

TERAPI TROMBOLISIS INTRAVENA PADA PASIEN STROKE ISKEMIK DENGAN AWITAN KURANG DARI 6 JAM

INTRAVENOUS THROMBOLYSIS THERAPY IN PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE WITH ONSET LESS THAN 6 HOURS

Mohammad Kurniawan,* Ramdinal Aviesena Zairinal,* Taufik Mesiano,*
Rahmad Hidayat,* Salim Harris,* Teguh AS Ranakusuma*

ABSTRACT

Two cases of acute stroke with 4 hours onset were included into the Cipto Mangunkusumo Hospital (RSCM) Code Stroke protocols at the Emergency Room of the RSCM, Jakarta. Clinical examination and neuroimaging were performed immediately. The time needed for the interpretation of computed tomography scan (CT scan) was 30 minutes, from patient's arrival to confirm absence of intracranial bleeding. Intravenous thrombolysis therapy using alteplase 0.6mg/kg body weight was then given. Strict 24-hour monitoring was carried out to control blood pressure and other metabolic parameters. During the treatment period, the patients improved clinically. The patient's NIHSS scores upon admission and discharge were 7 and 4, respectively. Intracranial bleeding complications did not occur.

Keywords: Code stroke, intravenous thrombolysis, ischemic stroke

ABSTRAK

Dua kasus stroke akut dengan onset 4 jam di Instalasi Gawat Darurat (IGD) RS Cipto Mangunkusumo (RSCM), Jakarta. Pasien dimasukkan ke dalam protokol *Code Stroke* RSCM, segera dilakukan pemeriksaan klinis dan neuroimaging. Waktu yang dibutuhkan untuk interpretasi *computed tomography scan* (CT scan) adalah 30 menit sejak kedatangan pasien, tidak menunjukkan adanya perdarahan. Pasien diberikan terapi trombolisis intravena menggunakan alteplase 0,6 mg/kg berat badan. Dilakukan monitoring ketat selama 24 jam untuk mengendalikan tekanan darah dan parameter metabolik lain. Pasien mengalami perbaikan klinis selama perawatan. Nilai NIHSS=4 saat dipulangkan, membaik dibandingkan nilai saat masuk (NIHSS=7), tanpa komplikasi perdarahan intrakranial.

Kata Kunci: Code stroke, stroke iskemik, trombolisis intravena

*Departemen Neurologi FK Universitas Indonesia/RS Cipto Mangunkusumo, Jakarta.
Korespondensi: mkurniawan.md@gmail.com

PENDAHULUAN

Hingga saat ini, trombolisis intravena dengan alteplase adalah satu-satunya terapi yang diakui di dunia untuk tatalaksana kasus stroke iskemik akut. Alteplase merupakan agen trombolitik selektif fibrin yang memecah fibrin menjadi produk degenerasi fibrin, yang pada akhirnya dapat menghancurkan thrombus sehingga kembali terjadi rekanalisasi pada arteri yang teroklusi. Grup studi National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) pada tahun 1995 telah melakukan studi penggunaan alteplase 0,9mg/kgBB pada pasien stroke iskemik akut yang diberikan dalam waktu 3 jam pascaawitan. Hasil studi tersebut menunjukkan kelompok yang diberikan alteplase memiliki setidaknya 30% kecenderungan lebih besar untuk mengalami disabilitas minimal atau pemulihan total dibandingkan kelompok plasebo.¹ Sejak itu, banyak studi

dilakukan untuk menunjukkan efek positif dari penggunaan alteplase pada stroke iskemik akut.^{2,3}

Sayangnya, studi penggunaan alteplase pada pasien stroke iskemik akut di Indonesia masih belum ada. Keterbatasan sumber daya baik dalam hal ketersediaan fasilitas dan keterbatasan biaya, serta keterlambatan pasien tiba di rumah sakit merupakan beberapa faktor yang menyebabkan penggunaan alteplase masih sangat jarang di Indonesia, termasuk di RS Cipto Mangunkusumo (RSCM), Jakarta sebagai pusat rujukan nasional.

