki-laki. Pada kelompok perlakuan didapatkan 8 subyek perempuan dan 16 subyek laki-laki. Perbedaan presentase jenis kelamin pada masing-masing kelompok tidak bermakna secara statistik ( $p > 0,05$ ). Demikian pula karakteristik sampel pada kelompok kontrol dan perlakuan secara umum tidak berbeda secara bermakna (Tabel 1).

**Tabel 1. Karakteristik beberapa variabel subyek penelitian**

	Kontrol		Perlakuan		p
	Rerata	Simpang baku	Rerata	Simpang baku	
Usia (tahun)	58,57	11,47	55,17	10,40	0,187
Suhu aksilar (°C)	36,76	0,35	36,73	0,33	0,661
Tekanan darah					
- Sistolik (mmHg)	155,65	19,03	167,08	26,78	0,140
- Diastolik (mmHg)	92,61	12,51	98,33	13,41	0,133
GDA (mg/dl)	142,04	7,44	168,08	7,93	0,322
Albumin (mg/dl)	4,05	0,52	4,21	0,43	0,394

Variabel awitan penyakit sampai dengan masuk rumah sakit (RS) digolongkan menjadi tiga seperti pada Tabel 2, dengan mayoritas adalah dalam 24 jam pertama dan mengalami serangan stroke pertama kali. Kedua variabel tersebut pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan juga tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna secara statistik ( $p > 0,05$ ).

**Tabel 2. Karakteristik variabel awitan stroke subyek penelitian**

	Kelompok		Total	p
	Kontrol	Perlakuan		
<b>Awitan stroke (jam)</b>				
0 – 24	14 (60,9%)	17 (70,8%)	31 (66,0%)	0,681
25 – 48	5 (21,7%)	3 (12,5%)	8 (17,0%)	
49 – 72	4 (17,4%)	4 (16,7%)	8 (17,0%)	
<b>Serangan stroke</b>				
ke – 1	18 (78,3%)	18 (75,0%)	31 (76,6%)	<b>0,855</b>
ke – 2	4 (17,4%)	4 (16,7%)	8 (17,0%)	
ke – 3	1 (4,3%)	2 (8,3%)	8 (17,0%)	
Total	23 (100%)	24 (100%)	47 (100%)	

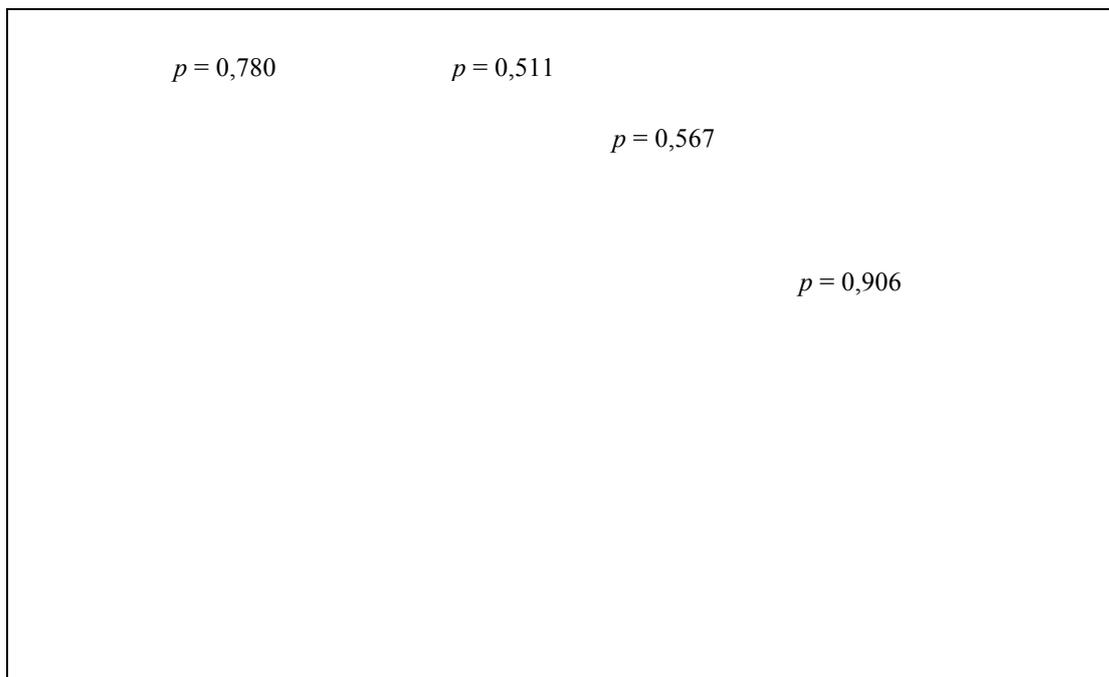
Dari Tabel 3 tampak nilai median NIHSS subyek penelitian saat masuk RS dan saat awal penelitian adalah 6 dan 7 pada kelompok kontrol sedangkan pada kelompok perlakuan 7 dan 7,5. Uji beda distribusi antara dua kelompok tidak mendapatkan perbedaan yang bermakna antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan dengan masing-masing nilai  $p = 0,780$  dan  $p = 0,511$  ( $p > 0,05$ ).

