



# *N-butylphthalide*: Neuroprotektor untuk Stroke Iskemik

**Lyon Clement**

Dokter Umum, Jakarta, Indonesia

## ABSTRAK

*Stroke*, terutama *stroke* iskemik, masih merupakan salah satu masalah kesehatan yang menjadi prioritas di Indonesia dengan beban dan biaya yang besar. Terapi utama *stroke* iskemik, yaitu reperfusi dengan terapi trombolitik atau trombektomi, memiliki berbagai tantangan terutama rentang waktu yang direkomendasikan karena keterbatasan fasilitas dan infrastruktur. *N-butylphthalide* (NBP) merupakan neuroprotektor yang memiliki potensi memperbaiki mikrosirkulasi serebral, melindungi sawar darah otak, melindungi sel neuron dari apoptosis, merangsang neurogenesis, serta menjaga survivabilitas sel neuron dalam kondisi *stroke* iskemik berdasarkan studi pre-klinik. Secara klinik, NBP menunjukkan manfaat terutama berupa perbaikan disabilitas pasca-*stroke*. NBP merupakan neuroprotektor yang menjanjikan untuk luaran klinik *stroke* iskemik yang lebih baik.

**Kata Kunci:** NBP, *N-butylphthalide*, neuroprotektor, *stroke* iskemik.

## ABSTRACT

Stroke, especially ischemic stroke, is still one of the most prioritized health problems in Indonesia with an enormous burden and cost. The main strategy to treat ischemic stroke, which is reperfusion therapy by thrombolytic therapy or thrombectomy, has various challenges in its practices, especially regarding the recommended time window due to facility and infrastructure limitations. *N-butylphthalide* (NBP) is a neuroprotector with the potential ability to improve cerebral microcirculation, protect the blood-brain barrier, protect neurons from apoptosis, induce neurogenesis, and maintain neuron survivability in the condition of ischemic stroke based on preclinical studies. Clinically, NBP showed benefits mainly in improving post-stroke disability. NBP is a promising neuroprotector for better clinical outcomes. **Lyon Clement. *N-butylphthalide*: Neuroprotector for Ischemic Stroke.**

**Keywords:** NBP, *N-butylphthalide*, neuroprotector, ischemic stroke.



Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

## PENDAHULUAN

*Stroke* masih merupakan salah satu masalah kesehatan di Indonesia yang menjadi perhatian. Berdasarkan data Riskesdas, prevalensi *stroke* di Indonesia pada tahun 2007 mencapai 8,3 per 1.000 penduduk. Di tahun tersebut, *stroke* juga menempati peringkat pertama penyebab kematian di Indonesia (15,4%), disusul oleh tuberkulosis (TB) dan hipertensi. Prevalensi *stroke* meningkat pada tahun 2013 mencapai 12,1 per 1.000 penduduk. Pada tahun 2018, prevalensi *stroke* masih cukup tinggi, yaitu 10,9 per 1.000 penduduk.<sup>1</sup>

Sekitar hampir 10% penderita *stroke* akan mengalami kecacatan berat.<sup>1</sup> Dampaknya, Indonesia memiliki beban *stroke* sebesar 3.382,2/100.000 orang berdasarkan *disability*

*adjusted life years* (DALYs).<sup>2</sup> Selain itu, berdasarkan data BPJS, pada tahun 2016 biaya pelayanan kesehatan untuk *stroke* mencapai 1,43 triliun rupiah, meningkat menjadi 2,19 triliun rupiah di tahun 2017 dan 2,57 triliun rupiah pada tahun 2018.<sup>3</sup>

Di antara berbagai jenis *stroke*, jenis *stroke* yang paling umum ditemukan adalah *stroke* iskemik (87%), diikuti oleh perdarahan intraserebral (10%), dan perdarahan subaraknoid (3%).<sup>4</sup> Berdasarkan studi retrospektif di RSCM, subtype *stroke* iskemik yang paling sering ditemukan adalah *large artery atherosclerosis* (LAA).<sup>5</sup> Data ini menunjukkan bahwa *stroke* di Indonesia, khususnya *stroke* iskemik, masih merupakan masalah kesehatan dengan beban dan biaya besar sehingga masih menjadi perhatian utama.