Berbagai upaya telah dilakukan untuk mewujudkan penggunaan alteplase pada pasien stroke iskemik akut. Upaya terkini yang dilakukan adalah membuat protokol pelayanan stroke akut awitan kurang dari 6 jam yang terintegrasi antara Departemen Neurologi, Radiologi, Ilmu Penyakit Dalam, Bedah Saraf, dan Bedah Vaskular (yang selama ini tergabung dalam Tim Karotis & Stroke Terpadu FKUI/RSCM), serta dokter *triage* emergensi, perawat emergensi, dan instalasi farmasi yang disebut sebagai protokol *Code Stroke* RSCM.

Berikut adalah laporan dua kasus stroke iskemik akut perdana yang berhasil diterapi dengan alteplase menggunakan protokol *Code Stroke* RSCM. Diharapkan laporan kasus ini dapat menambah pengetahuan strategi aplikasi alteplase pada praktik sehari-hari sehingga meningkatkan jumlah pasien stroke iskemik akut yang dapat berikan terapi trombolisis intravena.

KASUS

Kasus 1

Laki-laki, 52 tahun, datang ke Instalasi Gawat Darurat (IGD) RSCM dengan keluhan kelemahan tubuh sisi kiri mendadak sejak empat jam sebelumnya. Mulut pasien juga terlihat mencong dan bicara terdengar pelo. Pasien telah diketahui menderita diabetes mellitus dan hipertensi sejak dua tahun yang lalu. Konsumsi obat rutin hanya untuk diabetes dengan kadar gula belum terkontrol, jarang berobat untuk hipertensinya. Setahun lalu, pasien sempat mengeluh nyeri dada dan dilakukan kateterisasi, tetapi tidak terbukti ada sumbatan pembuluh darah jantung. Pasien sempat diberikan aspirin selama perawatan jantung tersebut. Tidak terdapat riwayat stroke sebelumnya, demikian pula tidak ada riwayat penyakit lain dalam keluarga. Pasien bekerja sebagai guru di Jambi, pernah memiliki kebiasaan merokok selama empat tahun dan sudah berhenti sejak 20 tahun yang lalu.

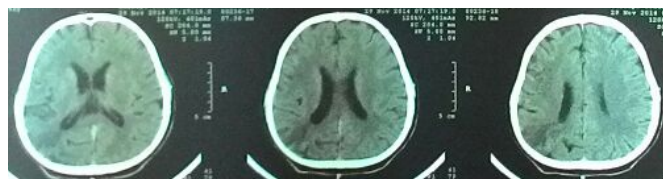
Kondisi pasien saat di IGD adalah *Glasgow Coma Scale* (GCS) 15, tekanan darah 160/100mmHg, frekuensi nadi 88x/menit, laju pernapasan 20x/menit, dan saturasi oksigen 99%. Pemeriksaan fisik umum menunjukkan bunyi gallop S3 pada jantung dan ronki basah kasar minimal pada kedua lapang paru. Pada pemeriksaan neurologis didapat paresis N.VII dan N. XII sinistra sentral, hemiparesis sinistra dengan kekuatan lengan kiri 1111 dan tungkai kiri 2222. Funduskopi kedua mata menunjukkan papil batas tegas dengan warna jingga, *cupping* masih ada, perbandingan arteri vena 1:3, tidak terdapat eksudat atau perdarahan, dan terdapat *crossing sign* yang sesuai dengan gambaran fundus hipertensif. Nilai *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) saat itu adalah 7.

