

Trombolisis sebagai Tatalaksana Stroke Iskemik: Sebuah Laporan Kasus

Fitriyani¹, Aulia Nur Fadilah², Fika Nurhardita², M Naufal Atthariq², Avicenna M Archie²

¹Bagian Neurologi, Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek

²Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Stroke didefinisikan sebagai defisit neurologis yang disebabkan oleh cedera fokal akut pada sistem saraf pusat baik pada otak, retina, atau sumsum tulang belakang yang disebabkan oleh pembuluh darah. Terdapat lebih dari 13,7 juta orang terkena stroke setiap tahun dan sekitar 70% dari kejadian stroke adalah stroke iskemik. Seorang laki-laki berusia 66 tahun, datang ke IGD RSAM dengan keluhan penurunan kesadaran sejak 3 jam SMRS dan kelemahan anggota gerak kiri. Pemeriksaan fisik didapatkan refleks babinsky (-/+) dan dilakukan pemeriksaan radiologi CT Scan kepala tanpa kontras dengan kesan tromboemboli arteri cerebri media dextra. Pasien diberikan tatalaksana dengan tindakan trombolisis dan terapi medikamentosa. Pasien dipulangkan setelah satu minggu rawat inap kemudian dijadwalkan kontrol ulang di poliklinik dan dilakukan penilaian skor National Institute of Health Stroke Score (NIHSS) pada pasien. Didapatkan total skor 5 dengan interpretasi defisit neurologis ringan yang disimpulkan bahwa klinis pasien sudah membaik. Penegakan diagnosis dan terapi sedini merupakan hal yang penting dilakukan untuk kunci prognosis dari stroke iskemik. Tindakan trombolisis menjadi pilihan yang tepat sebagai tatalaksana stroke iskemik pada pasien yang telah memenuhi kriteria inklusi.

Kata kunci: Penurunan kesadaran, stroke iskemik, trombolisis

Thrombolysis as a Treatment for Ischemic Stroke: A Case Report

Abstract

Stroke is defined as a neurological deficit caused by an acute focal injury to the central nervous system, whether in the brain, retina, or spinal cord, caused by blood vessels. More than 13.7 million people suffer strokes every year, and around 70% of strokes are ischemic strokes. A 66-year-old man came to the RSAM emergency room with complaints of decreased consciousness since 3 hours of SMRS and weakness of the left limb. Physical examination revealed a Babinsky reflex (-/+), and a CT scan of the head without contrast showed thromboembolism in the right middle cerebral artery. The patient was treated with thrombolysis and medical therapy. The patient was discharged after one week of hospitalization and then scheduled for re-control at the polyclinic, and the patient's National Institute of Health Stroke Score (NIHSS) score was assessed. A total score of 5 was obtained with the interpretation of mild neurological deficits, which concluded that the patient's clinical condition had improved. Establishing diagnosis and therapy as early as possible is important for the key prognosis of ischemic stroke. Thrombolysis is the right choice as a treatment for ischemic stroke in patients who meet the inclusion criteria.

Keywords: Loss of consciousness, ischemic stroke, thrombolysis

Korespondensi: Aulia Nur Fadilah, alamat Jl. Dr. Sutomo No.45F Bandar Lampung, HP 0852 2871 4448, e-mail aulianurf97@gmail.com

Pendahuluan

Stroke merupakan penyebab kematian nomor dua serta penyebab kecacatan nomor tiga didunia.^{1,2} Diketahui bahwa sebanyak satu dari enam orang di seluruh dunia akan terkena stroke dalam hidupnya. Terdapat lebih dari 13,7 juta orang terkena stroke setiap tahun dan sekitar 70% dari kejadian stroke adalah stroke iskemik (9,5 juta), sementara sisanya adalah perdarahan intraserebral atau perdarahan subarachnoid.³

Stroke didefinisikan sebagai defisit neurologis yang disebabkan oleh cedera fokal akut pada sistem saraf pusat baik otak, retina,

atau sumsum tulang belakang yang disebabkan oleh pembuluh darah.^{4,5} Kebanyakan stroke bersifat iskemik karena berkurangnya aliran darah, yang umumnya disebabkan oleh oklusi arteri. Jenis stroke iskemik yang lebih jarang adalah infark vena akibat oklusi vena serebral atau sinus vena. Sisanya sebesar 10-40% dari gejala stroke, tergantung pada epidemiologi regional, bersifat hemoragik dan diakibatkan oleh pecahnya arteri serebral.^{1,6} Stroke iskemik dibedakan dari serangan iskemik transien dengan adanya infark pada pencitraan otak.⁷

