

## **TATALAKSANA STROKE ISKEMIK AKUT DENGAN TROMBOLISIS INTRAVENA: SUATU SERIAL KASUS**

*Tangkudung G<sup>1</sup>, Muliawan E<sup>2</sup>, Pertiwi JM, Dompas A<sup>4</sup>*

sinapsunsrat@gmail.com

<sup>1</sup>Staf, Divisi Neurologi Intervensi, Departemen Neurologi, Rumah Sakit Prof. Dr. R. D. Kandou, Manado, Indonesia

<sup>2,4</sup>Residen, Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, Rumah Sakit Prof. Dr. R. D. Kandou, Manado, Indonesia

<sup>3</sup>Staf, Divisi Neurovaskular, Departemen Neurologi, Rumah Sakit Prof. Dr. R. D. Kandou, Manado, Indonesia

### **ABSTRAK**

Manajemen stroke iskemik akut berupa pemberian rtPA intravena (IV) telah menunjukkan manfaat secara klinis dan mengubah paradigma penanganan pasien stroke yang akan mengurangi angka kematian dan kecacatan. Kasus pertama, pria 55 tahun dengan stroke iskemik akut dilakukan trombolisis IV 4 jam 30 menit dari onset gejala stroke akut, terdapat perbaikan klinis skor NIHSS 11 menjadi 7 dalam waktu 37 menit. Kasus kedua, wanita 56 tahun dengan stroke iskemik akut dilakukan trombolisis IV 3 jam 20 menit dari onset gejala stroke akut, terdapat perbaikan klinis skor NIHSS 8 menjadi 2 dalam waktu 55 menit. Keluaran kedua pasien berbeda karena berbagai faktor yang berperan. Terapi trombolisis IV dengan rtPA masih merupakan satu-satunya modalitas terapi trombolisis pada stroke iskemik akut <4,5 jam setelah onset gejala yang disetujui di Indonesia. Namun karena batasan waktu pemberian, kultur sosial, geografis, keraguan dokter unit gawat darurat dan berbagai faktor lainnya menyebabkan hanya sedikit pasien stroke iskemik akut yang diterapi dengan rtPA. Berbagai faktor dapat mempengaruhi keluaran pasien yang menjalani trombolisis IV salah satunya yang dapat diintervensi ialah kecepatan waktu pemberian dan suhu tubuh. Optimalisasi penanganan stroke di unit gawat darurat akan berpengaruh pada keluaran pasien dan dengan menghindari komplikasi yang memperburuk keluaran seperti infeksi oportunistik di rumah sakit.

**Kata Kunci:** *Stroke iskemik akut, terapi, trombolisis intravena.*

### **PENDAHULUAN**

Stroke akut, baik iskemik maupun perdarahan merupakan kegawatdaruratan medis. Identifikasi yang cepat dan penanganan yang tepat dari pasien dengan stroke akut pada pusat kesehatan akan meningkatkan potensi pasien stroke akut dalam mendapat terapi yang sesuai. Dalam menentukan kasus stroke akut merupakan kasus iskemik atau perdarahan perlu dilakukan sesegera mungkin setelah kedatangan pasien ruang gawat darurat untuk menentukan penanganan medis yang sesuai.<sup>1</sup>

Pada waktu menit hingga beberapa jam awal setelah onset disfungsi neurologis pada pasien stroke merupakan satu-satunya waktu kesempatan dalam mencegah kematian atau kecacatan permanen. Target penanganan beberapa jam pertama setelah onset stroke akut adalah untuk mencegah infark atau mengurangi kerusakan otak permanen. Sistem yang memastikan penanganan cepat dan tepat pada pasien stroke diperlukan untuk mengoptimalkan penanganan stroke akut.<sup>1,3</sup>

Kebanyakan dari stroke terjadi akibat gumpalan darah yang menyumbat arteri pensuplai otak. Atas dasar pemikiran

ini pemberian agen penghancur gumpalan darah (trombolitik) yang dapat mengurangi kerusakan dari iskemi dengan mengembalikan aliran darah normal. Angka perbaikan klinis yang tinggi didapatkan saat aliran darah dikembalikan segera setelah terjadinya penyumbatan. Agen yang paling banyak digunakan, dan telah disetujui penggunaannya ialah rekombinan tPA (rtPA).<sup>3,4</sup>

