

TERAPI TROMBOLISIS: HARAPAN BARU PADA PENATALAKSANAAN STROKE ISKEMIK AKUT

oleh:
Ingrid Widjaya¹, Yuwono²

ABSTRACT

Thrombolytic treatment: a new hope in the management of acute ischemic stroke

Ischemic stroke is a complex disease with many forms which is one of the leading causes of morbidity among its survivors worldwide. This is a relevant point considering the limited therapeutic options available for its management. Thrombolytic treatment has offered a new hope for the affected patients. Besides, it has updated the acute ischemic stroke treatment to restore circulation into ischemic neurons in order to limit the extent of brain injury. This is accomplished by destructing the clot and providing recanalization of an occluded intracranial artery to save the ischemic but not yet infarcted brain tissue (penumbra). However the intracranial bleeding is the greatest risk of thrombolytic therapy, it is still outweighed by improved functional outcome at 90 days after stroke onset. Despite of intravenously administered rt-PA (IV rt-PA) that has been recommended by American Heart Association, several recent studies revealed some endovascular therapy that improving the outcome in a particular proportions of patients either it performed alone or combined with IV rt-PA. The field of acute revascularization is rapidly developing. Various combinations of pharmacologic agents, new technologies, mechanical devices and approach can achieve higher rates of recanalization but their feasibility, safety and efficacy are undergoing investigated.

Key words: thrombolytic treatment, acute ischemic stroke

ABSTRAK

Terapi trombolisis: harapan baru pada penatalaksanaan stroke iskemik akut

Stroke iskemik merupakan penyakit yang kompleks yang merupakan salah satu penyebab kecacatan utama di dunia. Hal ini terjadi karena terbatasnya pilihan terapi yang dapat digunakan. Terapi trombolisis menawarkan harapan baru dan memperbaharui penatalaksanaan stroke iskemik akut dalam merevaskularisasi sel-sel saraf yang mengalami iskemia untuk mencegah kerusakan lebih luas. Hal ini dilakukan dengan merekanalisasi arteri yang tersumbat melalui penghancuran trombus untuk menyelamatkan jaringan otak yang mengalami iskemia (penumbra). Walaupun perdarahan intrakranial merupakan risiko utamanya, manfaat terapi trombolisis untuk memulihkan keadaan fungsional penderita dalam 90 hari setelah onset stroke masih lebih besar. Selain trombolisis intravena dengan rt-PA (IV rt-PA) yang telah direkomendasikan oleh *American Heart Association*, beberapa studi terkini mengemukakan berbagai terapi endovaskular yang dapat meningkatkan perbaikan klinis pada beberapa penderita, baik tunggal maupun dikombinasi dengan IV rt-PA. Metode revaskularisasi berkembang pesat. Berbagai kombinasi obat-obatan, teknologi, metode dan alat-alat mekanik dapat mencapai tingkat rekanalisasi yang lebih tinggi, namun kemampuan pelaksanaan, keamanan dan efektivitasnya masih dipelajari lebih lanjut.

Kata – kata kunci: terapi trombolisis, stroke iskemik akut

PENDAHULUAN

Stroke iskemik akut adalah sindroma klinis mendadak berupa defisit neurologis yang terjadi dalam 24 jam pertama setelah tersumbatnya pembuluh darah otak.^{1,2} Stroke adalah kondisi emergensi dan penyakit terbanyak di bagian neurologi yang setiap tahun prevalensinya bertambah.¹ Terapi trombolisis adalah bagian dari penatalaksanaan khusus stroke akut yang bertujuan mereperfusion aliran pembuluh darah otak untuk mencegah memberatnya kerusakan neurologis apabila dilakukan dalam *time window*.¹ Dalam makalah ini dibahas berbagai jenis, mekanisme kerja, cara pemberian dan indikasi teknik trombolisis. Penatalaksanaan yang cepat dan tepat diharapkan dapat menurunkan angka rekurensi, morbiditas dan mortalitas stroke.

EPIDEMIOLOGI

Stroke merupakan penyebab kecacatan pertama dan penyebab kematian ketiga setelah penyakit jantung koroner dan kanker, yaitu 10% dari 55 juta kematian per tahun di dunia.³ Di USA tahun 2003-2006, seban-

yak 87% dari 795.000 kasus stroke per tahun adalah stroke iskemik. Dari jumlah tersebut, 23 % adalah kasus rekuren, sebanyak 30-50% penderitanya tidak pulih secara fungsional dan 15-30% mengalami kecacatan.^{4,5} Prevalensinya sebesar 11%, 22%, 28%, 32%, 40% dan 43% secara berturut-turut pada usia 55-64 tahun, 65-69 tahun, 70-74 tahun, 75-79 tahun, 80-85 tahun dan >85 tahun.⁴ Tahun 2007, prevalensi stroke iskemik di Asia Pasifik bervariasi antara 8-44% pada pria dan 12-45% pada wanita.⁶ Proporsi penderita stroke iskemik akut menurut sebuah *hospital based study* di Indonesia tahun 1995 adalah sebesar 11,8%, 54,2%, dan 33,5% pada usia <45, 45-65, dan >65 tahun, terutama pria. 39% datang ke rumah sakit >24 jam setelah serangan.⁷

Penatalaksanaan kegawatdaruratan stroke iskemik akut terus berkembang sejak US *Food and Drug Administration* (FDA) menyetujui trombolisis intravena sebagai terapi kausatif pada tahun 1996.⁵ Data tahun 1985 - 2002 di USA menunjukkan tingkat rekanalisasi pembuluh darah yang dapat

¹ **Ingrid Widjaya S. Ked.**
Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara
² **dr. Yuwono, Sp.S, FINS.**
Staf Pengajar, Bagian Ilmu Penyakit Saraf, Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara
Correspondence to:
dr. Yuwono, Sp.S.FINS.
Bagian Ilmu Penyakit Saraf, Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara.
Jl. Letjen. S. Parman No.1, Jakarta Barat 11440./ Rumah Sakit Royal Taruma.
Jl. Daan Mogot No.34, Jakarta Barat 11470.

dicapai secara spontan, trombolisis intravena, intraarterial, kombinasi intravena dan intraarterial, dan mekanik masing-masing sebesar 24.1%, 46.2%, 63.2%, 67.5%, dan 83.6%.⁸