Gambaran klinis utama dari stroke adalah

timbulnya defisit neurologis fokal secara tiba-tiba. Waktu timbulnya gejala yang tiba-tiba ini dapat tertutupi jika pasien terbangun dengan gejala stroke atau jika gejala tersebut terjadi tanpa disadari dan pasien tidak mampu berkomunikasi atau tidak memiliki wawasan untuk mengenali waktu terjadinya defisit. Oleh karena itu, waktu timbulnya stroke didefinisikan sebagai waktu terakhir pasien diketahui dalam kondisi sehat. Gejala stroke yang kurang disadari seperti mual, muntah, vertigo, dan penurunan tingkat kesadaran, yang lebih sering terjadi pada keadaan oklusi pada sirkulasi posterior.⁸ Defisit neurologis yang timbul secara tiba-tiba umumnya menunjukkan penyebab vaskular, meskipun adanya kejang khususnya gangguan kesadaran fokal atau keadaan pasca iktal, juga dapat menyebabkan timbulnya gejala secara tiba-tiba. Selain itu, migrain dengan aura atau migrain hemiplegia juga dapat menyebabkan timbulnya gejala neurologis fokal secara tiba-tiba, namun hal ini harus menjadi diagnosis eksklusif. Defisit fungsional (psikogenik), seperti gangguan konversi, juga dapat menyerupai stroke.⁵

Diagnosis stroke memerlukan diferensiasi dari gejala umum termasuk migrain, kejang, gangguan vestibular, gangguan metabolisme dan gangguan fungsional, dan dibantu oleh neuroimaging. Selain itu, stroke iskemik perlu dibedakan dengan perdarahan intraserebral. Namun, tidak ada cara klinis untuk melakukan hal ini dan pencitraan otak adalah kunci diagnosis. Secara global, pencitraan biasanya melibatkan CT, namun MRI adalah modalitas pencitraan lini pertama di sebagian kecil pusat kesehatan di seluruh dunia. Akses cepat ke MRI merupakan keterbatasan yang umum, dan beberapa pasien tidak dapat menjalani MRI karena implan logam atau agitasi. Selain penggunaannya untuk diagnosis, pencitraan otak kini memiliki peran penting dalam mengidentifikasi pasien stroke yang mungkin mendapat manfaat dari terapi reperfusi.⁹

Penatalaksanaan optimal pasien stroke iskemik saat ini ditentukan oleh tim dokter, perawat, dan gabungan berbagai disiplin ilmu yang menggunakan pedoman stroke dengan bukti terbaik, yang mencakup trombolisis intravena dan/atau trombektomi

endovaskular.^{9,10} Terapi trombolitik yakni alteplase atau recombinant tissue plasminogen alteplase (rt-PA) intravena pertama kali diperkenalkan pada tahun 1995 oleh *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* (NINDS) sebagai terapi stroke akut. NINDS melaporkan keberhasilan penggunaan rt-PA dalam 3 jam onset stroke iskemik akut pada setidaknya 30% penderita dengan disabilitas minimal atau tidak ada dalam kurun waktu 3 bulan pasca terapi.¹¹⁻¹³

Kasus

Seorang laki-laki 66 tahun datang ke Instalasi Gawat Darurat Rumah Sakit Abdul Moeloek (RSAM) dengan keluhan utama penurunan kesadaran sejak 3 jam SMRS dan kelemahan anggota gerak kiri. Gejala diawali pasien jatuh dengan posisi terlentang dan masih sedikit merespon ketika diajak bicara. Kemudian pasien dibawa ke puskesmas dan dirujuk ke RSAM. Keluhan pasien semakin memberat dengan kelemahan anggota gerak kiri dan susah untuk diajak bicara. Terdapat riwayat jatuh dalam waktu dekat 1 kali, bicara pelo, dan pasien diketahui tidak memiliki riwayat penyakit apapun baik diabetes melitus, hipertensi, dan dislipidemia. Pasien memiliki kebiasaan merokok namun kebiasaan konsumsi alkohol disangkal.