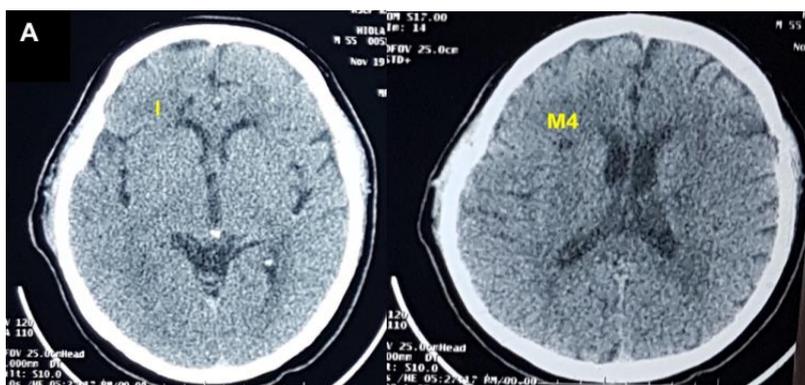
### KASUS I

Pria 55 tahun dengan berat badan 80 Kg, cekat tangan kanan MRS dengan keluhan kelemahan anggota gerak kiri mendadak yang menetap terjadi 2 jam 45 menit SMRS, pasien berbicara tidak jelas namun masih dapat dimengerti, wajah kiri miring

dan tidak banyak bergerak. Keluhan baru pertama kali dialami pasien. Riwayat penyakit dahulu disangkal. Pasien perokok dan peminum alkohol.

Pemeriksaan fisik tekanan darah 240/110mmHg, GCS 15, paresis nervus VII dan XII UMN kiri, status motorik kekuatan otot anggota gerak kiri 1/5, nilai NIHSS (*National Institutes of Health Stroke Scale*) 11.

Pemeriksaan CT scan kepala aksial tanpa kontras hasil tidak terdapat lesi hiperdens maupun hipodens dengan kesan gambaran CT scan otak normal dengan *Aspects Score* sebesar 8-9 [Gambar 1]. Rontgent toraks AP hasil kardiomegali dengan hipertrofi pada ventrikel kiri jantung.



Gambar 1. Gambar CT scan kepala aksial tanpa kontras didapatkan kesan gambaran CT scan otak normal dengan *Aspects Score* sebesar 8-9.

Pada laboratorium dan EKG dalam batas normal. Pasien didiagnosis stroke iskemik akut onset 2 jam 55 menit dengan hipertensi emergensi. Penatalaksanaan dengan manajemen hipertensi emergensi dan

trombolisis rtPA IV dengan total dosis 76,5mg (0,9mg/KgBB), komunikasi informasi dan edukasi mengenai rencana, risiko, maupun alternatif terapi, meminta persetujuan pasien, omeprazole 40mg IV/12

jam, pemantauan ketat tanda-tanda vital, GCS, pupil, dan NIHSS setiap 15 menit.

Pada awal prosedur trombolisis tekanan darah 180/90mmHg dengan nikardipin, NIHSS 11. Pada prosedur trombolisis menit ke-31 tekanan darah 160/90 mmHg dengan nikardipin, NIHSS 7. Pada prosedur trombolisis menit ke-60 tekanan darah 150/90mmHg dengan nikardipin, NIHSS 7.

Perawatan hari ke-3 keluhan kelemahan anggota gerak kiri, batuk, dan demam, tekanan darah 160/100mmHg, suhu 38,8°C, rhonki kedua lapang paru, NIHSS 7. Diagnosis kerja CVD stroke iskemik hari ketiga paska trombolisis IV, hipertensi grade 2, suspek pneumonia.

Perawatan hari ke-5 keluhan kelemahan anggota gerak kiri, batuk berkurang, NIHSS 9. Diagnosis kerja CVD stroke iskemik hari kelima paska trombolisis IV, suspek pneumonia. Pemeriksaan *Trans Cranial Doppler* (TCD) pada perawatan hari ke-8 didapatkan aliran darah normal.

Perawatan hari ke-11 keluhan kelemahan anggota gerak kiri, NIHSS 9, *modified Rankin Scale* 3 dan indeks Berthel 30. Diagnosis kerja CVD stroke iskemik

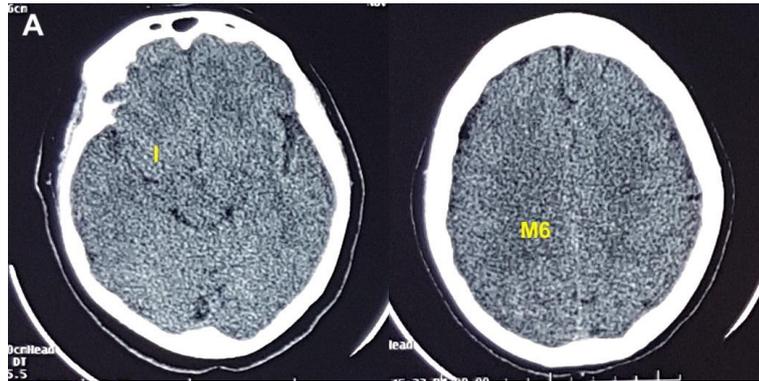
lewat masa akut paska trombolisis IV, pasien rawat jalan.