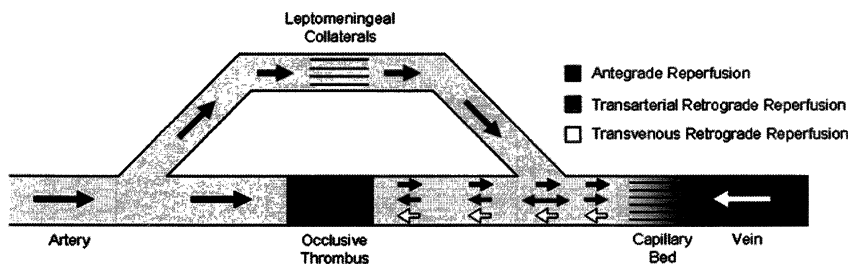
PATOFISIOLOGI STROKE ISKEMIK AKUT

Berdasarkan penyebabnya, stroke iskemik yang merupakan 85% dari seluruh kasus stroke dibagi menjadi 2, yaitu stroke kardioemboli (20%) dan non kardioemboli, yang terdiri dari stroke lakuner (25%), stroke aterosklerotik (5%) dan stroke akibat penyebab lain seperti koagulopati, vaskulitis, trombosis sinus venosus, *sickle cell diseases*, dan idiopatik (35%).^{1,9}

Oklusi pada stroke kardioemboli disebabkan oleh trombus yang terbentuk akibat aliran darah yang lambat seperti pada fibrilasi atrium (50%), disfungsi ventrikel kiri akibat infark miokard akut atau gagal jantung, dan emboli dari lesi aterosklerotik.^{1,9} Sedangkan pada stroke arteriosklerotik, oklusi disebabkan oleh trombus insitu atau tromboemboli.¹ Turbulensi aliran darah dan kerusakan tunika intima akibat plak lipid memicu pelekatan

trombosit dan pembekuan fibrin pada permukaan plak yang jika terlepas menyumbat pembuluh darah distal. Iskemia akibat hipoperfusi juga dapat terjadi akibat inadkuatnya aliran kolateral dan hipotensi sistemik, seperti pada aritmia akut.^{9,10} Penurunan tekanan perfusi serebral mengaktifasi sistem autoregulasi, sehingga saat arteriola menyempit terjadi iskemia terutama pada *watershed area*.^{2,10} Oklusi A.lentikulostriatata pada infark lakuner biasa terjadi pada hipertensi kronik.⁹

Tindakan reperfusi dapat mengurangi mortalitas dan morbiditas sebesar 30 %.^{1,10} Terdapat 3 metode reperfusi, yaitu secara antegrade (rekanalisasi), retrograde transarterial (global), dan retrograde transvena. Berdasarkan cara kerjanya, reperfusi antegrade dibagi 7 kategori meliputi trombolisis intravena, intraarterial, cara mekanik seperti trombektomi, tromboaspirasi, *thrombus disruption*, *entrapment*, dan *temporary bypass*. Reperfusi retrograde transarterial dilakukan secara mekanik atau farmakologik sedangkan reperfusi retrograde transvena secara parsial atau total.⁵ (**Gambar: 1**)



Gambar: 1. Skema Strategi Reperfusi ⁵

TERAPI TROMBOLISIS

Trombolisis Intravena

Lima prediktor yang menentukan keberhasilan terapi trombolisis intravena adalah usia, skor *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS), waktu pengobatan, kadar glukosa darah,

dan obat-obatan yang sedang dikonsumsi. Golongan statin dapat berpengaruh baik sebaliknya aspirin tidak demikian.¹¹ Keberhasilan terapi dinilai dari tingkat perbaikan neurologis yang dicapai dalam 24 jam dan tingkat perbaikan fungsional dalam 90 hari.^{8,10}

Untuk terapi ini digunakan preparat trombolitik *plasminogen activator* yang mengaktifkan plasminogen menjadi plasmin sehingga melisis fibrinogen dan anyaman fibrin menjadi *fibrin degradation products*. Termasuk dalam generasi pertama golongan ini adalah streptokinase dan urokinase (UK) yang dapat mengakibatkan hipofibrinogenemia sistemik karena sifatnya yang tidak selektif fibrin. Alteplase (rtPA) dan pro-urok-

inase (pro-UK), preparat selektif fibrin yang bekerja lebih aktif pada daerah trombosis merupakan generasi kedua, reteplase dan tenecteplase (TNK) merupakan generasi ketiga, sedangkan desmoteplase merupakan generasi terbaru.⁵ Namun *American Heart Association* (AHA) hanya merekomendasikan rtPA untuk trombolisis intravena (IV rt-PA) dengan kriteria inklusi dan eksklusi pada **Tabel: 1** dan pedoman terapi pada **Tabel: 2**.

Tabel: 1. Kriteria Inklusi dan Eksklusi Terapi Trombolisis Intravena dengan rt-PA ^{10, 12-14}

Kriteria inklusi	Kriteria eksklusi
1. Onset stroke jelas diketahui < 4,5 jam	1. Ada bukti perdarahan aktif atau trauma akut (misalnya fraktur)
2. Usia 18-75 tahun	2. Adanya kecurigaan menderita perdarahan subarachnoid
3. Diagnosis stroke iskemik ditegakkan neurolog, didukung <i>CT Scan</i> otak nonkontras dengan tebal irisan 5 – 10 mm	3. Kejang pada permulaan stroke
4. Ada persetujuan tertulis dari pihak penderita setelah dijelaskan keuntungan dan risiko pengobatan	4. Onset tidak dapat dipastikan, misalnya stroke setelah bangun tidur
5. Tidak dijumpai kriteria eksklusi	5. Defisit neurologis ringan, tunggal, dan cepat membaik
	6. Riwayat penggunaan antikoagulan oral
	7. Penggunaan heparin 48 jam sebelumnya
	8. Ada infark multilobar (<i>CT Scan</i> :hipodensitas > 1/3 hemisfer)
	9. <i>International Normalized Ratio</i> (INR) > 1,7
	10. <i>Protrombin Time</i> (PT) > 15 detik
	11. Masa tromboplastin teraktivasi (aPTT) memanjang
	12. Jumlah trombosit < 100.000/mm ³
	13. Konsentrasi gula darah < 50 mg/dl atau lebih dari 400 mg/dl
	14. Riwayat perdarahan intraserebral (PIS), stroke, trauma kepala berat, dan infark miokard akut dalam 3 bulan terakhir
	15. Riwayat perdarahan traktus gastrointestinal atau traktus urinarius dalam 21 hari terakhir
	16. Riwayat operasi besar dalam 14 hari terakhir
	17. Riwayat punksi lumbal dan punksi arterial pada bagian yang tidak terkompresi dalam 7 hari terakhir
	18. Tekanan darah sistolik > 185 mmHg atau diastolik >110 mmHg, Terapi diberikan bila tekanan darah telah terkendali dan stabil
	19. Kehamilan, endokarditis bakterial subakut, gejala paska infark miokard, perikarditis, atau aneurisma ventrikel