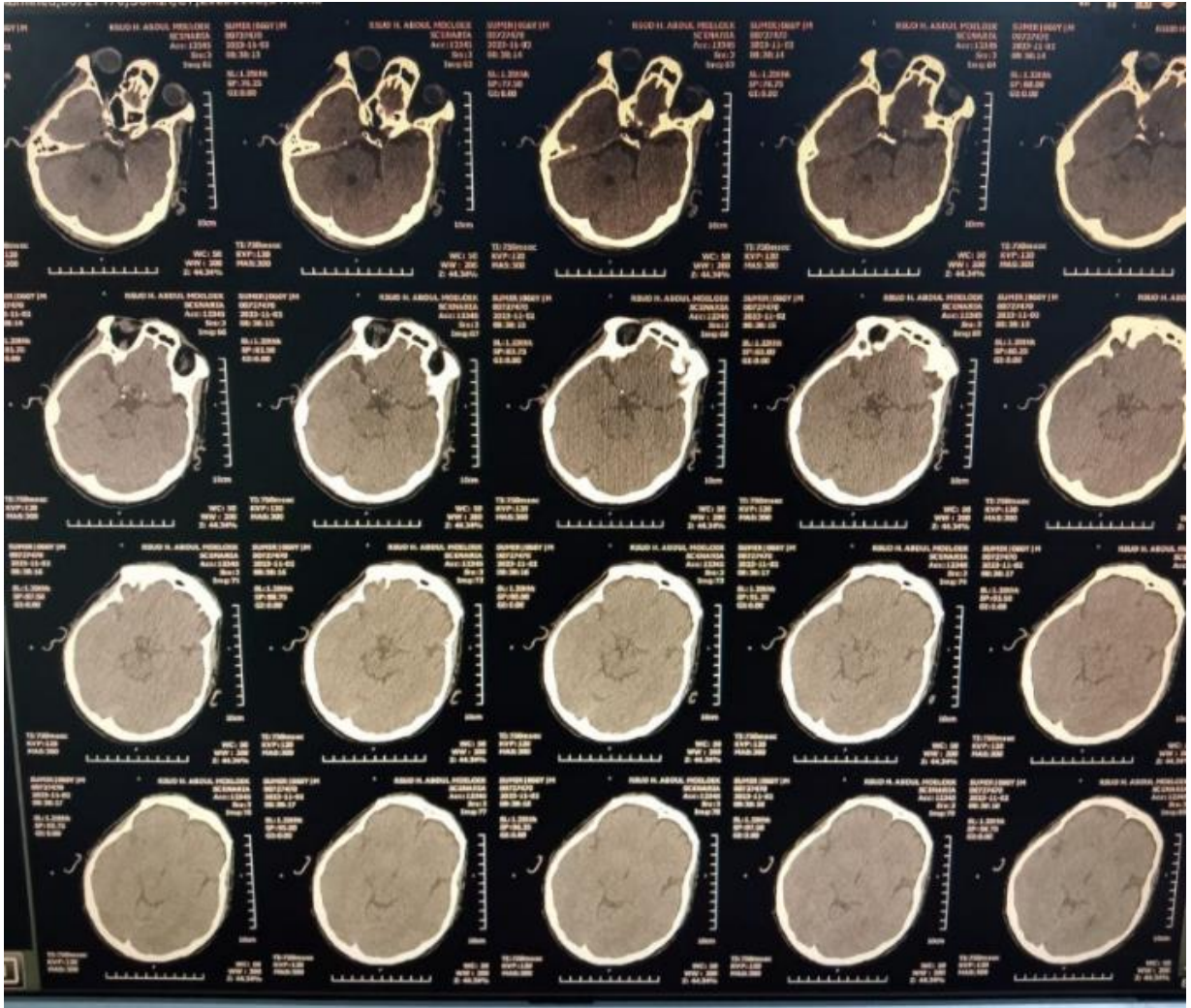
Pada pemeriksaan fisik pasien dengan keadaan umum tampak sakit berat, kesadaran apatis, GCS 12 E4V3M, didapatkan tanda vital stabil (TD : 137/69 mmHg, HR :79/menit, RR : 19x/menit, T : 36,3 °C, SpO2 : 100% room air). Pada pemeriksaan fisik terdapat perdarahan subkonjungtiva, dan pada status neurologis didapatkan rangsang meningeal (-), saraf kranial nervus I, II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII sulit dinilai, nervus III, IV, VI didapatkan refleksi cahaya langsung dan tidak langsung (+/+). Pemeriksaan sensorik dan motorik sulit dinilai, refleksi fisiologis dalam batas normal, refleksi patologis didapatkan Babinski (-/+).