## **KASUS II**

Wanita 56 tahun dengan berat badan 55 Kg, cekat tangan kanan MRS dengan keluhan kelemahan anggota gerak kiri mendadak yang menetap 1 jam SMRS, pasien mengeluhkan nyeri kepala tertekan di seluruh kepala, sensasi rasa pada tubuh kiri berkurang, wajah kiri miring dan tidak banyak bergerak. Pasien pernah mengalami kelemahan anggota gerak kiri yang kembali sempurna sebanyak 4 kali (usia 37 tahun). Riwayat hipertensi tidak terkontrol.

Pada pemeriksaan tekanan darah 210/110mmHg, GCS 15, paresis nervus VII UMN kiri, status motorik kekuatan otot anggota gerak kiri 3/5, hipestesi sinistra, status otonom normal, NIHSS 8.

Pemeriksaan CT scan kepala aksial tanpa kontras hasil tidak terdapat lesi hiperdens maupun hipodens dengan kesan gambaran CT scan otak normal dengan *Aspects Score* sebesar 9 [Gambar 2]. Pemeriksaan Rontgent toraks anterior posterior didapatkan hasil yang normal. Pemeriksaan laboratorium dan EKG pasien dalam batas normal.



**Gambar 2.** Gambar CT scan kepala aksial tanpa kontras didapatkan kesan gambaran CT scan otak normal dengan *Aspects Score* sebesar 8.

Pasien didiagnosis stroke iskemik akut onset 2 jam 30 menit dengan hipertensi emergensi.

Penatalaksanaan dengan manajemen hipertensi emergensi dan trombolisis rtPA IV dengan total dosis 49,5mg (0,9mg/KgBB), komunikasi informasi dan edukasi mengenai rencana, risiko, maupun alternatif terapi, meminta persetujuan pasien, pemantauan ketat tanda-tanda vital, GCS, pupil, dan NIHSS setiap 15 menit.

Pada awal prosedur trombolisis tekanan darah 162/90mmHg dengan nikardipin, NIHSS 8. Pada prosedur trombolisis menit ke-5 tekanan darah 160/90mmHg dengan nikardipin, NIHSS 7. Pada prosedur trombolisis menit ke-10 tekanan darah 148/78mmHg dengan nikardipin, NIHSS 5. Pada prosedur trombolisis menit ke-45 tekanan darah 166/84mmHg dengan nikardipin, NIHSS 3. Pada prosedur trombolisis menit ke-55 tekanan darah 162/86mmHg dengan nikardipin, NIHSS 2.

Pasien dilakukan TCD pada perawatan hari ke-4 didapatkan jendela temporal sulit dinilai. Perawatan hari ke-8 keluhan tidak ada, tekanan darah 140/90mmHg, NIHSS 2, *modified Rankin scale* 0, dan indeks Berthel 100. Diagnosis kerja CVD stroke iskemik lewat masa akut post trombolisis IV, hipertensi grade 1, pasien rawat jalan.

## DISKUSI

Stroke masih menjadi penyebab utama kecacatan pada pasien dewasa dan penyebab ketiga terbanyak kematian, dengan  $\pm 750.000$  kasus baru terjadi setiap tahunnya. Pada Seluruh kasus stroke >80% merupakan stroke iskemik, dengan angka kematian berkisar 8-12% dalam 30 hari setelah onset. Manajemen stroke iskemik akut ialah rekanalisasi pembuluh darah untuk perbaikan perfusi aliran darah otak. Studi dari *The National Institute of Neurological Disease and Stroke* (NINDS) untuk pemberian rtPA IV pada pasien

stroke iskemik akut telah menunjukkan manfaat secara klinis dan mengubah paradigma penanganan pasien stroke. Walaupun terdapat banyak perdebatan mengenai penggunaan rtPA IV pada stroke iskemik dalam waktu 4,5 jam setelah onset stroke, banyak data yang menunjukkan pemberian rtPA IV meningkatkan keluaran pada pasien dengan stroke iskemik akut secara signifikan dimana mengurangi angka kematian dan kecacatan. Walau penggunaan trombolisis terbatas pada risiko terjadinya pendarahan otak, setelah lebih dari 20 tahun setelah trombolisis IV pada stroke iskemik telah disetujui oleh *Food and Drugs Administration* (FDA), hanya kurang dari 5% pasien dengan stroke iskemik akut yang mendapatkan terapi ini karena sempitnya waktu penanganan yang diperbolehkan.<sup>1-5</sup>

Trombolisis secara umum dikontraindikasikan pada pasien dengan stroke berat (NIHSS >25) dan mengalami perubahan awal iskemia yang ekstensif sehingga memiliki risiko pendarahan otak sekunder. Trombolisis tidak direkomendasikan pada pasien dengan tekanan darah tidak terkontrol (tekanan darah >185/110mmHg dengan berbagai terapi).<sup>3</sup>

Pedoman di AS merekomendasikan trombolisis IV menggunakan rtPA dalam 3 jam setelah onset kejadian. Selain pendarahan otak, batasan lain dari trombolisis ialah pasien stroke dengan

penyakit diabetes yang memiliki kadar gula darah <50mg/dL atau >400mg/dL. Pasien usia >80 tahun juga perlu menjadi perhatian, walaupun beberapa studi observasi telah menunjukkan bahwa pemberian terapi juga aman dan efektif pada pasien usia tua.<sup>3</sup>