Tabel: 2. Pedoman Terapi Trombolisis Intravena dengan rt-PA ^{10, 12-14}

1. Dosis IV-rt-PA (Alteplase, Activase) yaitu 0,9 mg/kgBB (maksimum 90 mg)
 - a. 10 % diberikan pada menit pertama sebagai bolus intravena
 - b. 90 % sisanya didrip selama 60 menit
2. Penderita dirawat pada unit intensif atau unit stroke
3. Penilaian neurologis dilakukan setiap 15 menit selama terapi, setiap 30 menit selama 6 jam berikutnya kemudian tiap jam hingga 24 jam setelah terapi
4. Infus rt-PA dihentikan dan dilakukan CT Scan emergensi bila terjadi nyeri kepala hebat, hipertensi akut, mual atau muntah.
5. Tekanan darah diukur sebelum terapi, setiap 15 menit pada 2 jam pertama, setiap 30 menit pada 6 jam berikutnya, kemudian tiap jam sampai 24 jam setelah terapi.
6. Pengukuran dilakukan lebih sering bila tekanan sistolik ≥ 180 mmHg atau diastolik ≥ 105 mmHg, kemudian diberikan antihipertensi intravena seperti labetalol dan nikardipin
7. Selama terapi, penggunaan selang nasogastrik, kateter urin, atau kateter intravena ditunda.
8. Lakukan CT Scan follow up 24 jam kemudian, sebelum memulai terapi antikoagulan atau antiplatelet

Apabila terjadi perdarahan, dilakukan pemeriksaan Hb, Ht, trombosit, fibrinogen, PT/INR, aPTT dan persiapan transfusi PRC, FFP, kriopresipitat, trombosit atau *fresh whole blood* bila perlu. Selain perdarahan, harus juga diwaspadai risiko obstruksi jalan nafas parsial akibat angioedema.¹³ Strategi ini dapat mempertahankan perbaikan klinis dalam jangka panjang (90 hari – 1 tahun).⁵

Trombolisis intravena rt-PA sukses menangani stroke ringan dan sedang dengan skor NIHSS 4-9, namun tidak demikian untuk stroke berat dengan skor NIHSS ≥ 10 dengan oklusi menetap $> 80\%$ setelah terapi yang terlihat pada arteriografi.^{11,16} Pada skor NIHSS ≥ 12 oklusi mungkin terdapat pada arteri besar seperti A. Basilaris, A. Karotis Interna (ICA) atau A. Serebri Media (MCA) dan cabang utamanya yang merupakan lokasi-lokasi tersulit dan tersering pada stroke berat ≤ 6 jam.^{5,17} IV rt-PA hanya mampu merekanalisasi oklusi pada ICA dan MCA sebesar 10% dan 25-30 %.^{5,11} Kesulitan reperfusi ini di-

akibatkan oleh emboli yang menetap dan tersumbatnya mikrosirkulasi (*no-reflow phenomenon*)⁸

Penderita dengan skor NIHSS ≥ 10 maupun skor < 10 dengan kontraindikasi tertentu terhadap IV-rtPA atau tiba $> 4,5$ jam setelah onset dapat ditangani dengan intervensi endovaskular, seperti trombolisis intraarterial, mekanik, atau tindakan *stenting* baik secara tunggal maupun kombinasi dengan IV rt-PA.^{5,16,17} Namun terapi tersebut bukan merupakan lini pertama pada penderita yang memenuhi kriteria IV rt-PA karena penundaan terapi akan menurunkan tingkat kesembuhan.^{5,8}

Trombolisis Intraarterial

Dibandingkan trombolisis intravena, efektivitas terapi trombolisis intraarterial (IAT) selektif melalui A. Femoralis dapat dicapai dengan dosis obat lebih kecil karena trombolitik dapat dilepaskan lebih distal, sehingga memperkecil risiko perdarahan dan memperluas *treatment window* hingga 6 jam pada oklusi sistem karotis (sirkulasi ante-

rior) dan 12 jam pada sistem basilar (sirkulasi posterior).^{5,18,19} Beberapa prosedur IAT sukses merekanalisasi sirkulasi posterior hingga 48 jam setelah onset stroke. Hal ini mungkin akibat banyaknya sistem kolateral pada daerah tersebut.²⁰

Selain itu IAT dapat mencapai rekanalisasi lebih sempurna untuk penderita yang memenuhi kriteria terapi trombolisis dengan onset 3-6 jam akibat oklusi MCA.^{5,19,20} Rata-rata tingkat rekanalisasi yang dicapai trombolisis intravena dan intraarterial pada arteri besar adalah 70% dan 34%. Umumnya rekanalisasi dicapai dalam 2 jam, prosedur ini mungkin gagal apabila tidak tercapai rekanalisasi sebagian dalam 1 jam.²⁰ Seperti prosedur intravena, predictor keberhasilan

IAT meliputi usia, skor NIHSS, gambaran CT Scan dan lokasi thrombus.¹¹ IAT juga mampu mempertahankan perbaikan klinis yang ditandai dengan mRS ≤ 2 untuk jangka panjang (90 hari- 2 tahun).²¹

Adanya trombosis akut dikonfirmasi dengan *Cerebral Digital Subtraction Angiografi* (C-DSA) setelah dijumpai defisit neurologis akut yang berat, daerah infark luas disertai hiperdensitas pada daerah MCA (**Gambar 2A**), dan tidak dicapai perbaikan setelah trombolisis intravena.^{20,22} Walaupun IAT lebih baik merekanalisasi arteri besar seperti MCA dan ICA (**Gambar 2B,2C**), namun prosedurnya lebih kompleks, membutuhkan unit stroke dengan fasilitas C-DSA dan neurointervensionis.^{5,12,22}