## TANTANGAN DALAM TATA LAKSANA STROKE ISKEMIK

Terapi trombolitik dengan *recombinant tissue plasminogen activator* (rTPA) masih merupakan salah satu terapi utama *stroke* iskemik.<sup>6,7</sup> Namun, terapi tersebut harus memenuhi kriteria eligibilitas dan tidak ada kontraindikasi.<sup>6,7</sup> Selain itu, salah satu tantangan terapi trombolitik adalah jendela waktu yang relatif sempit, yaitu harus diberikan dalam  $\leq 4,5$  jam dari *onset stroke*.<sup>6,7</sup> Bahkan, rekomendasi American Heart Association (AHA)/American Stroke Association (ASA) tahun 2018 merekomendasikan terapi tersebut untuk diberikan dalam  $\leq 3$  jam dari *onset stroke*.<sup>7</sup>

Bagi pasien yang tidak bisa mendapatkan terapi trombolitik, harapan berikutnya

**Alamat Korespondensi** email: [lyonclement@gmail.com](mailto:lyonclement@gmail.com)



adalah manajemen endovaskular dengan trombektomi. Idealnya, trombektomi memberikan keluaran klinik paling optimal jika dilakukan dalam  $\leq 6$  jam dari *onset stroke*,<sup>6,7</sup> masih dimungkinkan hingga  $\leq 24$  jam dari *onset stroke*.<sup>7</sup> Namun, yang masih menjadi tantangan adalah terbatasnya fasilitas pelayanan kesehatan yang mampu melakukannya, sehingga sering memerlukan rujukan dalam rentang waktu yang dianjurkan yang juga merupakan tantangan tersendiri mengingat kondisi sarana transportasi dan infrastruktur, terutama di daerah-daerah terpencil di Indonesia.<sup>8</sup>

Selain itu, walaupun terapi trombolitik ataupun trombektomi berhasil dilakukan sesuai rentang waktu yang dianjurkan, masih ada risiko defisit neurologis residual, yang mungkin berkaitan dengan cedera reperfusi.<sup>9</sup> Oleh karena itu, masih dibutuhkan pendekatan yang dapat mencegah kematian sel saraf akibat iskemia atau cedera reperfusi.<sup>9</sup> Neuroproteksi didefinisikan sebagai terapi farmakologis atau intervensional yang dapat memitigasi atau mencegah aktivitas molekuler dan seluler berbahaya yang dapat berkontribusi terhadap iskemia serebral permanen.<sup>10</sup>

### NEUROPROTEKTOR DALAM TERAPI STROKE ISKEMIK

Lebih dari 1.000 agen neuroprotektor telah diteliti dalam studi pre-klinik *stroke*, banyak di antaranya memberikan hasil yang menjanjikan. Selanjutnya, telah dilakukan kira-kira 200 uji klinik neuroprotektor, namun hanya sebagian kecil saja yang memuaskan.<sup>10</sup> Oleh karena itu hingga kini, AHA/ASA belum merekomendasikan terapi farmakologis atau nonfarmakologis tertentu sebagai neuroprotektor untuk *stroke* iskemik.<sup>7</sup> Namun demikian, khususnya bagi pasien-pasien yang tidak mungkin mendapatkan terapi reperfusi, obat-obatan neuroprotektor masih diperlukan, sesuai rekomendasi Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK) Tata Laksana Stroke pada tahun 2019.<sup>11</sup>

### PENGUNAAN N-BUTYLPHTHALIDE SEBAGAI NEUROPROTEKTOR

*N-butylphthalide* (NBP) merupakan salah satu neuroprotektor yang secara ekstensif diteliti baik pada hewan maupun manusia dengan *stroke* iskemik.<sup>12</sup> NBP berhasil diisolasi dalam bentuk *l-3-n-butylphthalide* dari benih

*Apium graveolens*.<sup>12</sup> Pada perkembangannya, senyawa sintetik *dl-3-n-butylphthalide* berhasil disintesis yang kemudian disetujui oleh Food and Drug Administration (FDA) di Cina untuk terapi *stroke* iskemik sejak tahun 2002.<sup>12</sup> Mekanisme NBP untuk *stroke* iskemik diduga berkaitan dengan berbagai proses, antara lain berperan sebagai anti-oksidan, anti-inflamasi, anti-apoptosis, anti-trombosis, dan perlindungan terhadap mitokondria.<sup>12</sup>

Berdasarkan studi-studi pre-klinik, NBP memberikan manfaat pada terapi *stroke* iskemik melalui berbagai mekanisme kerja.<sup>13-16</sup> Pada studi tikus yang diinduksi mengalami *stroke* iskemik dengan oklusi *medial cerebral artery* (MCA) dan *common carotid artery* (CCA), NBP 100 mg/kg intraperitoneal diberikan 1 jam setelah iskemia menghasilkan penurunan signifikan volume infark ( $p < 0,05$ ) dibandingkan tikus yang tidak mendapatkannya. Studi ini menunjukkan potensi NBP dalam memperbaiki mikrosirkulasi otak saat mengalami *stroke* iskemik.<sup>13</sup>