Indonesia sendiri terdapat ceklis kriteria trombolisis yang dibuat oleh Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo berupa kriteria inklusi: umur >18 tahun, diagnosis klinis stroke iskemik dengan defisit neurologis, onset <6 jam, pada CT-scan otak tidak ada perdarahan atau lesi non-stroke. Kriteria eksklusif: tidak terdapat riwayat perdarahan intrakranial, riwayat diagnosis malformasi arteri vena atau aneurisma, riwayat bedah saraf, cedera kepala berat, riwayat stroke berat dalam 3 bulan terakhir, riwayat perdarahan saluran cerna atau saluran kemih dalam 21 hari terakhir, riwayat operasi besar atau trauma berat, *arterial puncture* atau pungsi lumbal dalam 14 hari terakhir, gejala perdarahan subaraknoid, pada pemeriksaan fisik secara klinis mengalami perbaikan singkat atau gejala minor (NIHSS <5), tekanan darah sistolik >185mmHg; atau diastolik >110mmHg, perdarahan akut atau trauma akut, kejang saat onset, koma atau penurunan kesadaran berat, pada pemeriksaan laboratorium pasien dengan riwayat minum obat

antikoagulan memiliki INR >1,5, Pasien mendapatkan heparin atau *Novel Anticoagulan* (NOAC) yang memiliki peningkatan APTT, trombosit <100.000/uL, gula darah sewaktu <50mg/dL atau >400mg/dL. Pada ceklis ini trombolisis dapat dilakukan jika seluruh kriteria inklusi positif dan seluruh kriteria inklusi negatif.<sup>6</sup>

CT-scan otak dapat membedakan kedua tipe stroke yang berbeda dengan cepat yang membuat terapi spesifik seperti trombolisis dapat dilakukan. Pencitraan ini dapat menunjukkan pendarahan otak, identifikasi tanda-tanda awal kerusakan jaringan akibat proses iskemia, dan dapat menentukan pemilihan pasien untuk penanganan yang lebih spesifik seperti trombolisis. Pencitraan ini juga penting dalam evaluasi pasien dengan stroke dari waktu ke waktu.<sup>1,7</sup>

Kegagalan mengidentifikasi dengan cepat pasien stroke saat kedatangan di instalasi gawat darurat dapat menghabiskan waktu yang masih direkomendasikan pada pemberian trombolisis IV. CT-scan otak tanpa kontras harus sudah dapat dilakukan dalam 25 menit setelah kedatangan pasien dan harus sudah dibaca dalam 45 menit setelah kedatangan pasien. CT-scan otak tanpa kontras dapat mengidentifikasi kebanyakan kasus pendarahan otak, dan dapat membedakan penyebab non-vaskular atau gejala yang menyerupai stroke. CT-scan otak pada stroke iskemik akut mungkin tidak akan menunjukkan suatu

abnormalitas, namun terkadang terdapat tanda awal berupa: Hiperdensitas arteri serebral media, yang terlihat sebagai suatu trombus atau bekuan darah pada bagian arteri serebri media. Hilangnya batas daerah substansia alba dan grisea pada daerah pita kortikal di batas lateral insula atau nukleus lentiformis dan hilangnya sulkus dari korteks serebri akibat edema sitotoksik. Gambaran titik pada sulkus silvii, yang menunjukkan sumbatan pada daerah distal arteri serebri media, memiliki spesififikasi sebesar 38 - 46%. Skor *Alberta Stroke Program Early CT Stroke* (ASPECTS) digunakan dalam mengidentifikasi pasien yang kemungkinan tidak akan mengalami perbaikan sempurna walaupun dengan terapi trombolisis. Namun, skor ini tidak belum dievaluasi penggunaannya pada praktek klinis dan memiliki keterbatasan dalam mengevaluasi area iskemik pada distribusi arteri serebri media.<sup>1,7</sup>

Terapi trombolisis intravena dengan rtPA hingga saat ini masih menjadi satu-satunya terapi farmakologis yang disetujui FDA di AS dalam penanganan stroke iskemik akut. Berbagai agen dan strategi lainnya juga telah dikembangkan, termasuk diantaranya terapi trombolisis intraarteri (IA) dan trombektomi mekanik (MT). Penggunaannya masih terbatas pada pusat stroke tertentu saja dan amat bergantung pada tersedianya teknologi pencitraan yang sesuai dan ketersediaan tenaga medis intervensi. Hingga saat ini,

terdapat berbagai agen trombolisis baru yang sedang diteliti penggunaannya, termasuk agen trombolisis lainnya yang lebih selektif. Penggunaan berbagai kombinasi terapi antara trombolisis IV, IA, dan MT saat ini telah diaplikasikan dengan keunggulan, keterbatasan, dan indikasinya masing-masing.<sup>1,2,3,13</sup>