Pemeriksaan laboratorium awal menunjukkan peningkatan hemoglobin 17,1g/dl, hematokrit 58%, leukosit 49.000/ μ l, trombosit 766.000/ μ l, dan gula darah sewaktu 626mg/dl (Tabel 1). Nilai APTT dan PT tidak menunjukkan pemanjangan. Rontgen thorak tampak kardiomegali dengan elongasi aorta. Pemeriksaan elektrokardiografi (EKG) menunjukkan irama sinus, tidak tampak atrial fibrilasi atau perubahan segmen ST. Pasien segera dilakukan pemeriksaan CT *scan* kepala tanpa kontras dalam waktu 30 menit hingga keluar hasil (*door to CT interpretation*), yaitu terlihat infark di kortikal-

subkortikal lobus parietal kanan (Gambar 1). Pasien juga dikonsulkan ke bagian penyakit dalam untuk kelainan di jantung, paru, dan regulasi gula darah selanjutnya.

Tabel 1. Hasil Pemeriksaan Laboratorium Pasien saat Awal Masuk IGD RSCM

Pemeriksaan	Hasil	Normal	Pemeriksaan	Hasil	Normal
Hb	17,1	13–16	Ureum	84	<50
Ht	58	40–48	Kreatinin	1,8	0,8–1,3
Leukosit	49800	5000–10000	GDS	626	70–140
Trombosit	766000	150000–400000	Na	133	132–147
PT	13,4	12,1 (kontrol)	K	6,3	3,3–5,4
APTT	38,9	34,2 (kontrol)	Cl	98	94–111



Gambar 1. CT Scan Kepala tanpa Kontras

Pasien didiagnosis sebagai stroke iskemik dengan awitan empat jam, hipertensi, diabetes mellitus, gagal jantung kongestif, dan pneumonia komunitas. Pasien direncanakan mendapat trombolisis dengan alteplase (0,6 mg/kgBB), regulasi gula darah dengan insulin dengan target kadar gula darah sewaktu (<400mg/dl, simvastatin 1x20mg, furosemide 1x40mg, ceftriakson 1x2g, azitromisin 1x500mg, dan N-asetilsistein 3x200mg.

Kadar gula darah sewaktu mencapai target di bawah 400 mg/dl setelah 1 jam 45 menit sejak kedatangan, sehingga obat alteplase baru dapat diinjeksikan (*door to needle time*) dengan *onset to drug* 5 jam 45 menit. Dosis yang diberikan pada pasien ini adalah 42,6mg≈43 mg, sesuai dengan berat badan pasien 71kg. Sebanyak 10% dosis diberikan secara bolus intravena dalam 1 menit, kemudian sisanya diberikan selama 1 jam.

Dua puluh empat jam pascatrombolisis, terjadi perbaikan paresis N.VII dan N. XII sinistra sentral, serta kekuatan motorik meningkat pada lengan kiri 2221 dan tungkai kiri 4432. Nilai NIHSS turun menjadi 5, tanpa manifestasi klinis perdarahan. Gula darah sewaktu sudah terkontrol dibawah 200mg/dL. Pasien mulai mendapat klopidogrel 1x75mg untuk pencegahan sekunder stroke dan dirawat selama 10 hari terutama untuk mengatasi problem metabolik gula darah dan pnumonia. Saat keluar rumah sakit, paresis N.VII dan N. XII sinistra sentral membaik, kekuatan lengan kiri 3422 dan tungkai kiri 4444, dengan NIHSS 4.

KASUS 2

Laki-laki, 51 tahun, datang ke IGD RSCM dengan keluhan kelemahan sisi tubuh kiri mendadak sejak empat jam sebelum masuk rumah sakit. Mulut pasien terlihat mencong dan bicara terdengar pelo. Pasien juga mengeluh nyeri kepala pada sisi kiri, berdenyut, terus menerus. Intensitas nyeri sedang, disertai mual muntah. Terdapat keluhan baal sisi tubuh kiri. Pasien tetap sadar dan bisa berkomunikasi dengan baik.

Pasien tidak pernah memeriksakan dirinya ke dokter terkait hipertensi, diabetes mellitus, atau sakit jantung. Riwayat stroke sebelumnya tidak ada, juga tidak diketahui riwayatnya pada keluarga pasien. Pasien merupakan seorang supir angkutan umum dan memiliki kebiasaan merokok.