Gambar: 2. A. Hiperdensitas yang menunjukkan trombus pada A.Serebri Media kiri **B.** Angiogram: oklusi akut pada cabang I A.Serebri Media (M1) **C.** Angiogram: M1 terkanalisasi setelah pemberian IA-UK 600.000 U²⁰

Untuk IAT, dapat digunakan agen trombolitik, fibrinolitik atau fibrinogenolitik disertai antikoagulan atau antagonis glikoprotein IIb/IIIa seperti abciximab, eptifibatide atau tirofiban sebagai adjuvan untuk memperkuat efek trombolitik serta menurunkan risiko emboli dan retrombosis yang lebih sering terjadi pada stroke aterosklerotik.^{5,19,20}

Therapeutic window trombolitik streptokinase sangat sempit, dan berisiko tinggi terhadap perdarahan sehingga tidak lagi digunakan untuk IAT, sedangkan UK 0.02 - 2 x 10⁶ unit

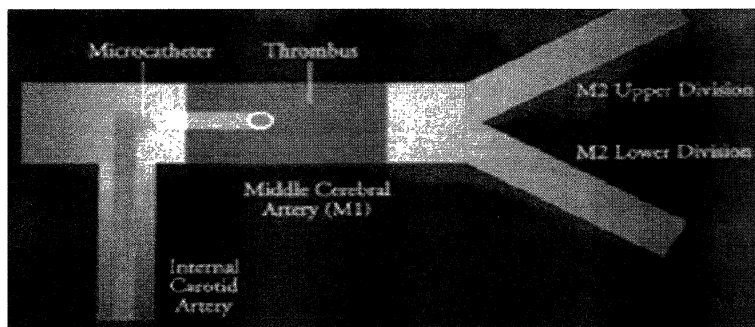
masih digunakan.⁵ Rt-PA 20-60 mg (5 mg / 10 ml NaCl) untuk IAT diberikan melalui infus $\pm$ 10 menit, diulangi sampai tercapai dosis maksimum atau tingkat rekanalisasi optimal dipantau melalui C-DSA setiap 15 menit.²³ Namun masa paruhnya singkat dan daya penetrasinya terbatas sehingga mempertinggi risiko reoklusi dan kegagalan rekanalisasi. rt-PA juga bersifat neurotoksik dengan mengaktivasi *matrix metalloproteinase* (MMP) sehingga meningkatkan permeabilitas sawar otak, memicu PIS dan edema. Cara mengatasi hal ini dengan MMP

inhibitor masih dalam penelitian.^{5,24}

Prourokinase rekombinan (r-proUK), yang telah diuji dalam sebuah studi *randomized control trial* tahun 1999 mampu merekanalisasi pembuluh darah sebesar 66%.^{11,19,25} IA r-proUK meningkatkan risiko perdarahan dalam 24 jam berupa infark hemoragik (PIS asimtomatik) atau hematoma parenkim (PIS simptomatik) pada 10% penderita dengan skor NIHSS $\geq$ 11. Meskipun demikian, dibandingkan dengan pemberian heparin tunggal, IA r-proUK disertai heparin yang diberikan pada 6-8 jam setelah oklusi MCA dapat memperbaiki keadaan klinis

40 % penerimanya dalam 90 hari yang diukur dari skor NIHSS, index Barthel dan *modified Rankin Score* (mRS).^{8,11,19,25}

Heparin IV diberikan bersama 9 mg r-proUK (perbandingan dosis 1:2) secara bolus 2000 IU diikuti drip 500 IU/jam (1U/ml dalam 0,9% NaCl, 60 ml/jam) selama 4 jam sejak dilakukan C-DSA. Setelah posisi mikrokateeter (**Gambar:3**) dipastikan dengan C-DSA, 4,5 mg r-proUK diberikan selama 1 jam (30 ml/jam), diikuti pemeriksaan C-DSA kembali untuk menilai apakah trombus telah hancur.²⁵



Gambar: 3. Ilustrasi penempatan mikrokateeter pada A.Serebri Media 20

Mikrokateeter dapat diposisikan dekat trombus lainnya jika ada. Bila rekanalisasi telah sempurna, 4.5 mg sisanya dapat tetap diberikan selama 1 jam, diikuti penilaian patensi pembuluh darah dengan angiografi karotis setelah terapi.^{22,25} Tingkat rekanalisasi dapat dicapai lebih besar dengan dosis heparin lebih tinggi yaitu bolus 100-IU/kg diikuti drip 1000-IU/jam selama 4 jam namun risiko PIS simptomatik dalam 24 jam juga lebih besar (27,3% : 6,7%)¹⁸

CT Scan otak non kontras dilakukan saat awal, 24 jam (dapat lebih cepat apabila terjadi defisit neurologis) dan 7-10 hari setelah terapi. Profilaksis trombosis vena dalam dengan stoking elastis dan injeksi heparin subkutan diberikan setelah CT Scan 24 jam.²⁰ Status internis

dan neurologis diobservasi ketat di bawah pengawasan neurointervensi sekurang-kurangnya 24 jam, dan selama observasi hanya diberikan heparin dosis rendah (500 U/jam) melalui sarung femoral sampai kateter dilepas. Meskipun tingkat rekanalisasi r-proUK lebih tinggi, terdapat selisih waktu 3 jam sejak penderita tiba sampai inisiasi terapi, 2 jam lebih lama dari rekomendasi untuk trombolisis.^{10,25} Selain itu, r-proUK juga belum disetujui FDA dan belum tersedia sebagai pilihan pengobatan.¹²

Retepase adalah rt-PA yang dimodifikasi agar daya penetrasinya lebih baik, sehingga pada dosis 4 U dapat digunakan bersama trombolisis mekanik. TNK memiliki spesifisitas fibrin tinggi dan resistensi terhadap plasminogen activator inhibitor-1.