Penelitian *National Institute of Neurological Disorders and Stroke rtPA Stroke Study Group* (NINDS) pada trombolisis IV pada tahun 1995 dengan rtPA secara acak pada 624 subjek dalam 3 jam setelah onset stroke iskemik akut menggunakan rtPA dengan dosis 0,9mg/KgBB dibandingkan plasebo. Menyimpulkan pasien yang menerima trombolisis memiliki kemungkinan perbaikan keterbatasan fungsional dengan kecacatan minimal atau tanpa disabilitas yang lebih tinggi pada pemantauan 3 bulan setelah terapi dengan menggunakan 4 kriteria pengukuran (NIHSS, Indeks *Barthel*, *modified Rankin Scale*, dan *Glasgow Outcome Scale*), perbaikan absolut sebesar 12% pada kelompok yang menerima trombolisis dibandingkan plasebo (peningkatan minimal dari keterbatasan sebesar 50% dengan rtPA dibandingkan 38% dengan plasebo) dan *number to treat* (NTT) sebesar 6 pada keluaran normal atau yang mendekati normal dan nilai 3,1 pada perbaikan secara keseluruhan. Pada penelitian ini komplikasi terjadinya perdarahan sebesar 6,4% pada

pasien yang mengalami trombolisis intravena dibandingkan pada pasien plasebo yaitu sebesar 0,6% ( $p < 0,001$ ).<sup>1,3,8</sup>

Penelitian *The Alteplase Thrombolysis for Acute Non-Interventional Therapy in Ischemic Stroke* (ATLANTIS) pada tahun 1999. Menemukan tidak terdapat perbedaan signifikan pada keluaran fungsional 90 hari pemantauan antara pasien yang menerima terapi rtPA sebesar 0,9mg/KgBB pada 3-5 jam setelah onset stroke dan kelompok plasebo dengan risiko peningkatan pendarahan intrakranial pada kelompok rtPA.<sup>9</sup>

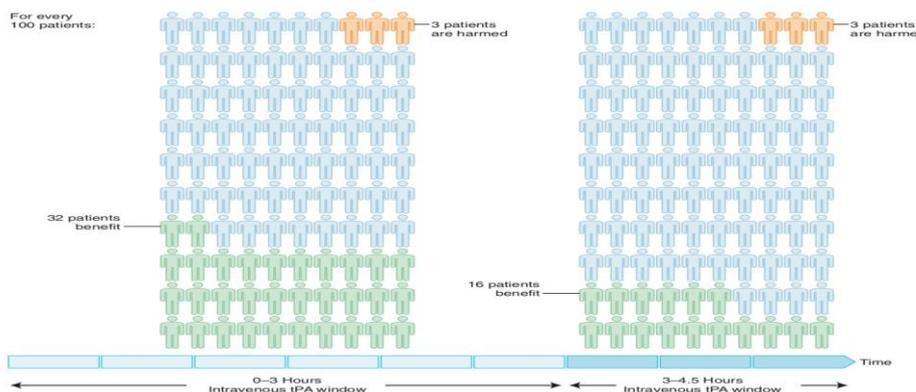
Pada penelitian *European Acute Stroke Studies* (ECASS) gagal menunjukkan keunggulan pemberian rtPA saat digunakan dalam 6 jam setelah onset stroke iskemik akut. Pada ECASS I tahun 1995, pasien dengan terapi 1,1mg/KgBB dibanding plasebo, pada ECASS II tahun 1998 dosis rtPA dibandingkan dengan penelitian NINDS. Pada ECASS III tahun 2008 menilai efikasi dan keamanan pemberian rtPA pada terapi stroke iskemik akut dalam waktu 3-4,5 jam setelah onset dengan dosis 0,9mg/KgBB atau plasebo menunjukkan lebih banyak pasien dengan terapi rtPA memiliki keluaran yang baik pada 90 hari pemantauan (*modified Rankin Scale*=0 atau 1; 54% dibandingkan 45,2%; OR 1,34; 95% CI 1,02-1,76;  $p=0,04$ ). Analisa keluaran secara umum juga menunjukkan manfaat terapi ini (OR 1,28; 95% CI 1,00-1,65;  $p < 0,05$ ). Insiden

perdarahan intrakranial lebih tinggi pada kelompok yang mendapatkan terapi rtPA (2,4% dibandingkan 0,2%;  $p=0,008$ ). Tingkat kematian sama pada kedua kelompok (7,7% dibandingkan 8,4%;  $p=0,68$ ).<sup>10,11,12</sup>

Terdapat berbagai pedoman yang menawarkan berbagai rekomendasi pemberian trombolisis IV, saat ini pedoman secara internasional dimana pemberian rtPA IV direkomendasikan dalam jeda waktu <4,5 jam untuk pengobatan stroke iskemik (0,9mg/KgBB, dosis maksimum 90mg, 10% dari dosis total diberikan sebagai bolus awal, sisa 90% diberikan dengan pemberian infus selama 60 menit) dan tekanan darah sebelum dan selama pemberian terapi <185/110mmHg.<sup>14</sup>