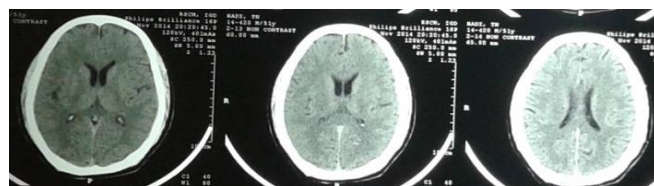
Saat tiba di IGD RSCM, keadaan umum pasien sadar, GCS 15, tekanan darah 180/100mmHg, frekuensi nadi 84x/menit, laju pernapasan 20x/menit, suhu 36,7°C, dan *numeric rating scale* (NRS)=5 untuk nyeri kepala. Pemeriksaan fisik umum menunjukkan ronki basah kasar dan ekspirasi memanjang pada kedua lapang paru. Pemeriksaan fisik neurologis menunjukkan paresis paresis N.VI dekstra, N.VII dan N. XII sinistra sentral, hemiparesis sinistra dengan kekuatan lengan 3322 dan tungkai 2222, dan hemihipestesi sinistra dengan nilai NIHSS 7.

Pemeriksaan laboratorium awal menunjukkan peningkatan leukosit 17.900/ μ l, lain-lain dalam batas normal (Tabel 2). Hasil EKG irama sinus, tidak tampak atrial fibrilasi, dan perubahan segmen ST. Rontgen thoraks menunjukkan infiltrat di perihilar bilateral. Pasien segera dilakukan pemeriksaan CT scan kepala tanpa kontras, hingga keluar hasil dalam 30 menit (*door to CT interpretation*) yang menunjukkan infark di kapsula interna bilateral dan insula kiri (Gambar 2).

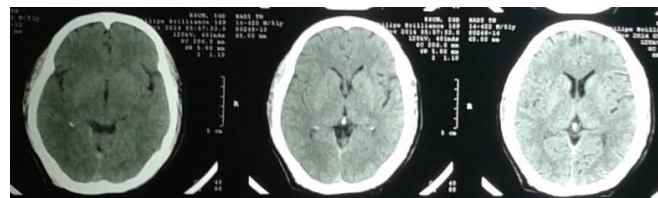
Tabel 2. Hasil Pemeriksaan Laboratorium Pasien Saat Awal Masuk IGD RSCM

Pemeriksaan	Hasil	Normal	Pemeriksaan	Hasil	Normal
Hb	15,4	13 – 16	Ureum	34	< 50
Ht	46	40 – 48	Kreatinin	1,37	0,8 – 1,3
Leukosit	17.900	5000 – 10000	GDS	122	70 - 140
Trombosit	250.000	150000 – 400000	Na	146	132 – 147
PT	10,9	11,3 (kontrol)	K	4,2	3,3 – 5,4
APTT	34,2	32,4 (kontrol)	Cl	107	94 – 111

Pasien didiagnosis sebagai stroke iskemik dengan awitan empat jam, hipertensi, dan pneumonia komunitas. Trombolisis diberikan setelah 45 menit kedatangan (*door to drug/door to needle time*), atau 4 jam 45 menit pasca-awitan (*onset to drug*) dengan dosis alteplase 50mg (dosis 0,7mg/kgBB untuk berat badan pasien 70kg). Sebanyak 10% dosis diberikan bolus intravena dalam 1 menit, dan sisanya diberikan dalam waktu 1 jam. Pasien juga mendapat terapi paracetamol 3x500mg, omeprazole 1x40mg, simvastatin 1x20mg, ceftriakson 1x2g, azitromisin 1x500mg, N-asetilsistein 3x200mg, dan inhalasi salbutamol setiap 8 jam.



Gambar 2. CT Scan Kepala Awal Pratremlbolisis



Gambar 3. CT Scan Kepala 9 Jam Pascatremlbolisis

Dua jam pascatremlbolisis, tekanan darah pasien naik menjadi 190/110mmHg, dan dinilai sebagai hipertensi emergensi. Pasien kemudian mendapat infus nikardipin mulai dosis 5mg/jam dan diobservasi tekanan darah setiap 15 menit. Dalam waktu 2 jam,

tekanan darah sudah turun menjadi 160/90mmHg. Selanjutnya pasien diberikan obat antihipertensi oral captopril dosis 3x25mg dan dosis nikardipin diturunkan perlahan.