Pada pemeriksaan darah terdapat penurunan hemoglobin menjadi 12,3 mg/dL, peningkatan leukosit menjadi 14.680/ μ L, penurunan eritrosit menjadi 4,2 juta/ μ L, penurunan hematokrit menjadi 37%, peningkatan neutrofil segmen menjadi 80, penurunan limfosit dengan nilai 13, dan gula

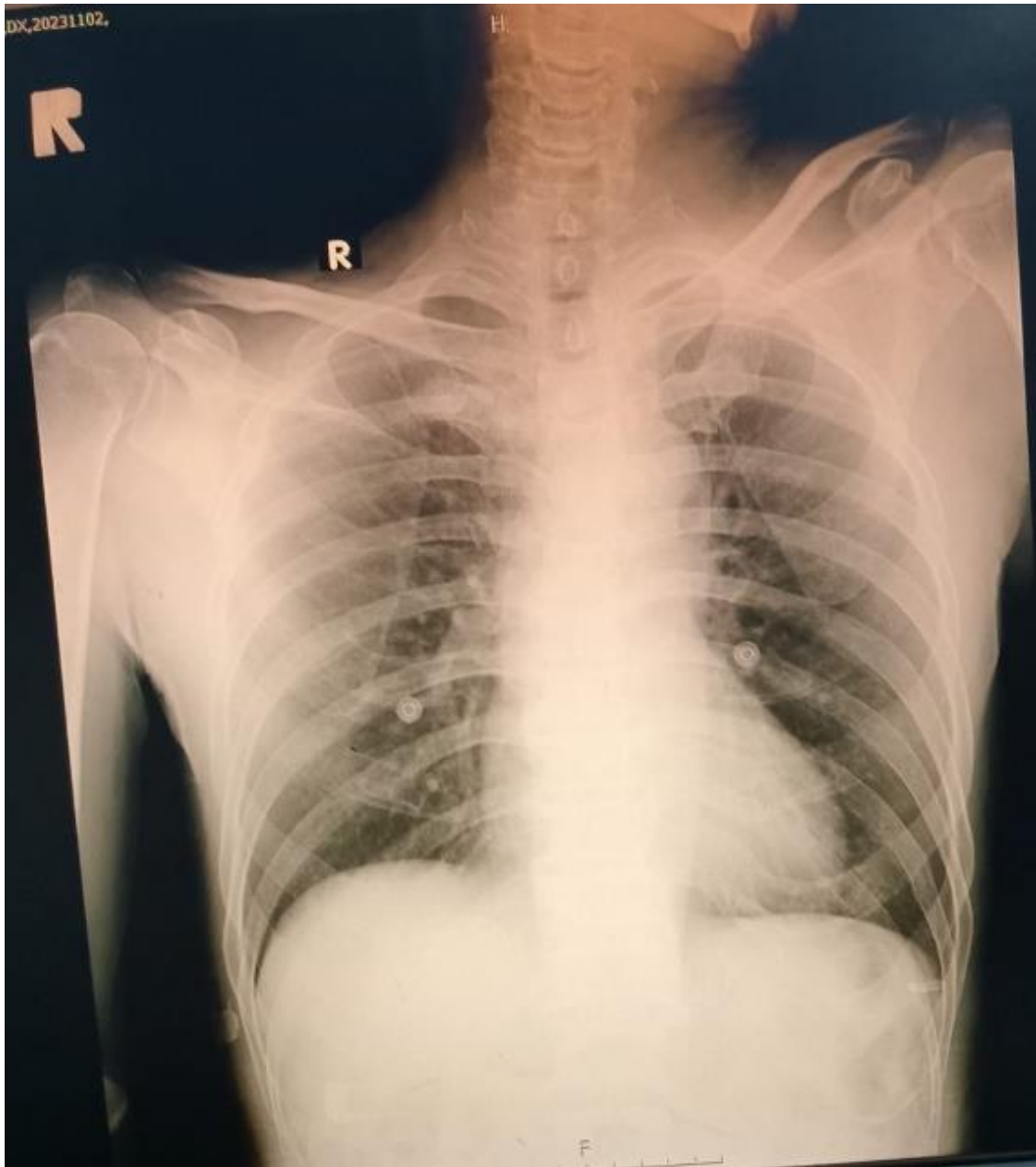
darah sewaktu (GDS) sebesar 99mg/dL.