Waktu pemberian merupakan hal penting dalam perbaikan klinis yang diharapkan dari terapi trombolisis IV, pada berbagai penelitian besar seperti NINDS dan ECASS III menunjukkan waktu pemberian yang direkomendasikan ialah dalam 3 jam setelah onset gejala stroke akut

dan jeda waktu pemberian yang diperluas hingga 4,5 jam dari onset gejala stroke akut masih memiliki tingkat keamanan dan efektifitas yang tinggi. Sebagai gambaran, untuk setiap 100 pasien dengan stroke iskemik akut yang ditangani dengan pemberian trombolisis rtPA IV pada waktu <3 jam dari onset gejala stroke iskemik akut, 32 pasien akan mendapatkan manfaat dan 3 pasien mengalami komplikasi. Untuk setiap 100 pasien dengan stroke iskemik akut yang ditangani dengan pemberian trombolisis rtPA IV pada waktu 3-4,5 jam dari onset gejala stroke iskemik akut, 16 pasien akan mendapatkan manfaat dan 3 pasien akan mengalami komplikasi [Gambar 3]. Hubungan keluaran fungsional dengan waktu pemberian trombolisis ditunjukkan oleh NNT. Jika trombolisis diberikan dalam waktu <90 menit sejak onset maka NNT adalah sebesar 3,5. Sementara jika diberikan dalam waktu antara 90 menit - 3 jam NNT meningkat menjadi 7, dan jika diberikan dalam waktu 4,5 - 6 jam NNT menjadi 14.<sup>1,3,6,20</sup>



Gambar 3. Rasio risiko dan keuntungan dari pemberian plasminogen intravena (rtPA) pada stroke iskemik akut di onset 0-3 jam dan 3-4,5 jam.<sup>6</sup>

Batasan usia pemberian trombolisis IV umumnya di usia 80 tahun, namun hanya sedikit data yang mendukung batasan ini. Berbagai penelitian menunjukkan pasien berusia lebih tua masih mendapatkan efek dan tingkat keamanan yang sama. Trombolisis IV dapat dilakukan pada pasien berusia tua namun dengan risiko kematian lebih tinggi. Penelitian lainnya menunjukkan usia sebagai nilai prognosis yang memperburuk. Pasien berusia muda memiliki prognosa lebih baik setelah trombolisis.<sup>3,21,22</sup>

Terdapat bukti yang menunjukkan sindrom metabolik dapat mengurangi efek dari trombolisis IV. Perubahan biokimia dan molekuler pada sindrom metabolik menunjukkan resistensi terhadap pemecahan bekuan darah.<sup>3</sup>

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa diabetes mengurangi efektifitas dari trombolisis dan meningkatkan risiko perdarahan intra serebral dan komplikasi lainnya. Sebagai contoh, salah satu penelitian menunjukkan 18% pasien tanpa diabetes dan 70% pasien dengan diabetes mengalami keadaan hiperglikemia selama trombolisis IV hal ini merupakan prediktor dari tingkat kematian, pendarahan serebral dan kecacatan yang berat.<sup>25</sup>

Peningkatan suhu tubuh merupakan suatu faktor prognostik yang buruk pada stroke, peningkatan suhu dihubungkan dengan ukuran infark yang lebih besar, keluaran yang lebih buruk, angka kematian

lebih tinggi pada hewan percobaan dan pada studi klinis. Penurunan suhu pada hewan percobaan terlihat memiliki efek neuroprotektif. Perburukan klinis dari iskemi akibat peningkatan suhu tubuh dihubungkan dengan peningkatan kebutuhan metabolisme di penumbra, meningkatnya permeabilitas sawar otak, akumulasi leukosit intravaskular, pembentukan radikal bebas, perubahan awal dari daerah penumbra Iskemik menjadi jaringan rusak yang permanen. Tidak terdapat data yang cukup mengenai dampak peningkatan suhu tubuh terhadap keluaran dari trombolisis dengan menggunakan rtPA. Pada penelitian invitro menunjukkan peningkatan suhu akan meningkatkan ukuran dari infark, defisit neurologis dan mortalitas pada kasus emboli arteri serebral media di hewan coba, mengurangi efek dari rtPA yang diberikan pada hewan coba. Namun juga terdapat penelitian yang menyatakan bahwa peningkatan suhu tubuh dapat meningkatkan respon dari trombolisis. Hal ini dapat terjadi karena peningkatan reaksi akibat suhu yang berkorelasi dengan peningkatan aktivitas enzimatis dari trombolisis.<sup>26,27,28</sup>

Pada kasus pertama dan kedua indikasi pemberian trombolisis intravena telah sesuai dengan indikasi dan kriteria eksklusi maupun inklusi yang ada. Namun terdapat perbedaan klinis keluaran pada kedua pasien ini yang disebabkan oleh

berbagai faktor berbeda pada kedua pasien yang dapat mempengaruhi keberhasilan dari trombolisis intravena diantaranya waktu pemberian dan suhu tubuh.