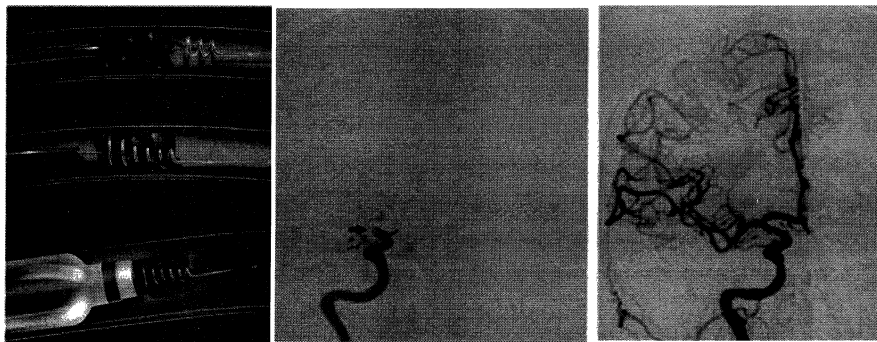
Desmoteplase bersifat lebih poten, lebih selektif fibrin, dan tidak diaktivasi oleh fibrinogen atau β -amyloid protein yang memicu PIS.⁵ Penggunaan obat-obat baru untuk IAT ini masih harus dipelajari lebih lanjut¹²

Trombolisis Mekanik Intraarterial

Trombolisis mekanik sebagai terapi utama maupun tambahan lebih menguntungkan dibandingkan farmakologik dalam mengurangi risiko PIS, memperluas treatment window, memperluas permukaan trombus bagi paparan fibrinolitik, mempercepat rekanalisasi, dan dapat digunakan pada pasien dengan kontraindikasi tertentu terhadap trombolisis farmakologik.⁵

Teknik trombektomi unggul dalam kecepatan mereperfusion dan mengurangi risiko embolisasi frag-

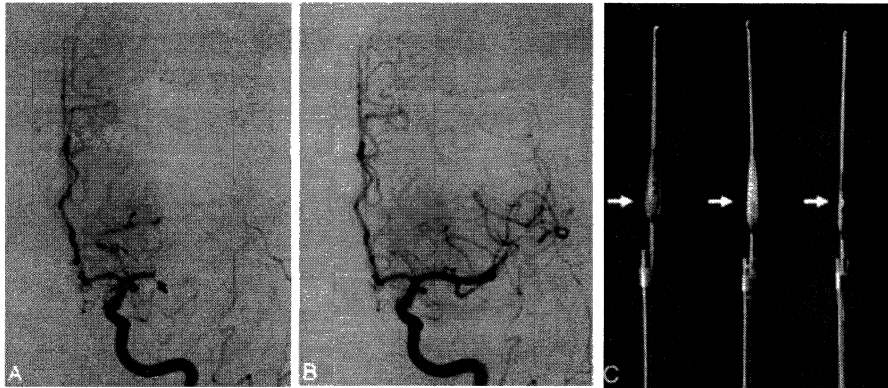
men trombus. *Merci Retriever*, alat seperti pembuka sumbat botol untuk menarik trombus, telah diakui FDA tahun 2004 (**Gambar: 4A**).⁵ Balon yang dikembangkan pada sisi proksimalnya mengurangi risiko emboli dan vasospasme. Tingkat rekanalisasi pada oklusi ICA dan MCA dapat dicapai sebesar 45% dan 56%, dan meningkat hingga 69% apabila dikombinasi dengan IV rt-PA (**Gambar: 4B, 4C**).¹⁷ Selain itu, tingkat kesembuhan penderita dalam 90 hari yang dinilai dari skor mRs (0-2) dapat mencapai 39%.¹¹ Sedangkan *Phenox Clot Retriever* yang telah digunakan di Eropa tahun 2006 berdiameter lebih besar pada ujungnya untuk menarik sekaligus mengaspirasi fragmen trombus. Alat ini sukses merekanalisasi cabang distal MCA yang berdiameter <2mm.⁵



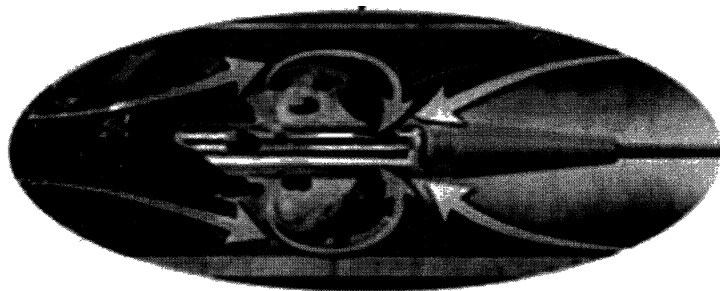
Gambar: 4. A. Kateter Merci yang dilengkapi balon²⁶ B. Oklusi total pada A. Karotis interna terminal kanan⁵ C. Reperfusion sempurna pada daerah vaskularisasi A. Karotis interna kanan setelah trombektomi dengan Merci⁵

Teknik tromboaspirasi untuk trombus yang baru terbentuk dapat dilakukan hingga 8 jam setelah onset. Tahun 2008 FDA mengakui Sistem Penumbra yang merevaskularisasi pembuluh darah dengan menghancurkan, mengaspirasi dan menarik trombus keluar (**Gambar: 5**). Sistem ini mampu menjangkau lokasi yang sulit sehingga merupakan solusi un-

tuk kasus refrakter atau resisten terhadap IV dan IA-rtPA. Walaupun risiko PIS tetap ada, perbaikan klinis pada 45% penderita (mRS score ≤ 2 atau perbaikan 4 poin NIHSS) dapat dicapai dalam 30 hari. Sistem lainnya adalah Angiojet yang menggunakan NaCl bertekanan tinggi untuk menghancurkan trombus (**Gambar: 6**).^{5,8}



Gambar: 5. A. Oklusi total pada cabang 1 A. Serebri media kiri (M1)
B. Reperfusi sempurna pada daerah vaskularisasi M1 kiri setelah dilakukan tromboaspirasi dengan Sistem Penumbra C. Sistem Penumbra⁵



Gambar: 6. Sistem Angiojet: NaCl bertekanan tinggi dialirkan melalui kateter sementara trombus dihancurkan dan fragmennya diaspirasi²⁶