Dilakukan pemeriksaan CT-Scan kepala tanpa kontras dan foto polos thorax AP. Hasil dari pemeriksaan CT-Scan kepala tanpa kontras didapatkan kesan deviasi septum nasi dan

tromboemboli arteri cerebri media dextra. Pada pemeriksaan foto polos thorax didapatkan kesan radiologi pulmo tidak tampak jelas konsolidasi/infiltrat, tidak tampak kardiomegali.



Gambar 1. CT scan kepala non kontras



Gambar 2. Foto polos thorax

Pasien diberikan tatalaksana berupa tindakan trombolisis, infus manitol dengan dosis 250-150-150 mg, injeksi omeprazole intravena, injeksi ceftriaxone intravena, paracetamol dan vitamin B12 tablet.

Setelah satu minggu di rawat inap, pasien diberikan obat pulang berupa tablet asam folat, vitamin B12 dan clopidogrel 75 mg. Kemudian pasien dijadwalkan kontrol ulang di poliklinik saraf untuk dilakukan asesmen kembali. Dilakukan penilaian skor *National Institute of Health Stroke Score* (NIHSS) pada pasien dan didapatkan total skor 5 dengan interpretasi defisit neurologis ringan.

Diskusi

Penyebab terjadinya stroke iskemik diduga akibat adanya hipoperfusi pada area penumbra otak sehingga mengalami hipoksia dan kehilangan fungsi sementara. Apabila pembuluh darah yang mengalami oklusi tidak segera direkanalisasi, mengakibatkan nekrosis permanen yang bersifat ireversibel. Lokasi oklusi inilah yang menjadi target terapi trombolitik untuk mengembalikan aliran darah pada area hipoperfusi dan dapat memperbaiki defisit neurologis pasien. Namun tidak seluruh kasus stroke iskemik dapat diberikan terapi trombolitik, sehingga perlu dipahami

beberapa kriteria inklusi dan eksklusi dalam pelaksanaan terapi trombolitik.¹¹

Penggunaan terapi trombolitik dinilai sangat bermanfaat dalam penanganan stroke iskemik akut dibandingkan dengan pasien yang tidak mendapatkan terapi ini. Studi *Coordinating Options for Acute Stroke Therapy (COAST)* memaparkan bahwa penggunaan alteplase dalam 3 jam pertama mampu menghasilkan kualitas hidup lebih baik dibandingkan pasien kontrol, disertai waktu perawatan lebih singkat dan menurunnya morbiditas. Performa dalam melakukan aktivitas sehari-hari juga tampak lebih baik pada pasien yang mendapat terapi trombolitik.¹⁴

Apabila memenuhi syarat, seluruh pasien stroke iskemik akut harus mendapatkan alteplase intravena (IV r-tPA). Kriteria inklusi pemberian terapi trombolitik antara lain terdiagnosis stroke iskemik dengan defisit neurologis bermakna, terapi diberikan dalam 4,5 jam setelah onset, dan berusia ≥ 18 tahun.¹⁵

Sementara itu beberapa kriteria eksklusi dalam pemberian terapi trombolitik pada stroke antara lain adanya perdarahan intrakranial, gejala mengarah pada perdarahan subarachnoid, perdarahan internal aktif, riwayat pembedahan intrakranial atau intraspinal atau trauma kepala berat dalam 3 bulan terakhir yang meningkatkan risiko perdarahan, kondisi diathesis perdarahan (hitung platelet $< 100.000/mm^3$, mendapat heparin dalam 24 jam sehingga aPTT meningkat, sedang mengonsumsi antikoagulan dengan INR $> 1,7$ atau PT > 15 detik, atau sedang menggunakan penghambat thrombin maupun penghambat faktor Xa), hipertensi tidak terkontrol derajat berat, neoplasma atau aneurisma intrakranial, konsentrasi glukosa darah < 50 mg/dl, dan CT scan kepala menunjukkan infark multilobus.¹⁵

Kebanyakan kontraindikasi terapi trombolitik intravena berasal dari kriteria eksklusi yang digunakan untuk menyeleksi pasien stroke iskemik. Kontraindikasi ini didapatkan dari konsensus ahli, utamanya *National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)* antara lain:

Perdarahan intrakranial yang dimaksud antara lain perdarahan intraparenkim, perdarahan subaraknoid, perdarahan intraventrikular, hematoma epidural, hematoma subdural, ataupun transformasi hemoragik. Hingga saat ini, belum ada bukti ilmiah terkait keamanan dari penggunaan alteplase pada pasien dengan riwayat perdarahan intrakranial. Peningkatan risiko efek samping perdarahan diduga berkaitan dengan berbagai faktor individual pasien, seperti onset, etiologi dan terapi definitif yang telah dilakukan, adanya hematoma saat evakuasi pembedahan, dan volume dari ensefalomalasia. Perdarahan intrakranial adalah kontraindikasi absolut terapi trombolitik, karena risikonya jelas melebihi manfaatnya. Riwayat perdarahan juga dijadikan kontraindikasi absolut terapi trombolitik. Tetapi, perdarahan mikro tidak semata-mata menjadi kontraindikasi terapi trombolitik. Pada keadaan perdarahan mikro, maka keputusan harus diambil berdasarkan klinis masing-masing pasien.¹⁶

Hipertensi Derajat Berat yang tidak Terkontrol. Hipertensi tidak terkontrol dengan tekanan sistolik melebihi 185 mmHg atau diastolik melebihi 110 mmHg merupakan kriteria eksklusi terapi trombolitik. Hipertensi dihubungkan dengan prognosis yang buruk dan peningkatan risiko terjadinya perdarahan.¹⁶

Trauma Kepala Berat atau Stroke dalam 3 Bulan Terakhir. Pemberian trombolitik pada populasi ini dapat berakibat buruk karena pasien dengan trauma bisa mengalami koagulopati. Cedera sistemik dan fraktur bisa meningkatkan risiko komplikasi perdarahan sistemik. Kontusio serebri, fraktur tengkorak, dan cedera akson difus juga akan meningkatkan risiko perdarahan intrakranial.¹⁶

Pada kasus kecurigaan trombositopenia, nilai trombosit pasien sebaiknya dipastikan tidak kurang dari $100.000/mm^3$. Efek dari pemberian terapi trombolitik pada pasien dengan trombositopenia masih belum diketahui pasti. Penggunaan Low Molecular-Weight Heparin (LMWH), inhibitor thrombin langsung seperti dabigatran dan argatroban, serta inhibitor faktor Xa seperti apixaban dan rivaroxaban juga berpengaruh terhadap

peningkatan resiko perdarahan.¹⁶

Penilaian gula darah perlu dilakukan sebelum melakukan terapi trombolitik. Hal ini bertujuan untuk memastikan diagnosis karena gejala hipoglikemia dan hiperglikemia berat bisa menyerupai stroke. Selain itu, keadaan hipo dan hiperglikemia juga dapat memperburuk iskemia otak.

Hingga kini, belum ada bukti ilmiah yang cukup untuk mengetahui pasti efek hipo dan hiperglikemia terhadap terapi trombolitik pada stroke iskemik. Namun, pedoman tata laksana yang ada mencantumkan keadaan ini sebagai kontraindikasi terapi trombolitik.^{15,16}

Selama ini, stroke ringan yang dinilai dengan *National Institutes of Health Stroke Scale* ≤ 4 , atau stroke dengan gejala yang membaik secara spontan menjadi kontraindikasi relatif dari prosedur trombolitik. Namun, data-data dari penelitian terbaru menunjukkan bahwa 20-30% pasien dari populasi ini dan menjalani prosedur trombolitik mengalami kecacatan yang signifikan dalam kurun waktu 3 bulan.

Walaupun demikian, hingga saat ini belum ada penelitian yang dapat membuktikan apakah kecacatan yang dialami pasien merupakan efek langsung dari prosedur trombolitik atau disebabkan oleh komplikasi penyakit yang dialami. Hingga terdapat data yang lebih jelas mengenai prognosis prosedur trombolitik pada pasien dengan stroke ringan atau dengan gejala yang membaik, disarankan bagi dokter untuk mengambil keputusan dengan pertimbangan individual.¹⁶