Saat 9 jam pascatrombolisis, kelemahan sisi kiri bertambah berat. Kekuatan lengan kiri 2211 dan tungkai kiri 2211. Tekanan darah 160/90mmHg. Bicara pasien semakin pelo, namun nyeri kepala tidak memberat dan kesadaran tidak menurun. NIHSS pasien saat itu adalah 11. Pasien dilakukan CT scan kepala ulang, hasilnya relatif sama dengan CT scan sebelumnya, tanpa perdarahan (Gambar 3). Pasien diobservasi tanda vital, kesadaran, tanda peningkatan tekanan intrakranial, dan tanda-tanda perdarahan secara ketat.

Dua puluh empat jam pascatrombolisis, keluhan bicara pelo membaik dan nyeri kepala berkurang. Tekanan darah stabil di 160/90mmHg, kekuatan lengan kiri masih 2211 dan tungkai kiri 2211. Nilai NIHSS 9. Pasien mulai mendapat antiplatelet aspirin 1x80mg untuk prevensi sekunder. Pasien dirawat selama 12 hari, diketahui jika pasien tidur mengorok dan terdapat periode *sleep apneu*. Pasien mendapatkan terapi oksigen terutama saat tidur. Saat keluar rumah sakit, nilai NIHSS 5, tanpa keluhan sakit kepala. Terdapat perbaikan saraf kranial, hanya bersisa paresis N.VII sinistra sentral ringan, serta peningkatan kekuatan lengan 3333 dan tungkai 3344 sisi kiri. Hemihipestesi sinistra masih ada.

PEMBAHASAN

Trombolisis intravena dengan menggunakan alteplase, salah satu *recombinant tissue plasminogen activator* (rtPA), hingga saat ini merupakan satu-satunya tatalaksana stroke iskemik akut yang memiliki bukti dan level rekomendasi yang kuat. Dalam pemberian alteplase, waktu menjadi hal yang paling penting untuk diperhatikan. Semakin cepat pasien datang ke rumah sakit dan semakin cepat pengelolaan pasien di rumah sakit, maka kemungkinan pasien untuk mendapatkan terapi trombolisis intravena semakin tinggi.

Untuk mempercepat manajemen stroke akut di RS, maka berbagai upaya dilakukan, termasuk panduan dari *American Heart Association* (AHA)/*American Stroke Association* (ASA) yang dikuatkan oleh *American Academy of Neurology* (AAN) pada 2013 bahwa dalam tatalaksana stroke akut di emergensi, ditargetkan waktu sejak pasien masuk RS hingga CT scan selesai (*door to CT interpretation*) adalah 45 menit dan waktu dari pasien masuk RS hingga pemberian bolus trombolisis (*door to drug/door to needle time*) adalah 60 menit.⁴ Beberapa pusat stroke di Eropa dan Australia telah mengembangkan suatu protokol yang dikenal sebagai *Code Stroke* yang memungkinkan tatalaksana stroke akut yang lebih cepat, dengan *door to needle time* mencapai 25 menit.⁵ *Code Stroke* memungkinkan waktu *door to drug/door to needle time* yang lebih cepat karena terdapat alur yang ringkas dan beberapa pemeriksaan yang dipangkas namun tidak mengurangi kualitas seleksi trombolisis.