**Tabel 3. Nilai median skala NIHSS saat masuk RS hingga akhir penelitian**

	Kontrol			Perlakuan			<i>p</i> *
	Median	Min	Maks	Median	Min	Maks	
Nilai NIHSS saat masuk	6	4	12	7	4	14	0,780
Nilai NIHSS hari I	7	4	12	7,5	4	14	0,511
Nilai NIHSS hari IV	6	2	10	4,5	0	14	0,567
Nilai NIHSS hari VII	4	0	10	4	0	12	0,906
Nilai NIHSS hari I – IV	2	0	4	2	0	4	<b>0,022</b>
Nilai NIHSS hari I – VII	3	0	6	3	0	7	0,444

\*Uji Mann Whitney

Hasil pengukuran NIHSS terhadap kedua kelompok penelitian tampak pada Tabel 3, nilai median skala NIHSS pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan pada hari ke-4 dan ke-7 menurun dibandingkan dengan nilai median NIHSS saat masuk RS dan awal penelitian. Gambar 2 juga menunjukkan adanya penurunan pada kedua kelompok pada pengamatan hari ke-4 dan ke-7. Namun setelah dilakukan uji Mann Whitney pada kelompok perlakuan didapatkan penurunan nilai median skala NIHSS antara hari ke-1 dan ke-4 yang bermakna secara statistik ( $p = 0,022$ ), sedangkan penurunan nilai median skala NIHSS antara hari ke-1 dan ke-7 tidak bermakna ( $p = 0,444$ ).



**Gambar 1. Grafik perubahan nilai NIHSS pada kedua kelompok (MRS = masuk rumah sakit)**

## PEMBAHASAN

Penelitian ini melibatkan 50 pasien stroke iskemik akut sebagai subyek penelitian yang terbagi dalam kelompok kontrol dan kelompok perlakuan masing-masing sebanyak 25 subyek. Dalam perjalanannya didapatkan tiga subyek dikeluarkan (*drop out*) dari penelitian, dua dari kelompok kontrol dan 1 dari

kelompok perlakuan, karena pulang sebelum pengamatan hari ketujuh, sehingga didapatkan 47 subyek penelitian (23 subyek kontrol, 24 subyek perlakuan) untuk dilakukan analisis statistik.