Mechanical thrombus disruption menghancurkan komponen non-trombotik dengan teknologi laser. Alat yang masih diteliti adalah EPAR yang mengubah energi photon menjadi energi akustik sehingga mampu merekanalisasi sebesar 41% dan LaTIS yang menyalurkan energi melalui injeksi kontras lambat⁵ Teknik trombolisis mekanik intraarterial lainnya adalah *augmented fibrinolysis* dengan mikrokateter EKOS dan *OmniWave*. Teknik ini menggunakan gelombang ultrasonik untuk memisahkan benang fibrin secara reversibel dan gelombang akustik untuk meningkatkan permeabilitas trombus sehingga melisis trombus tanpa fragmentasi. Perbandingan tingkat rekanalisasi IAT melalui EKOS dan mikrokateter biasa adalah 73%: 56%. Dengan

teknik ini, skor mRS ≤ 2 dapat dicapai oleh 43% pasien dalam 90 hari. *OmniWave* menghancurkan matriks fibrin dengan energi ultrasonik lemah (20kHz). Penghancuran trombus dicapai secara langsung tanpa obat trombolitik dan tanpa merusak struktur vascular di sekitarnya. *Augmented fibrinolysis* pada IV rt-PA dilakukan dengan menempatkan probe *Transcranial Doppler* (TCD) pada arteri yang mengalami trombosis untuk mengeluarkan gelombang ultrasonik 2-MHz secara kontinyu (*sonothrombolysis*).^{5,8} Dibandingkan IV rt-PA tunggal, rekanalisasi sempurna atau perbaikan klinis dalam 2 jam setelah pemberian bolus IV rt-PA pada *sonothrombolysis* ini adalah sebesar 49% : 30%.¹¹

Teknik *thrombus entrapment* menghancurkan trombus secara en-

doge setelah trombus terperangkap antara *stent* dan dinding pembuluh darah. Oklusi intrakranial biasa diakibatkan oleh emboli tanpa kelainan struktur vaskular, sehingga penggunaan *self expanding stent* (SES) yang sukses pada 92% kasus oklusi ICA lebih dipilih daripada *balloon expandable stent*. Selain lebih fleksibel dan dapat mencapai tingkat rekanalisasi lebih tinggi, risiko kerusakan endotel dan vasospasme dapat dikurangi sehingga meminimalisasi kejadian reoklusi dini dan stenosis. Rekanalisasi cepat penting untuk menjaga patensi pembuluh darah distal. Pada beberapa kasus, dibutuhkan *stenting* pembuluh darah servikal proksimal sebagai akses untuk mencapai trombus intrakranial. *Stenting* juga dapat dilakukan sebagai prosedur *bypass* endovaskular sementara, dimana trombolitik diberikan ketika *stent* telah terpasang, kemudian *stent* dilepas 20 menit setelahnya ketika trombus telah lisis, sehingga risiko stenosis lanjut dapat dikurangi. Selain itu *stenting* berperan penting dalam mencegah berulangnya stroke iskemik.⁵

Terapi Kombinasi

Berbagai strategi telah diteliti untuk meningkatkan kecepatan dan tingkat rekanalisasi, seperti penggunaan obat trombolitik baru, *bridging strategies* (trombolisis intravena diikuti trombolisis intraarterial selektif, penggunaan TCD untuk memperkuat trombolisis, kombinasi neuroprotektan dan trombolitik, dan kombinasi trombolisis farmakologik dan mekanik.²⁷

Beberapa kombinasi trombolisis intravena dan intraarterial yang pernah dilakukan adalah 1.) rt-PA IV (0,6 mg/kg, dosis maksimum 60 mg) diikuti IA (0,3 mg/kg, maksimum 30 mg atau $\leq 0,3$ mg/kg, maksimal 2 jam) 2.) rt-PA IV (0,9 mg/kg) diikuti IA (maksimum 20 mg) dan 3.) rt-PA IA (drip 25

mg, 5-10 menit) diikuti IV (drip 25 mg, 60 menit; maksimum rt-PA total 0,7 mg/kg).^{18,20}

Sebuah studi neurologi intervensional yang menguji keamanan dan efektivitas terapi kombinasi bagi para penderita stroke iskemik akut menggunakan inisiasi IV rt-PA (0,6 mg/kg, maksimum 60 mg, 15% diberikan secara bolus, sisanya didrip selama 30 menit) untuk penderita dengan onset stroke $\leq 4,5$ jam. Apabila pada C-DSA masih dijumpai trombus diberikan IAT selektif hingga dosis rt-PA 22 mg selama 2 jam atau tercapai rekanalisasi sempurna. IAT dihentikan apabila dicurigai terjadi PIS dari pemeriksaan neurologis, CT Scan maupun C-DSA, terjadi kejang, atau telah > 7 jam sejak onset.¹⁸ Dibandingkan IV rt-PA, kombinasi ini lebih banyak memperbaiki keadaan klinis penderita (mRS ≤ 1 dalam 90 hari) dengan skor *Alberta Stroke Program Early CT (ASPECT)* > 7 (39,2% : 29,2%). Namun pada skor ≤ 7 , terapi ini tidak lebih baik pengaruhnya untuk memperbaiki keadaan klinis penderita dibandingkan IV rt-PA (23,4% : 32,5%).¹⁸ Skor dinilai dari jumlah daerah iskemia pada 10 bagian otak pada CT Scan aksial non kontras dengan tebal irisan 5 mm dalam 3 jam setelah onset stroke. Daerah iskemia bernilai 0, sementara daerah normal bernilai 1. Skor > 7 disebut *favorable*, skor ≤ 7 disebut *unfavorable* yang berarti lesi arteri terletak lebih proksimal.²⁸

Studi lanjutannya menggunakan inisiasi IV rt-PA (0,6 mg/kg, maksimum 60 mg dalam 30 menit) untuk penderita 18-80 tahun dengan skor NIHSS ≥ 10 dalam 3 jam setelah onset, diikuti pemberian ≤ 22 mg IA rt-PA dengan kateter EKOS dengan protokol seperti studi sebelumnya, dan dicapai angka kesembuhan (mRS ≤ 2 dalam 90 hari) lebih besar daripada IV/IA rt-PA dengan mikrokateter biasa

dan IV rt-PA (46%:38%:29% secara berurutan).^{17,18,29} Sekalipun memberikan harapan besar dalam terapi stroke akut, keamanan dan efektivitas terapi ini masih harus dipelajari lebih lanjut.²⁹

Terapi kombinasi trombolitik dan neuroprotektan yang pernah dilakukan adalah pemberian abciximab IV (bolus 0,25 mg/kg dilanjutkan drip 0,12 µg/kg/menit selama 12 jam). Apabila masih terlihat trombus dengan C-DSA maka diikuti dengan IA rt-PA selektif dengan dosis 10-20 mg/jam (maksimum 0,9 mg/kg) hingga 2 jam atau telah tercapai rekanalisasi sempurna. Kombinasi lainnya adalah tirofiban atau eptifibatide yang digunakan bersama heparin sebelum, selama, maupun setelah IA urokinase dan trombolisis mekanik. Dengan cara ini, dosis trombolitik dapat dikurangi.^{27,30}