Pada *stroke* iskemik, hipoksia meningkatkan permeabilitas sawar darah otak (*blood brain barrier*/BBB) yang dapat menyebabkan peningkatan kadar zat yang berbahaya untuk neuron. Berdasarkan studi seluler, NBP memperbaiki struktur *tight junction* pada *brain microvascular endothelial cells* (BMEC) dengan meningkatkan ekspresi protein sitoplasma yang membentuk *tight junction*, seperti *claudin-5* dan ZO-1, serta menurunkan stres oksidatif. Studi ini menunjukkan manfaat NBP dalam melindungi sawar darah otak.<sup>14</sup>

Studi neuron *hippocampus* pada tikus yang diberi NBP menunjukkan efek antiapoptosis terhadap sel neuron melalui aktivasi dan inhibisi beberapa mediator. NBP meregulasi jalur sinyal GDNF/GFR $\alpha$ 1/Ret dalam kondisi iskemia, mengaktifasi p-AKT dan pERK1, yang meningkatkan regulasi ekspresi Bcl-2 yang kemudian menghambat ekspresi Bax, sehingga menyebabkan *caspase-3* dipecahkan, yang pada akhirnya mencegah kejadian apoptosis.<sup>15</sup>

Selanjutnya, NBP juga dapat mengaktifasi reseptor *epidermal growth factor* (EGF), meningkatkan ekspresi *extracellular signal-regulated kinase 1/2* (ERK1/2), *cAMP response element-binding protein* (CREB), dan *E-26 like protein 1* (ELP-1). Hal ini meningkatkan ekspresi

*brain derived neurotrophic factor* (BDNF) dan *nerve growth factor* (NGF), sehingga mendukung neurogenesis dan *survabilitas* sel neuron.<sup>16</sup>

### STUDI KLINIK N-BUTYLPHTHALIDE UNTUK TERAPI STROKE ISKEMIK

Wang, *et al*, mempublikasikan meta-analisis yang mencakup 57 uji klinik yang mengikutsertakan 8.747 pasien *stroke* iskemik akut dengan *onset* 14 hari, yang mendapat terapi NBP kapsul (20 uji klinik), injeksi (29 uji klinik), atau injeksi dilanjutkan kapsul (8 uji klinik) dibandingkan dengan tidak mendapatkan terapi NBP (kontrol). Keluaran primer studi yang dinilai adalah kematian semua sebab dan dependensi yang ditetapkan berdasarkan indeks Barthel  $\leq 60$  atau *modified Rankin Scale* (mRS) 3-5.<sup>17</sup> Hasil studi menunjukkan bahwa kematian semua sebab dan dependensi dalam 3 bulan *follow-up* lebih rendah pada NBP dibandingkan kontrol (RR: 0,59;  $p = 0,003$ ), indeks Barthel lebih tinggi pada yang mendapat NBP (MD: 11,08;  $p < 0,00001$ ), menandakan kemandirian yang lebih baik, dan skor National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) lebih rendah pada akhir terapi atau periode *follow-up* (MD: -3,39;  $p < 0,00001$ ), mengindikasikan adanya perbaikan derajat keparahan *stroke*. NBP juga menunjukkan profil keamanan yang cukup baik dengan tidak adanya kejadian efek samping serius. Kejadian efek samping yang ditemukan berupa peningkatan SGPT dan SGOT, ruam, serta rasa tidak nyaman di saluran cerna.<sup>17</sup>

Uji klinik Cui, *et al*, mengikutsertakan 573 pasien *stroke* iskemik akut *onset* 48 jam, diberi terapi injeksi intravena NBP atau kontrol selama 14 hari dilanjutkan 76 hari terapi per oral dengan 3 kelompok perlakuan. Kelompok A1 mendapat NBP 2x25 mg IV dilanjutkan dengan NBP 2x200 mg oral, kelompok A2 mendapat NBP 2x25 mg IV dilanjutkan dengan *aspirin* 1x100 mg oral, sedangkan kelompok B mendapat *ozagrel* 2x80 mg IV dilanjutkan dengan *aspirin* 1x100 mg oral. Hasil studi menunjukkan bahwa proporsi pasien dengan skor mRS 0-1 pada hari ke-90 lebih besar pada kelompok A1 vs. B (OR: 2,40; 95% CI: 1,49-3,86;  $p < 0,001$ ), terapi NBP IV selama 14 hari dilanjutkan 76 hari per oral berhubungan dengan proporsi disabilitas pasca-*stroke* yang lebih rendah dibandingkan yang tidak mendapat NBP.<sup>18</sup>