Berdasarkan acuan dari *Code Stroke* di beberapa pusat stroke di luar negeri, khususnya Royal Melbourne Hospital, dikembangkan protokol *Code Stroke* yang disesuaikan dengan kondisi lokal di RSCM. Protokol tersebut memungkinkan seluruh pasien stroke dengan awitan kurang dari 4,5 jam untuk dimasukkan sebagai kandidat trombolisis intravena. Protokol tersebut dimulai dari *triage* emergensi yang melakukan deteksi penapisan secara cepat menggunakan metode FAST (*Face Arm, Speech, Time last normal*) oleh dokter umum yang telah dilatih. Kemudian dokter umum mengontak dokter jaga neurologi. Dokter jaga neurologi melakukan pemeriksaan klinis untuk mendiagnosis stroke dan mengukur NIHSS dalam waktu 10 menit sambil mengaktifkan *Code Stroke*. Aktivasi protokol ini dilakukan lewat telpon yang terhubung dengan seluruh anggota tim (termasuk Radiologi dan Farmasi). Kemudian pemeriksaan CT dilakukan segera sambil

mengisi lembar ceklis kriteria inklusi dan eksklusi. Interpretasi CT *scan* dilakukan saat itu juga. Jika hasilnya tidak menunjukkan perdarahan dan seluruh ceklis kriteria trombolisis memenuhi syarat, maka bolus alteplase segera diberikan, jika perlu di meja CT *scan* untuk mencegah keterlambatan. Pemeriksaan lab yang diperlukan hanya gula darah *stick*. Pemeriksaan APTT dan INR dikerjakan hanya jika pasien mengkonsumsi antikoagulan.

Pada kedua kasus di atas sudah menunjukkan waktu *door to CT interpretation* yang ideal, yaitu 30menit. Hal ini dapat terjadi karena kesiapan tim *Code Stroke* RSCM terutama dokter *triage*, neurologi dan radiologi yang langsung menginterpretasi hasil CT scan di ruang radiologi. Dengan demikian, keputusan ada tidaknya perdarahan intrakranial langsung ditentukan saat itu juga di ruang radiologi. Parameter *door to needle/door to drugtime* tercapai dengan baik pada kasus kedua yakni 45menit, namun sayangnya pada kasus pertama tidak tercapai. Perlambatan *door to needle time* pada kasus pertama terjadi karena kondisi gula darah pasien yang tinggi ($\geq 400\text{mg/dl}$). Hal ini membuat tim *Code Stroke* di IGD RSCM memerlukan tambahan waktu untuk mengendalikan kadar gula darah hingga mencapai target $< 400\text{mg/dl}$.

Panduan tatalaksana stroke iskemik akut AHA/ASA/AAN 2013 menyatakan bahwa pemberian rtPA secara intravena dapat diberikan pada pasien stroke dalam kurun waktu 3 jam pasca-awitan. Waktu ini dapat diperpanjang hingga 4,5 jam dengan tambahan kriteria eksklusi usia pasien > 80 tahun, riwayat konsumsi antikoagulan oral, nilai NIHSS > 25 , riwayat stroke dan diabetes, dan bukti pencitraan adanya jejas iskemik yang melibatkan lebih dari sepertiga wilayah yang diperdarahi oleh arteri serebri media.⁴ Studi ECASS III yang melibatkan pasien dengan pemberian rtPA 3-4,5 jam pasca-awitan menunjukkan penurunan risiko kematian atau ketergantungan saat 3 bulan pasca stroke.⁶ Dari studi ini juga didapatkan bahwa nilai *number needed to treat* (NNT) lebih tinggi pada kelompok yang mendapat rtPA pada 3-4,5 jam (NNT 14) dibandingkan < 3 jam (NNT 7) dan $< 1,5$ jam (NNT 3,5).⁷

Namun demikian, beberapa studi terkini menunjukkan bahwa rtPA intravena masih dapat diberikan pada pasien stroke iskemik dalam kurun waktu < 6 jam pasca-awitan. Berdasarkan tinjauan dari Cochrane Review 2014, trombolisis intravena yang sebagian besar diberikan hingga 6jam pasca-awitan dapat menurunkan proporsi pasien yang meninggal atau ketergantungan pada 3-6 bulan pascastroke (*rasio Odds* (RO) 0,85; IK 0,78-0,93) secara signifikan, meski sayangnya, efek positif ini disertai dengan peningkatan risiko perdarahan intrakranial (RO 3,75; IK95% 3,11-4,51).⁸