Pada kasus pertama pemberian trombolisis dilakukan pada 4 jam 30 menit dari onset gejala stroke akut, dengan terapi trombolisis intravena terdapat perbaikan klinis skor NIHSS 11 menjadi 7 dalam waktu 37 menit. Sedangkan pada kasus kedua pemberian trombolisis dilakukan pada 3 jam 20 menit dari onset gejala stroke akut, dengan terapi trombolisis intravena terdapat perbaikan klinis skor NIHSS 8 menjadi 2 dalam waktu 55 menit. Waktu pemberian merupakan hal yang penting dalam perbaikan klinis yang diharapkan dari terapi trombolisis intravena, hal ini sesuai dengan kepustakaan yang ditunjukkan oleh NNT. Jika trombolisis diberikan dalam waktu <90 menit sejak onset maka NNT adalah sebesar 3,5. Sementara jika diberikan dalam waktu antara 90 menit - 3 jam NNT meningkat menjadi 7, dan jika diberikan dalam waktu 4,5 - 6 jam NNT menjadi 14. Sehingga dari kepustakaan yang ada dapat disimpulkan semakin cepat waktu pemberian akan mendapatkan manfaat lebih besar.

Pasien pertama mengalami komplikasi berupa pneumonia yang mengakibatkan peningkatan suhu tubuh sebagai respon tubuh terhadap suatu infeksi, peningkatan suhu tubuh ini sendiri menyebabkan peningkatan kebutuhan

metabolisme di penumbra, meningkatnya permeabilitas sawar otak, akumulasi leukosit intravaskular, pembentukan radikal bebas, perubahan awal dari daerah penumbra Iskemik menjadi jaringan rusak yang permanen sehingga menyebabkan keluaran dari pasien pertama tidak lebih baik dari pasien kedua.

### **KESIMPULAN**

Terapi dari trombolisis intravena dengan rtPA masih merupakan satu-satunya modalitas terapi untuk trombolisis pada kasus stroke iskemik akut hingga 4,5 jam setelah onset kejadian yang disetujui penggunaannya oleh FDA di AS dan di Indonesia. Namun karena batasan waktu pemberian, kultur sosial, batasan geografis, keraguan dari dokter unit gawat darurat dan berbagai faktor lainnya telah menyebabkan hanya sedikit saja pasien stroke iskemik akut yang diterapi dengan rtPA ini. Hingga saat ini berbagai penelitian telah dilakukan dalam melihat dan mengoptimalkan efektifitas penggunaan rtPA dan kombinasinya dengan pendekatan yang lain.

Berbagai faktor dapat mempengaruhi keluaran dari pasien yang menjalani trombolisis intravena salah satunya yang dapat diintervensi oleh tenaga medis ialah kecepatan waktu pemberian dan suhu tubuh. Optimalisasi dari penanganan stroke di unit gawat darurat akan berpengaruh pada keluaran pasien

begitupula dengan menghindari komplikasi yang akan memperburuk keluaran seperti infeksi oportunistik di rumah sakit.