Terapi NBP pada pasien yang telah mendapat trombolisis IV dengan rTPA juga telah dievaluasi dalam uji klinik Wang, *et al.* Uji klinik tersamar ganda ini mengikutsertakan 178 pasien *stroke* iskemik akut 24 jam pasca-trombolitik IV dengan rtPA, dialokasikan secara acak untuk mendapat NBP 2x100 mL IV selama 8-10 hari, dilanjutkan NBP 3x100 mg oral selama  $\geq 30$  hari bersamaan dengan terapi standar atau hanya mendapat terapi standar saja tanpa NBP. Hasil studi menunjukkan bahwa skor NIHSS lebih rendah pada kelompok NBP dibandingkan kontrol pada 90 hari setelah trombolisis ( $p < 0,05$ ). Selain itu, pasien dengan skor mRS 0-2 lebih banyak pada kelompok NBP dibandingkan kontrol pada 90 hari setelah trombolisis ( $p < 0,05$ ). Sebagai tambahan, kejadian re-oklusi pasca-trombolitik lebih banyak terjadi pada kelompok kontrol (17,95% vs. 9,88%;  $p < 0,05$ ). Studi ini menegaskan bahwa manfaat klinik NBP pada pasien *stroke* iskemik tetap nyata sekalipun sudah menjalani terapi trombolitik.<sup>19</sup>

Uji klinik BAST merupakan uji klinik tersamar ganda yang mengikutsertakan 1.216 pasien *stroke* iskemik akut dalam 6 jam *onset* gejala *stroke* dan menerima trombolitik atau terapi endovaskular. Pasien-pasien tersebut dialokasikan secara acak untuk mendapat NBP 2x100 mL IV selama 14 hari, dilanjutkan NBP 3x200 mg oral selama 76 hari disertai terapi standar (anti-trombotik dan manajemen faktor risiko), atau terapi standar saja tanpa pemberian NBP.<sup>20</sup> Hasil studi menunjukkan bahwa proporsi pasien dengan luaran klinik yang baik (mRS 0 untuk pasien dengan *baseline* NIHSS 4-7, mRS 0-1 untuk pasien dengan *baseline* NIHSS 8-14, mRS 0-2 untuk pasien dengan *baseline* NIHSS 15-25) signifikan lebih besar pada kelompok NBP dibandingkan yang tidak mendapat NBP (OR: 1,70; 95% CI: 1,35-2,15;  $p < 0,001$ ). Penurunan skor NIHSS ( $p = 0,03$ ) dan peningkatan proporsi pasien dengan skor mRS 0-2 ( $p = 0,01$ ) juga lebih signifikan pada kelompok NBP dibandingkan yang tidak mendapat NBP. Dari segi keamanan, tidak ada perbedaan kejadian efek samping

serius antara kedua kelompok terapi. Temuan ini mempertegas hasil uji klinik sebelumnya, bahwa NBP tetap memberikan manfaat pada pasien yang telah menjalani terapi reperfusi, baik dengan terapi trombolitik maupun terapi intervensi endovaskular.<sup>20</sup>