Namun demikian, beberapa studi lain seperti studi observasional *Safe Implementation of Treatment in Stroke International Stroke Thrombolysis Register* (SITS-ISTR) menunjukkan bahwa pasien yang diberikan trombolisis intravena dalam rentang waktu 4,5-6 jam menunjukkan luaran yang hampir sama dengan pemberian dalam waktu < 3 jam, dengan angka komplikasi perdarahan yang tidak berbeda bermakna.⁹ Studi *International Stroke Trial/IST 3*, pasien stroke akut usia < 80 tahun yang diberikan trombolisis dalam 4,5-6 jam juga menunjukan luaran yang baik seperti kelompok yang diberikan dalam < 3 jam dan 3-4,5 jam pasca awitan.¹⁰ Dengan demikian, pemberian rtPA memang paling ideal dilakukan pada waktu ≤ 3 jam pascaawitan. Namun, hal ini masih dapat ditoleransi hingga 6 jam pasca-awitan dengan mempertimbangkan risiko dan manfaatnya.

Dosis rtPA intravena yang direkomendasikan oleh guideline AHA/ASA 2013 maupun Konsensus Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia (PERDOSSI) adalah 0,9mg/kgBB. Pada kasus yang kami laporkan ini, dosis yang diberikan adalah 0,6mg/kgBB dan 0,7mg/kgBB. Salah satu alasan penggunaan dosis yang lebih rendah adalah adanya beberapa studi pada populasi di Asia, khususnya di Jepang. Studi *Japan Alteplase Clinical Trial* (J-ACT) pada 2006 menunjukkan dosis 0,6mg/kgBB sama efektif

dan amannya dengan dosis 0,9mg/kgBB.¹¹ Demikian pula studi J-ACT II yang dikhususkan pada kasus stroke iskemik akibat oklusi arteri serebri media (MCA), dosis 0,6mg/kgBB juga aman dan efektif untuk digunakan.¹² Atas dasar studi-studi yang telah ada kami menyimpulkan bahwa dosis 0,6–0,9mg/kgBB dapat digunakan pada pasien stroke iskemik akut dengan efektivitas dan keamanan yang baik.

Pengelolaan tekanan darah perlu diperhatikan pada pasien stroke iskemik akut yang dipertimbangkan mendapat terapi rtPA. Panduan AHA/ASA/AAN 2013 merekomendasikan tekanan darah pasien sebelum pemberian rtPA di bawah 185/110mmHg, dan dipantau kestabilannya di bawah 180/105mmHg setelah diberikan rtPA. Rentang tekanan darah yang ideal dan berhubungan dengan luaran terbaik adalah sistolik 141–150mmHg. Pada kasus kedua, tekanan darah sempat mencapai 190/110mmHg setelah pemberian alteplase. Hal ini kemudian diatasi dengan pemberian nikardipin intravena dan kemudian tekanan darah kembali stabil. Sebuah studi menunjukkan bahwa peningkatan tekanan darah saat awal stroke berhubungan dengan luaran yang baik (RO 0,84; IK 0,74-0,94) dan risiko transformasi perdarahan dalam 7 hari sejak awitan (RO 1,27; IK 1,07-1,51) pada pasien stroke iskemik akut yang mendapat rtPA. Oleh sebab itu, pemantauan tekanan darah sangat penting dilakukan pada pasien stroke iskemik akut yang mendapat rtPA untuk mendapatkan luaran baik dan menurunkan risiko transformasi perdarahan.^{4,13}