Reperfusi Retrograde Transarterial (Global)

Teknik yang juga disebut *flow augmentation* ini mereperfusion dengan meningkatkan aliran darah otak (ADO) melalui leptomeninx (lapisan subarachnoid dan piamater) dan sirkulasi Willis kolateral sehingga darah mengalir secara terbalik ke area trombosis. Dibandingkan dengan strategi antegrade, strategi ini lebih sederhana dan dapat memperlancar penghantaran agen trombolitik sehingga waktu reperfusion dapat dipersingkat dan tingkat rekanalisasi dicapai lebih baik, terlebih jika digunakan sebagai tambahan bagi strategi antegrade. Strategi ini dapat dilakukan secara farmakologik dengan infus epinefrin atau mekanik dengan NeuroFlo, sebuah kateter dengan balon untuk menyumbat aorta abdominalis pada 2 lokasi secara parsial ($\pm 70\%$) sehingga mengalihkan tekanan vaskular dari bagian tubuh bawah ke otak. NeuroFlo yang dapat digunakan >48 jam setelah onset

stroke ini meningkatkan perfusi global beberapa menit setelah balon dikembangkan dengan sedikit atau tanpa peningkatan rerata tekanan arteri. Peningkatan 30-50% ADO dan penguangan luas infark tanpa peningkatan risiko PIS maupun perubahan perfusi jaringan lain secara bermakna dicapai dengan pengembangan balon selama 1 jam dan dipertahankan hingga 90 menit setelah balon dikempiskan.⁵

Reperfusi Retrograde Transvena

Teknik yang juga disebut sebagai *flow reversal* ini mengubah arah ADO menjadi vena-kapiler-arteri dengan 2 cara, yaitu parsial dan total. Teknik parsial dilakukan dengan pompa eksternal untuk memotong aliran darah dari A. femoralis dan mengalirkannya melalui 2 kateter yang ditempatkan pada kedua sinus transversus dekat confluent sinuum sehingga aliran darah untuk daerah iskemik berlawanan dengan aliran vena normal. Sedangkan teknik total dilakukan dengan ReviveFlow, sebuah kateter dengan balon yang dikembangkan pada ICA dan vena jugularis pada satu atau kedua sisi leher. Setelah darah diaspirasi melalui sistem pompa eksternal dan dialirkan ke vena jugularis distal, sistem vena akan terisi darah arteri untuk mereperfusion daerah iskemik.⁵

PENUTUP

Prinsip penatalaksanaan stroke iskemik akut adalah merekanalisasi pembuluh darah sesegera mungkin. Hal ini dapat dilakukan dengan terapi trombolisis. Berbagai teknik telah dipelajari untuk mencapai tingkat rekanalisasi yang tinggi dalam waktu singkat. Trombolisis dengan intervensi endovaskular dapat merekanalisasi lebih baik dibandingkan trombolisis intravena, namun diperlukan waktu yang lebih panjang, sehingga kedua terapi tersebut perlu dikombinasikan

untuk mencapai kesembuhan optimal, selain berperan sebagai terapi emergensi. Berbagai studi, penyediaan tenaga ahli dan sosialisasi masih harus

terus digiatkan agar stroke iskemik akut tidak lagi menjadi penyakit yang tidak dapat disembuhkan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Alfa AY. Penatalaksanaan stroke fase akut. Basuki A, Dian S (editor). *Neurology in Daily Practice*. Edisi 1. Bandung: Bagian Ilmu Penyakit Saraf; 2010; 6: 67-77
2. Scarabino T, Zarrelli N, Bonetti MG, Florio F, Maggialelli N, et al. CT in ischaemia. Scarabino T, Salvolini U, Jenkins R (editors). *Emergency Neuroradiology*. Gräefelfing: Springer Bertin Heidelberg; 2006; 1:15
3. Fisher M. Stroke and TIA: epidemiology, risk factors, and the need for early intervention. *American Journal of Managed Care*, 2008; 14(7) 14: S204-11 (pdf) [Online] (Published on June 14 2008, Accessed on August 1 2010) Available at: http://www.ajmc.com/media/pdf/A200_08jun_FisherS204toS211.pdf
4. Jones DL, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. Heart disease and stroke statistics, 2010 update. *Circulation*, 2010; 121:e46-215 (pdf) [Online] (Published on Desember 17 2009, Accessed on September 11 2010) Available at: <http://circ.ahajournals.org/cgi/reprint/121/7/e46>
5. Nogueira RG, Schwamm LH, Hirsch JA. Endovascular approaches to acute stroke, part 1: rugs, devices, and data. *American Journal of Neuroradiology*, 2009; 30:649-61 (pdf) [Online] (Published on March 11 2009, Accessed on August 3 2010) Available at: <http://www.ajnr.org/cgi/reprint/30/4/649>
6. Martiniuk ALC, Lee CMY, Lawes CMM, Ueshima, Hirotsugu, Suh I, et al. Hypertension: its prevalence and population-attributable fraction for mortality from cardiovascular disease in the Asia-Pacific. *Journal of Hypertension*, 2007; 25 1: 73-9. [Online] (Accessed on September 8 2010). Available at: http://journals.lww.com/Jhypertension/Abstract/2007/01000/Hypertension_its_prevalence_and.12.aspx
7. Misbach J. Pandangan umum mengenai stroke. Rasyid A, Soertidewi L (editor). *Unit stroke, manajemen stroke secara komprehensif*. Jakarta: Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2007; 1: 3-5
8. Rha JH, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome, a meta-analysis. *Stroke*, 2007; 38:967-73 (pdf) [Online] (Published on February 1 2007, Accessed on September 1 2010). Available at: <http://stroke.ahajournals.org/cgi/reprint/38/3/967>
9. Skidmore CT, Katzan IL. Stroke. Cleveland Clinic Center for Continuing Education, 2009 [Online] (Accessed on 2010 August 1). Available at: <http://www.Clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/neurology/ischemic-stroke/>
10. Fitzsimmons BFM. Cerebrovascular disease: ischemic stroke. Brust JCM (editor). *Current diagnosis and treatment in neurology*. New York: The McGraw-Hill Companies; 2007; 10: 101-14.
11. Masaryk TJ, Moskowitz S, Katzan I. The role of endovascular therapies in acute ischemic stroke. Masaryk TJ, Rasmussen PA, Woo H, Fiorella D (editors). *Endovascular technique in the management of cerebrovascular diseases*. London: Informa health-care; 2008; 5:71-9
12. Adams HP, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke. *Stroke*, 2007; 38:1655 (pdf) [Online] (Published on April 12 2007, Accessed on August 2010 20). Available at: <http://stroke.ahajournals.org/cgi/reprint/38/5/1655>
13. Kelompok Studi Stroke Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia. *Guideline stroke 2007*. Edisi revisi. Jakarta: Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia. 2007; 7:67-72