Analisis statistik dilakukan dengan program SPSS 16.0. Data dasar yang sudah terkumpul dilakukan uji normalitas yaitu dengan uji Chi Square untuk data kategorikal dan uji Kolmogorov Smirnov untuk data numerik. Dari uji normalitas tersebut tidak didapatkan adanya perbedaan yang bermakna pada kedua kelompok sehingga layak untuk dibandingkan ( $p > 0,05$ ). Karena distribusi data tidak normal maka dilakukan uji Mann-Whitney untuk mencari perbedaan antara kedua kelompok kontrol dan perlakuan.<sup>11,12</sup>

Hasil penelitian kami menunjukkan adanya distribusi faktor-faktor perancu diantaranya usia, jenis kelamin, awitan stroke, serangan stroke keberapa, tekanan darah sistolik dan diastolik, suhu aksilar, kadar gula darah acak, kadar albumin, dan nilai skala NIHSS awal pada kedua kelompok kontrol dan perlakuan tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna secara statistik ( $p > 0,05$ ).

Pada pengamatan nilai median skala NIHSS pada hari ke-4 dan ke-7 didapatkan adanya penurunan (perbaikan) dilihat dari nilai median NIHSS pada hari ke-1 penelitian pada kedua kelompok kontrol dan perlakuan, namun setelah dilakukan uji Mann-Whitney didapatkan perbaikan nilai median NIHSS yang bermakna pada hari ke-4 ( $p = 0,022$ ) sedangkan perbaikan nilai median NIHSS pada hari ke-7 ( $p = 0,444$ ). Hal ini mungkin disebabkan karena kriteria inklusi pada penelitian ini adalah pasien-pasien yang datang ke RS sebelum tiga kali 24 jam dari awitan stroke, sehingga perlakuan pada penelitian ini mulai dilakukan pada hari ke-3 (49 – 72 jam) setelah awitan stroke.

Akibat iskemia pada stroke akan segera diikuti dengan gangguan pompa *Na-K ATP-ase*, depolarisasi membran yang diikuti dengan pelepasan eksitotoksin terutama glutamat dan akumulasi natrium dan kalsium intrasel yang akan menyebabkan edema intrasel dan mengaktifkan enzim-enzim fosfolipase, protein kinase, endonuklease dan NOS yang akan melepaskan NO dan radikal bebas menyebabkan kerusakan membran sel otak dimana proses ini berlangsung secara terus-menerus disebut kaskade iskemik (eksitotoksitas). Selain itu juga timbul respons inflamasi dengan akibat dilepaskannya berbagai bahan mediator proinflamatorik yang selanjutnya mengakibatkan kerusakan sawar darah otak dan penurunan aliran darah otak sehingga semakin menambah kematian sel.<sup>13-15</sup>

Aktivitas sistem saraf simpatis yang meningkat segera sesudah kejadian stroke dengan akibat pelepasan katekolamin (norepinefrin) selain memiliki efek neurotoksik langsung juga akan berinteraksi dengan aksis HPA. Selanjutnya timbul berbagai respons metabolik antara lain hiperglikemia, hipertensi, hipertermia, leukositosis dan lain-lain akan menimbulkan keluaran yang lebih buruk pada stroke akut.<sup>8,9</sup>

Berbagai proses patofisiologis tersebut diatas mulai timbul dalam waktu yang sangat awal setelah kejadian iskemia pada stroke akut dan terus berlangsung dalam beberapa menit – jam (eksitotoksitas) dan sampai dengan beberapa hari pascastroke (inflamasi dan apoptosis). Dengan demikian kemungkinan bahwa efek-efek neuroprotektif kalium yaitu meningkatkan aktivitas eNOS,<sup>2</sup> mengurangi produksi ROS,<sup>4,16</sup> antiinflamasi,<sup>5</sup> menurunkan aktivitas simpatis,<sup>9</sup> dan hiperpolarisasi membran sel<sup>4,9</sup> hanya sedikit menjangkau proses-proses kerusakan atau kematian sel akibat stroke pada penelitian ini, yaitu pemberian kalium dilakukan pada hari ke-3 (49–72 jam) setelah awitan stroke. Hal ini juga dapat menjelaskan adanya perbaikan bermakna nilai median NIHSS yang tampak pada hari ke-4 penelitian, sedangkan pada hari ke-7 tidak tampak perbaikan yang bermakna.