Keadaan hiperglikemia berhubungan dengan prognosis yang kurang baik pada kasus stroke iskemik yang mendapat rtPA. Sebuah studi mencoba mencari hubungan antara keadaan hiperglikemia pada pasien stroke iskemik akut yang mendapat rtPA, yang menunjukkan hasil yang berbeda antara kelompok pasien stroke dengan dan tanpa riwayat diabetes sebelumnya. Pada kelompok pasien stroke dengan riwayat diabetes sebelumnya, keadaan hiperglikemia saat awal dan 24jam pertama tidak berhubungan dengan luaran pasien dan risiko transformasi perdarahan. Di lain pihak, hiperglikemia yang terjadi pada kelompok pasien stroke tanpa riwayat diabetes sebelumnya akan meningkatkan risiko transformasi perdarahan dalam 7 hari pascapemberian rtPA dan berhubungan dengan luaran pasien.¹⁴ Atas dasar inilah, kami berupaya menurunkan kadar gula darah sebelum pemberian trombolisis intravena pada kasus pertama sehingga memperpanjang *door to needle time* pada pasien. Meskipun demikian, luaran pasca perawatan menjadi lebih baik dan tidak terjadi komplikasi perdarahan intrakranial.

KESIMPULAN

Pemberian alteplase intravena pada kedua kasus ini dimungkinkan setelah dalamnya perbaikan sistem layanan stroke akut dalam bentuk *Code Stroke RSCM*. *Code Stroke* memungkinkan *door to CT interpretation* dalam 30 menit dan *door to needle time* dalam kurang dari 45 menit pada kasus tanpa penyulit metabolik. Hal ini dapat terjadi berkat kerjasama dan koordinasi yang baik antara dokter *triage* emergensi, klinisi yang mendiagnosis stroke secara klinis sejak awal, radiologi, dan instalasi farmasi. Meskipun pemberian alteplase pada kedua kasus di atas dilakukan dalam waktu 4,5-6jam, luaran pasien setelah perawatan menunjukkan perbaikan nilai NIHSS. Manifestasi transformasi perdarahan juga tidak terjadi pada kedua pasien ini. Hal mungkin dapat disebabkan oleh penggunaan dosis alteplase yang lebih rendah daripada dosis yang direkomendasikan beberapa studi, serta kemungkinan rentang 4,5-6jam juga sama efektif dan amannya pada populasi Indonesia. Studi lebih lanjut perlu dilakukan dengan jumlah sampel yang lebih besar dan disain eksperimental.

DAFTAR PUSTAKA

1. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995;333:1581-1588.

2. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA*. 1995;274(13):1017-25.
3. Balami JS, Hadley G, Sutherland BA, Karbalai H, Buchan AM. The exact science of stroke thrombolysis and the quiet art of patient selection. *Brain*. 2013;136:3528–53.
4. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors JJ, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44:870-947.
5. Meretoja A, Weir L, Ugalde M, Yassi N, Yan B, Hand P, Truesdale M, Davis SM, Campbell BC. Helsinki model cut stroke thrombolysis delays to 25 minutes in Melbourne in only 4 months. *Neurology*. 2013;81:1–6.
6. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008;359:1317-29.
7. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brott TG, Toni D, Grotta JC, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet*. 2010;375:1695–1703.
8. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo GJ. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;4:CD000213.
9. Ahmed N, Wahlgren N, Grond M, Hennerici M, Lees KR, Mikulik R, et al. Implementation and outcome of thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after an acute stroke: an updated analysis from SITS-ISTR. *Lancet Neurol*. 2010;9:866-74.
10. The IST-3 collaborative group. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;379:2352–2363.
11. Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, Nakagawara J, Hashi K, Saito I, Shinohara Y, the Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT) Group. Alteplase at 0.6 mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset: Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT). *Stroke*. 2006; 37:1810–1815.
12. Mori E, Minematsu K, Nakagawara J, Yamaguchi T, Sasaki M, Hirano T. Effect of 0.6 mg/kg intravenous alteplase on vascular and clinical outcomes in middle cerebral artery occlusion—Japan Alteplase Clinical Trial II. *Stroke*. 2010;41:461–465.
13. Yong Mei, Kaste M. Association of characteristics of blood pressure profiles and stroke outcomes in the ECASS-II trial. *Stroke*. 2008;39:366-72.
14. Yong Mei, Kaste M. Dynamic of hyperglycemia as a predictor of stroke outcome in the ecass-ii trial. *Stroke*. 2008;39:2749-55.