14. Lansberg MG, Bluhmki E, Thijs VN. Efficacy and safety of tissue plasminogen activator 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *Stroke*, 2009; 40:2438-41 (pdf) [Online] (Published on May 28 2009, Accessed on January 5 2010). Available at: <http://stroke.ahajournals.org/cgi/reprint/40/7/2438>
15. Fagan SC, Kwiatkowski TD, Lyden PD. Further analysis of NINDS study: long-term outcome, subgroups, and cost effectiveness. Lyden PD (editor). *Thrombolytic therapy for acute stroke*. 2nd edition. New Jersey: Humana Press Inc. 2005; 8:145
16. Burns TC, Rodriguez GJ, Patel S, Hussein HM, Georgiadis AL, Lakshminarayan K, et al. Endovascular interventions following intravenous thrombolysis may improve survival and recovery in patients with acute ischemic stroke, a case-control study. *American Journal of Neuroradiology*, 2008; 29:1918-24 (pdf) [Online] (Published on September 10 2008, Accessed on September 1 2010) Available at: <http://www.ajnr.org/cgi/reprint/29/10/1918>
17. Mattle HP. Intravenous or intraarterial thrombolysis?: it's time to find the right approach for the right patient. *Stroke*, 2007; 38:2038 (pdf) [Online] (Published on May 31 2007, Accessed on September 1 2010) Available at: <http://stroke.ahajournals.org/cgi/reprint/38/7/2038>
18. Nogueira RG, Yoo AJ, Buonanno FS, Hirsch JA. Endovascular approaches to acute stroke, part 2: a comprehensive review of studies and trials. *American Journal of Neuroradiology*, 2009; 30:859-75 (pdf) [Online] (cited 2009 April 22) Available at: <http://www.ajnr.org/cgi/reprint/30/5/859>
19. Paralkar MA, Georgiadis AL, Qureshi AI. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. Hursr RW, Rosenwasser RH (editors). *Interventional neuroradiology*. New York: Informa Healthcare USA, Inc. 2008; 16: 305-9
20. Furlan AJ, Higashida R, Katzan I, Chebl AA, Russman AN. Intra-arterial thrombolysis in acute ischemic stroke. Lyden PD (editor). *Thrombolytic therapy for acute stroke*. 2nd edition. New Jersey: Humana Press Inc. 2005; 10: 304-9
21. Nedeltchev K, Fischer U, Arnold M, Ballinari P, Haefeli T, Kappeler L, et al. Long term effect of intra-arterial thrombolysis in stroke. *Stroke*, 2006; 37:3002 (pdf) [Online] (Published on October 26 2006, Accessed on September 3 2010) Available at: <http://stroke.ahajournals.org/cgi/reprint/37/12/3002>
22. Mattle HP, Arnold M, Georgiadis D, Baumann C, Nedeltchev A, Benninger D, et al. Comparison of intraarterial and intravenous thrombolysis for ischemic stroke with hyperdense middle cerebral artery sign. *Stroke*, 2008; 39:379-83 (pdf) [Online] (Published on December 20 2007, Accessed on August 18 2010) Available at: <http://stroke.ahajournals.org/cgi/reprint/39/2/379>
23. Ciccone A, Valvassori², Ponzio M, Ballabio E, Gasparotti R, Sessa M, et al. Intra-arterial or intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke? The SYNTHESIS pilot trial. *Journal of Neurointerventional Surgery*, 2010; 2(1):74-9 (pdf) [Online] (Published on October 30 2009, Accessed on August 3 2010) Available at: <http://jn.is.bmj.com/content/2/1/74.full.pdf>
24. Kassner A, Roberts TPL, Moran B, Silver FL, Mikulis DJ.. Recombinant tissue plasminogen activator increases blood-brain barrier disruption in acute ischemic stroke: an MR imaging permeability study. *American Journal of Neuroradiology*, 2009; 30:1864-9 (pdf) [Online] (Published on August 6 2009, Accessed on August 3 2010) Available at: <http://www.ajnr.org/cgi/reprint/30/10/1864>
25. Anthony Furlan; Randall Higashida; Lawrence Wechsler; et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke, the PROACT II study: a randomized controlled trial. *The Journal of American Medical Association* 1999; 282(21):2003-11 (pdf) [Online] (Published on December 1 1999, Accessed on January 5 2010) Available at: <http://jama.ama-assn.org/cgi/reprint/282/21/2003>
26. Fiorella D, Tumer RD. Embolic agents and materials, stents, delivery systems, and retrieval devices. Masaryk TJ, Rasmussen PA, Woo H, Fiorella D. *Endovascular technique in the management of cerebrovascular diseases*. London: Informa healthcare; 2008; 4: 66-7

27. Caplan LR. Caplan's stroke, a clinical approach. 4th edition. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2009; 5:162-7
28. Hill MD, Demchuk AM, Tomsick TA, Palesch YY, Broderick JP. Using the baseline CT scan to select acute stroke patients for IV-IA therapy. *American Journal of Neuroradiology*, 2006; 27:1612-6 (pdf) [Online] (Published on September 2006, Accessed on September 1 2010) Available at: <http://www.ajnr.org/cgi/reprint/27/8/1612>
29. The IMS II Trial Investigators. The Interventional Management of Stroke (IMS) II Study. *Stroke*, 2007; 38:2127-35 (pdf) [Online] (Published on May 24 2007, Accessed on September 1 2009) Available at: <http://stroke.ahajournals.org/cgi/Reprint/38/7/2127>
30. Eckert B, Koch C, Thomalla G, Kucinski T, Grzyska U, Roether J, et al. Aggressive therapy with intravenous abciximab and intra-arterial rtPA and additional PTA/stenting improves clinical outcome in acute vertebrobasilar occlusion. *Stroke*, 2005; 36:1160-5 (pdf) [Online] (Published on May 12 2005, Accessed on August 2 2010) Available at: <http://stroke.ahajournals.org/cgi/reprint/36/6/1160>