Pada penelitian terdahulu terdapat korelasi positif kuat antara rerata kadar kalium serum dengan perbaikan nilai NIHSS pada stroke iskemik akut.<sup>10</sup> Hal ini terjadi karena kadar kalium serum pada subyek penelitian yang diperiksa mungkin mencerminkan kondisi kadar kalium serum yang sudah terdapat pada pasien-pasien stroke iskemik akut sebelum mereka mengalami serangan stroke sehingga kalium dengan berbagai efek neuroprotektif tersebut diatas dapat berperan sejak awal pasien terserang stroke.

Perlakuan yang diberikan pada subyek penelitian ini tidak secara ketat dapat menjamin bahwa kadar kalium dalam serum pada semua subyek penelitian akan mencapai dan mempertahankan kadar kalium serum yang diharapkan yaitu pada rentang normal atas (4,5–5,5 mmol/l) selama waktu penelitian. Pada penelitian ini perlakuan yang diberikan adalah pemberian kalium secara intravena yang dilanjutkan dengan pemberian peroral. Pemberian intravena dimaksudkan untuk mencapai kadar kalium serum pada rentang normal atas dengan cepat, sedangkan pemberian peroral untuk mempertahankan kadar kalium serum subyek penelitian tetap dalam rentang kadar tersebut.<sup>17</sup> Dalam penelitian ini tidak semua subyek perlakuan (mendapat

pemberian kalium) dapat mencapai kadar kalium serum dalam rentang normal atas) sehingga efek neuroprotektif kalium yang optimal mungkin tidak tercapai.

Selanjutnya bukti-bukti dari penelitian-penelitian sebelumnya sebagian didasarkan atas efek jangka panjang dari kalium terhadap sistem kardiovaskular dan stroke antara lain menyebabkan natriuresis, efek antihipertensi, mengurangi kerusakan vaskular karena stress oksidatif,<sup>4</sup> menurunkan mortalitas karena stroke.<sup>18</sup> Pada penelitian ini perlakuan dan penilaian keluaran pada subyek penelitian dilakukan selama tujuh hari saja, sehingga efek protektif jangka panjang dari kalium terhadap perbaikan keluaran stroke infark trombotik akut mungkin belum dapat terdeteksi dalam penelitian ini.

Dengan demikian dari hasil ini didapatkan bahwa hipotesis penelitian kami tidak terbukti, atau dengan kata lain perbaikan keluaran klinis pasien stroke iskemik akut dengan kadar kalium dalam rentang normal bawah yang mendapat terapi standar dan pemberian kalium tidak lebih besar dibandingkan dengan perbaikan klinis pasien yang mendapat terapi standar saja.

Kelebihan dari penelitian ini adalah merupakan uji klinis acak terkontrol yang pertama kali membandingkan perbaikan keluaran klinis menurut NIHSS pada pasien-pasien stroke iskemik akut dengan kadar kalium dalam rentang normal bawah yang mendapat terapi standar dengan yang mendapat terapi standar ditambah pemberian kalium yang diketahui mempunyai berbagai efek yang bersifat neuroprotektif.

Kekurangannya adalah penelitian ini bersifat buta tunggal (*single blind*) dimana peneliti/dokter mengetahui perlakuan yang diberikan sehingga masih mungkin dapat menimbulkan bias. Selain itu, kriteria inklusi dari awitan serangan sampai dengan perlakuan lebih dari 48 jam dan pengamatan subyek penelitian hanya 7 hari setelah perlakuan.

## KESIMPULAN

Dari hasil penelitian tersebut dapat disimpulkan bahwa perbaikan keluaran klinis pasien stroke iskemik akut dengan kadar kalium dalam rentang normal bawah yang mendapat terapi standar dan pemberian kalium tidak berbeda dengan yang tanpa pemberian kalium. Namun perlu dilakukan penelitian uji klinis acak terkontrol yang bersifat buta ganda (*double blind*) yang membandingkan perbaikan keluaran klinis pasien-pasien stroke infark trombotik akut dengan kadar kalium dalam rentang normal bawah yang mendapat terapi standar dengan perbaikan keluaran klinis pasien-pasien yang mendapat terapi standar dan pemberian kalium, dengan kriteria inklusi awitan stroke < 24 jam sehingga perlakuan pemberian kalium dapat dilakukan dalam hari pertama setelah awitan, serta pengamatan keluaran klinis subyek penelitian dilakukan setelah 3 bulan setelah penelitian.