#### SIMPULAN

NBP merupakan neuroprotektor yang berpotensi memperbaiki sirkulasi mikroserebral, melindungi sawar darah otak, melindungi sel neuron dari apoptosis, merangsang neurogenesis, serta menjaga survivabilitas sel neuron dalam kondisi *stroke* iskemik. NBP menunjukkan manfaat klinis berupa perbaikan disabilitas pasca-*stroke* yang konsisten pada pasien *stroke* iskemik *onset* kurang dari atau lebih dari 24 jam, baik pada pasien yang menjalani terapi reperfusi maupun tidak. Secara keseluruhan NBP merupakan neuroprotektor yang menjanjikan untuk keluaran klinik *stroke* iskemik yang lebih baik.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Khariri, Saraswati RD. Transisi epidemiologi *stroke* sebagai penyebab kematian pada semua kelompok usia di Indonesia. Prosiding Seminar Nasional Riset Kedokteran. 2021;2:81-6.
2. Kesuma NMTS, Dharmawan DK, Fatmawati H. Gambaran faktor risiko dan tingkat risiko *stroke* iskemik berdasarkan *stroke* risk scorecard di RSUD Klungkung. Intisari Sains Medis. 2019;10:720-9.
3. Venketasubramanian N, Yudiarto FL, Tugasworo D. *Stroke* burden and *stroke* services in Indonesia. Cerebrovasc Dis Extra. 2022;12:53-7. DOI: 10.1159/000524161.
4. Chugh C. Acute ischemic *stroke*: Management approach. Indian J Crit Care Med. 2019;23:S140-6. DOI: 10.5005/jp-journals-10071-23192.
5. Harris S, Sungkar S, Rasyid A, Kurniawan M, Mesiano T, Hidayat R. TOAST subtypes of ischemic *stroke* and its risk factors: A hospital-based study at Cipto Mangunkusumo Hospital, Indonesia. Stroke Res Treat. 2018;2018:1-6. DOI: 10.1155/2018/9589831.
6. Bateman K. Medical management of acute ischaemic *stroke*. SAMJ. 2019;109:72-6. DOI:10.7196/SAMJ.2019.v109i2.00008.
7. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic *stroke*: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic *stroke*: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2019;50:e344-418. DOI: 10.1161/STR.0000000000000211.
8. Rilianto B, Kurniawan RG, Rajab NM, Prasetyo BT. Endovascular thrombectomy for acute ischemic *stroke* in Indonesia: Challenging and strategic planning. Neuropsychiatr Dis Treat. 2024;20:621-30. DOI: 10.2147/NDT.S453629.
9. Bang OY. Neuroprotective strategies for acute ischemic *stroke*: Recent progress and future perspectives. Precis Future Med. 2017;1:115-21. DOI: 10.23838/pfm.2017.00149.
10. Ghozy S, Reda A, Varney J, Elhawary AS, Shah J, Murry K, et al. Neuroprotection in acute ischemic *stroke*: A battle against the biology of nature. Front Neurol. 2022;13:870141. DOI: 10.3389/fneur.2022.870141.
11. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/MENKES/394/2019 tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata laksana *Stroke*. Jakarta; Kemenkes RI; 2019.
12. Wang S, Ma F, Huang L, Zhang Y, Peng Y, Xing C, et al. DI-3-n-butylphthalide (NBP): A promising therapeutic agent for ischemic *stroke*. CNS Neurol Dis Drug Targets 2018;17:338-47. DOI: 10.2174/1871527317666180612125843.
13. Li J, Li Y, Ogle M, Zhou X, Song M, Yu SP, et al. DI-3-n-butylphthalide prevents neuronal cell death after focal cerebral ischemia in mice via the JNK pathway. Brain Res. 2010;1359:216-26. DOI: 10.1016/j.brainres.2010.08.061.
14. Ye ZY, Xing HY, Wang B, Liu M, Lu PY. DI-3-n-butylphthalide protects the blood-brain barrier against ischemia/hypoxia injury via upregulations of



tight junction proteins. *Chin Med J (Engl)*. 2019;132:1344-53. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000232.

15. Li W, Wei D, Lin J, Liang J, Xie X, Song K, et al. Dl-3-n-butylphthalide reduces cognitive impairment induced by chronic cerebral hypoperfusion through GDNG/GFR $\alpha$ 1/Ret signaling preventing hippocampal neuron apoptosis. *Front Cell Neurosci*. 2019;13:351. DOI: 10.3389/fncel.2019.00351.
16. Zhao Y, Liu D, Li J, Zhang XJ, Wang X. L-NBP, a multiple growth factor activator, attenuates ischemic neuronal impairments possibly through promoting neurogenesis. 2019;124:94-105. DOI: 10.1016/j.neuint.2019.01.002.
17. Wang H, Ye K, Li D, Liu Y, Wang D. Dl-3-n-butylphthalide for acute ischemic stroke: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Pharmacol*. 2022;13:963118. DOI: 10.3389/fphar.2022.963118.
18. Cui L, Zhu Y, Gao S, Wang J, Peng B, Ni J, et al. Ninety-day administration of dl-3-n-butylphthalide for acute ischemic stroke: A randomized, double-blind trial. *Chinese Med J*. 2013;126:3405-10. DOI: 10.3760/cmaj.issn.0366-6999.20123240.
19. Wang M, Feng Y, Yuan Y, Gui L, Wang J, Gao P, et al. Use of l-3-n-butylphthalide within 24 h after intravenous thrombolysis for acute cerebral infarction. *Complement Ther Med*. 2020;52:102442. DOI: 10.1016/j.ctim.2020.102442.
20. Wang A, Jia B, Zhang X, Huo X, Chen J, Gui L, et al. Efficacy and safety of butylphthalide in patients with acute ischemic stroke. *JAMA Neurol*. 2023;80:851-9. DOI: 10.1001/jamaneurol.2023.1871.