#### **DAFTAR PUSTAKA**

1. Rimmel KS. Urgent Clinical Assesment of Acute Stroke. In Geyer JD, Gomez CR. Stroke: a Practical Approach. Lippincott Williams & Wilkins. 2009:114-204.
2. Catanese L, Tarsia J, Fisher M. Acute Ischemic Stroke Therapy Overview. *Circulation*. 2017;120(3):541-58.
3. Hamann GF. Thrombolysis. In Jansen O. Interventional Stroke Therapy. Thieme. 2013:52-109.
4. Zaheer Z, Robinson T, Mistri AK. Thrombolysis in Acute Ischaemic Stroke: an Update. *TAJ*. 2011;2(2):119-31.
5. Biller J, Ruland S, Schneck MJ. Ischemic Cerebrovascular Disease. In Bradley WG. Neurology in Clinical Practice: Principles of Diagnosis and Management. 7<sup>th</sup> ed. Taylor & Francis. 2016:956-60.
6. Kurniawan M. Code Stroke: Panduan Implementasi Trombolisis Intravena di Indonesia. In Harris S, Kurniawan M. Code Stroke: Panduan Implementasi Terapi Reperfusi Stroke Iskemik di Indonesia. Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2016:64-83.
7. Gonzalez RG, Hirsch JA, Koroshetz WJ, Lev MH, Schaefer P. Acute Ischemic Stroke: Imaging and Intervention. *AJNR*. 2007;28(8):1622.
8. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *NEJM*. 1995;333(24):1581-87.
9. Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP. Recombinant Tissue-type Plasminogen Activator (Alteplase) for Ischemic Stroke 3 to 5 Hours After Symptom Onset. The ATLANTIS Study: a Randomized Controlled Trial. *Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke*. *JAMA*. 1999;282(21):2019-26.
10. Hacke W, Kaste M, Fieschi C. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). Intravenous Thrombolysis With Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Acute Hemispheric Stroke. *JAMA*. 1995;274(13):1017-25.
11. Hacke W, Kaste M, Fieschi C. Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. Randomised Double-blind Placebo-controlled Trial of Thrombolytic Therapy with Intravenous Alteplase in Acute Ischaemic Stroke (ECASS II). *Lancet*. 1998;352(9136):1245-51.
12. Bluhmki E, Chamorro A, Davalos A. Stroke Treatment With Alteplase Given 3.0-4.5 H After Onset of Acute Ischaemic Stroke (ECASS III): Additional Outcomes and Subgroup Analysis of a Randomised Controlled Trial. *Lancet*. 2009;8(12):1095-102.
13. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R. ECASS, ATLANTIS, NINDS and EPITHET rt-PA Study Group. Time to Treatment With Intravenous Alteplase and Outcome in Stroke: an Updated Pooled Analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET Trials. *Lancet*. 2010;375(9727):1695-703.
14. Adams HP, del Zoppo G, Alberts MJ. Guidelines for The Early Management of Adults With Ischemic Stroke: a Guideline From The American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and The Atherosclerosis Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcome in Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2007;115(20):478-534.
15. del Zoppo G, Higashida RT, Furlan AJ, Pessin MS, Rowley HA, Gent M. PROACT: a Phase II Randomized Trial of Recombinant Pro-urokinase by Direct Arterial Delivery in Acute Middle Cerebral Artery Stroke.

- PROACT Investigators. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. *Stroke*. 1998;29(1):4-11.
16. Furlan A, Higashida R, Wechsler L. Intra-arterial Promokine for Acute Ischemic Stroke. The PROACT II Study: a Randomized Controlled Trial. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. *JAMA*. 1999;282(21):2003-11.
  17. IMS Study Investigators. Combined Intravenous and Intra-arterial Recanalization for Acute Ischemic Stroke: the Interventional Management of Stroke Study. *Stroke*. 2004;35(4):904-11.
  18. IMS II Trial Investigators. The Interventional Management of Stroke (IMS) II Study. *Stroke*. 2007;38(7):2127-35.
  19. Spiotta AM, Chaudry MI, Hui FK, Turner RD, Kellogg RT. Evolution of Thrombectomy Approaches and Devices for Acute Stroke: a Technical Review. *JNIS*. 2015 Jan 1;7(1):2-7.
  20. del Zoppo GJ, Saver JL, Jauch EC, Adams HP. Expansion of The Time Window for Treatment of Acute Ischemic Stroke With Intravenous Tissue Plasminogen Activator. a Science Advisory From The American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2009;40(8):2945-8.
  21. Toni D, Lorenzano S, Agnelli G. Intravenous Thrombolysis With rt-PA in Acute Ischemic Stroke Patients Aged Older Than 80 Years in Italy. *CED*. 2008;25(1-2):129-35.
  22. Putaala J, Metso TM, Metso AJ. Thrombolysis in Young Adults With Ischemic Stroke. *Stroke*. 2009;40(6):2085-91.
  23. Reeves M, Bhatt A, Jajou P, Brown M, Lisabeth L. Sex Differences in The Use of Intravenous rt-PA Thrombolysis Treatment for Acute Ischemic Stroke: a Meta-analysis. *Stroke*. 2009; 40(5):1743-9.
  24. Meseguer E, Mazighi M, Labreuche J. Outcomes of Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator Therapy According to Gender: a Clinical Registry Study and Systematic Review. *Stroke*. 2009;40(6):2104-10.
  25. Poppe AY, Majumdar SR, Jeerakathil T, Ghali W, Buchan AD. Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study Investigators. Admission Hyperglycemia Predicts a Worse Outcome in Stroke Patients Treated With Intravenous Thrombolysis. *Diabetes Care*. 2009;32(4):617-22.
  26. Karaszewski B, Thomas RG, Dennis MS, Wardlaw JM. Temporal Profile of Body Temperature in Acute Ischemic Stroke: Relation to Stroke Severity and Outcome. *BMC neurology*. 2012;12(1):123.
  27. Greer DM, Funk SE, Reaven NL, Ouzounelli M, Uman GC. Impact of Fever on Outcome in Patients With Stroke and Neurologic Injury. *Stroke*. 2008;39(11):3029-35.
  28. Naess H, Idicula T, Lagallo N, Brogger J, Waje-Andreassen U. Inverse Relationship of Baseline Body Temperature and Outcome Between Ischemic Stroke Patients Treated and Not Treated With Thrombolysis: The Bergen Stroke Study. *ANS*. 2010;122(6):414-7.