Salah satu kontraindikasi relatif terapi trombolitik adalah usia > 80 tahun. Studi yang ada menunjukkan bahwa luaran yang baik didapatkan lebih sedikit dan mortalitas didapatkan lebih tinggi pada pasien stroke iskemik yang mendapatkan terapi trombolitik dan berusia > 80 tahun. Tetapi, keputusan terkait penggunaannya tetap berdasarkan klinis masing-masing pasien. Kontraindikasi relatif lain mencakup stroke berat hingga koma, riwayat pembedahan mayor, riwayat pungsi arterial, perdarahan saluran cerna dan kemih, kejang saat onset, infark miokard dalam waktu dekat, lesi struktural pada sistem saraf pusat, dan demensia.¹⁶

Simpulan

Telah ditegaskan diagnosis stroke iskemik pada pasien laki-laki usia 66 tahun berdasarkan anemnesa, pemeriksaan fisik dan penunjang serta telah diberi penatalaksanaan yang sesuai dengan *evidence based medicine*. Prognosis untuk pasien ini baik dikarenakan pasien telah dilakukan diagnosis dini dan penanganan yang tepat.

Tingkat kejadian yang sering dan umum ditemukan menjadi tantangan dalam tatalaksana stroke iskemik. Penegakan diagnosis dan terapi sedini merupakan hal yang penting dilakukan untuk kunci prognosis dari stroke iskemik. Tindakan trombolisis menjadi pilihan yang tepat sebagai tatalaksana stroke iskemik pada pasien yang telah memenuhi kriteria inklusi.

Daftar Pustaka

1. World Health Organization. Uganda Non-Communicable Diseases Factsheet. *World Health Organization - Noncommunicable Diseases (NCD) Country Profiles*. Published online 2018.
2. Jolugbo P, Ariëns RAS. Thrombus Composition and Efficacy of Thrombolysis and Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2021;52(3). doi:10.1161/STROKEAHA.120.032810
3. Phipps MS, Cronin CA. Management of acute ischemic stroke. *The BMJ*. 2020;368. doi:10.1136/bmj.l6983
4. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: A statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke*. 2013;44(7). doi:10.1161/STR.0b013e318296aeca
5. Campbell BCV, Khatri P. Stroke. *The Lancet*. 2020;396(10244). doi:10.1016/S0140-6736(20)31179-X
6. Zhang LF, Yang J, Hong Z, et al. Proportion of different subtypes of stroke in China. *Stroke*. 2003;34(9). doi:10.1161/01.STR.0000087149.42294.8C
7. Calvet D, Touzé E, Oppenheim C, Turc G, Meder JF, Mas JL. DWI lesions and TIA etiology improve the prediction of stroke after TIA. *Stroke*. 2009;40(1).

- doi:10.1161/STROKEAHA.108.515817
8. Arch AE, Weisman DC, Coca S, Nystrom K V., Wira CR, Schindler JL. Missed Ischemic Stroke Diagnosis in the Emergency Department by Emergency Medicine and Neurology Services. *Stroke*. 2016;47(3). doi:10.1161/STROKEAHA.115.010613
 9. Campbell BCV, De Silva DA, Macleod MR, et al. Ischaemic stroke. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1). doi:10.1038/s41572-019-0118-8
 10. Trialists SU. Collaborative systematic review of the randomised trials of organised inpatient (stroke unit) care after stroke. Stroke Unit Trialists' Collaboration. *BMJ*. 1997;314.
 11. Zaheer Z, Robinson T, Mistri AK. Thrombolysis in acute ischaemic stroke: An update. *Ther Adv Chronic Dis*. 2011;2(2). doi:10.1177/2040622310394032
 12. Campbell BCV, Meretoja A, Donnan GA, Davis SM. Twenty-Year History of the Evolution of Stroke Thrombolysis With Intravenous Alteplase to Reduce Long-Term Disability. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2015;46(8). doi:10.1161/STROKEAHA.114.007564
 13. Catanese L, Tarsia J, Fisher M. Acute Ischemic Stroke Therapy Overview. *Circ Res*. 2017;120(3). doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.309278
 14. Spokoyny I, Cederquist L, Clay B, Meyer BC. COAST (Coordinating Options for Acute Stroke Therapy): An Advance Directive for Stroke. *J Clin Ethics*. 2015;26(3).
 15. Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Adeoye OM, et al. Scientific Rationale for the Inclusion and Exclusion Criteria for Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2016;47(2). doi:10.1161/STR.0000000000000086
 16. Fugate JE, Rabinstein AA. Absolute and Relative Contraindications to IV rt-PA for Acute Ischemic Stroke. *Neurohospitalist*. 2015;5(3). doi:10.1177/1941874415578532