## DAFTAR PUSTAKA

1. He FJ, MacGregor GA. Fortnightly review: Beneficial effects of potassium. *BMJ* 2001;323(7311):497-501.
2. Oberleithner H, Riethmuller C, Schillers H, MacGregor GA, de Wardener HE, Hausberg M. Plasma sodium stiffens vascular endothelium and reduces nitric oxide release. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104(41):16281-6.
3. Young DB, Lin H, McCabe RD. Potassium's cardiovascular protective mechanisms. *Am J Physiol* 1995;268(4 Pt 2):R825-37.
4. Kido M, Ando K, Onozato ML, Tojo A, Yoshikawa M, Ogita T, et al. Protective effect of dietary potassium against vascular injury in salt-sensitive hypertension. *Hypertension* 2008;51(2):225-31.
5. Dorrance AM, Pollock DM, Romanko OP, Stepp DW. A high-potassium diet reduces infarct size and improves vascular structure in hypertensive rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007;292(1):R415-22.
6. Macdonald JE, Struthers AD. What is the optimal serum potassium level in cardiovascular patients? *J Am Coll Cardiol* 2004;43(2):155-61.
7. Kimura M, Lu X, Skurnick J, Awad G, Bogden J, Kemp F, et al. Potassium chloride supplementation diminishes platelet reactivity in humans. *Hypertension* 2004;44(6):969-73.
8. Christensen H. Acute stroke--a dynamic process. *Danish medical bulletin* 2007;54(3):210-25.
9. Haddy FJ, Vanhoutte PM, Feletou M. Role of potassium in regulating blood flow and blood pressure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006;290(3):R546-52.
10. Sugianto P, Wijatmiko T. Korelasi kadar kalium serum dan monosit makrofag vaskular dengan perbaikan nilai NIHSS pada stroke trombotik akut. Surabaya: Department/ SMF Ilmu Penyakit Saraf, FK Universitas Airlangga, RSUD Dr. Soetomo, 2011.

11. Ramos CG. Management of Fluid and Electrolyte Disturbances in the Burn Patient. *Annals of Burns and Fire Disasters* 2000;XIII(4):5.
12. Madiyono B, Moeslichan S, Sastroasmoro S, Budiman I, Purwanto H. *Perkiraan Besar Sampel dalam Dasar Dasar Metodologi Penelitian Klinis*. 2 ed. Jakarta: Sagung Seto, 2002.
13. Dahlan M. *Statistik untuk Kedokteran dan Kesehatan: Deskriptif, Bivariat, dan Multivariat, Dilengkapi Aplikasi dengan penggunaan SPSS*. 5 ed. Jakarta: Salemba Medika, 2011.
14. Brott T, Bogousslavsky J. Treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2000;343(10):710-22.
15. Gusev E, Skvortsova VI. Hemodynamic Events Associated with Acute Focal Brain Ischemia and Reperfusion. Ischemic Penumbra. *Brain Ischemia*. New York: Kluwer Academic/ Plenum Publisher, 2003:9-20.
16. Dirnagl U, Simon RP, Hallenbeck JM. Ischemic tolerance and endogenous neuroprotection. *Trends Neurosci* 2003;26(5):248-54.
17. McCabe RD, Bakarich MA, Srivastava K, Young DB. Potassium inhibits free radical formation. *Hypertension* 1994;24(1):77-82.
18. Khaw KT, Barrett-Connor E. Dietary potassium and stroke-associated mortality. A 12-year prospective population study. *N Engl J Med* 1987;316(5):235-40.