

PERDARAHAN INTRAKRANIAL PASCA TERAPI TROMBOLISIS STROKE ISKEMIK AKUT PADA POPULASI ASIA

Beny Rilianto^{1,2)}, *Helda¹⁾

¹⁾ Departemen Epidemiologi, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Indonesia

²⁾ Rumah Sakit Pusat Otak Nasional Prof. Dr. dr. Mahar Mardjono, Jakarta

*Correspondence author: Helda (heldanazar1@gmail.com)

DOI: <https://doi.org/10.37012/jik.v14i1.860>

ABSTRAK

Terapi trombolisis dengan tPA (*tissue Plasminogen Activator*) merupakan terapi yang direkomendasikan pada stroke iskemik akut dengan onset kurang dari 4,5 jam. Namun terapi trombolisis memiliki komplikasi perdarahan intrakranial yang bervariasi di antara populasi diberbagai negara dan masih sedikitnya informasi perdarahan intrakranial pada populasi Asia. Penelitian dilakukan dengan metode kajian literature. Penelitian literature didapatkan dari data base online Google Scholar dan PubMed sesuai kriteria inklusi dan eksklusi ditemukan 11 artikel. Dari 11 artikel tersebut didapatkan pada populasi Asia perdarahan lebih tinggi jika menggunakan tPA dengan dosis standar dibanding dosis rendah. Beberapa faktor yang meningkatkan risiko perdarahan adalah derajat stroke, waktu pemberian tPA sejak onset gejala dan riwayat diabetes melitus. Perdarahan intrakranial adalah salah satu komplikasi fatal yang penting pasca terapi trombolisis yang dapat meningkat seiring dengan faktor risiko tertentu, dan bervariasi antar studi di beberapa negara.

Kata Kunci: Trombolisis, tPA, perdarahan intrakranial, populasi Asia

ABSTRACT

Thrombolysis therapy with tPA (tissue Plasminogen Activator) is the recommended therapy in acute ischemic stroke with onset less than 4.5 hours. However, thrombolysis therapy has complications of intracranial bleeding that vary among populations in various countries and there is still little information on intracranial bleeding in Asian populations. The research was conducted using a literature review method. Literature research was obtained from the online database of Google Scholar and PubMed according to the inclusion and exclusion criteria found 11 articles. From the 11 articles found in Asian, bleeding will be higher when using standard dose tPA compared to low dose. Several factors that increase the risk of bleeding are severity of stroke, time of administration of tPA since the onset of symptoms, and a history of diabetes mellitus. Intracranial haemorrhage is one of the most important fatal complications following thrombolysis therapy which can increase with certain risk factors, and varies between studies in several countries.

Keyword: *Thrombolysis, tPA, intracranial hemorrhage, Asian population.*

PENDAHULUAN

Stroke merupakan penyebab kecacatan dan kematian tertinggi ketiga di dunia. Berdasarkan data Global Burden Diseases, stroke menyebabkan 5,5 juta kematian pada tahun 2016 diseluruh dunia dimana pria memiliki tingkat kematian yang lebih tinggi (2,9 juta [2,8-3,0]) dibandingkan wanita (2,6 juta [2,5-2,7]). Insidens stroke tertinggi berada di Kawasan Asia Timur, diikuti negara Barat, wilayah Eropa, sedangkan terendah berada di Amerika Latin. Di Indonesia, insidens stroke meningkat setiap tahunnya dengan proporsi tertinggi pada stroke iskemik (Feigin VL *et al*, 2017; GBD, 2019).

Pada stroke iskemik akut, setiap menit keterlambatan pada tatalaksana akan terdapat kehilangan 1,9 juta neuron, 13,8 miliar sinaps, dan 12 km (7 mil) serat aksonal. Setiap jam keterlambatan penanganan maka akan kehilangan banyak neuron yang setara dengan 3.6 tahun penuaan normal. Beberapa penelitian telah mendapatkan data bahwa volume infark akhir stroke iskemik pembuluh darah besar didapatkan bervariasi dari 19 hingga 138 mL (Saver, 2006).

Terapi trombolisis merupakan salah satu terapi yang terbukti mampu meningkatkan luaran pada pasien stroke iskemik dengan cara melisisikan bekuan darah yang menyumbat arteri. Semakin cepat aliran darah yang dapat direstorasi semakin sedikit jaringan penumbra yang akan menjadi iskemik *core* (Schwamm LH *et al*, 2013).

Terapi trombolisis memiliki efikasi yang baik jika diberikan sesuai kriteria inklusi dan eksklusi, namun terdapat komplikasi penting yang muncul salah satunya perdarahan intrakranial. Perdarahan tersebut memiliki proporsi yang bervariasi antara populasi pada berbagai studi di beberapa negara (Suengtaworn A *et al*, 2019).

METODE

Data yang digunakan dalam penelitian ini berasal dari beberapa penelitian yang sudah dilakukan dan diterbitkan pada jurnal online internasional. Peneliti melakukan pencarian jurnal penelitian yang dipublikasikan di internet menggunakan Google Scholar dan PubMed dengan kata kunci: trombolisis, stroke iskemik akut, perdarahan intrakranial, populasi Asia dari tahun 1995 sejak uji klinis trombolisis pertama kali dilakukan hingga 2022. Kriteria inklusi adalah artikel dalam bahasa Inggris rentang tahun 1995-2022, dan artikel dalam bentuk *full text*. Sedangkan kriteria eksklusi yaitu: artikel berupa laporan kasus dan tidak memiliki informasi komplikasi perdarahan intrakranial.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Efektivitas Terapi Trombolisis Intravena

Terapi trombolisis dengan tPA diajukan oleh *Food and Drug Administration* (FDA) berdasarkan studi *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* (NINDS) pada tahun 1995 (NINDS rt-PA Stroke Study Group, 1995). Di Amerika Serikat, pemberian trombolisis pada semua stroke berkisar 4% pada 2003 meningkat menjadi 7% pada 2011 (Schwamm LH *et al*, 2013). Penggunaan tPA pada sebagian besar negara masih sangat rendah, salah satu faktornya disebabkan keterlambatan pasien ke rumah sakit pusat stroke (Albers GW *et al*, 2007).

Efektivitas terapi trombolisis sangat bergantung pada waktu pemberian sejak onset serangan, semakin cepat diberikan semakin baik luaran pada 3 bulan (*modified Rankin Scale* 0-1). Rekomendasi dari FDA adalah trombolisis dengan tPA onset kurang dari 3 jam (kelas I, rekomendasi A) dan Eropa dengan onset kurang dari 4,5 jam (Kelas I, rekomendasi IIa). Pada pasien yang diberikan tPA dalam rentang waktu 90 menit akan memperoleh *number needed to treat* (NNT) sebesar 3 sedangkan jika diberikan dalam rentang waktu 3-4,5 jam akan memiliki NNT sebesar 7 (Emberson J *et al*, 2014).

Komplikasi Perdarahan

Terapi trombolisis disamping memiliki efikasi dan efektivitas yang baik memiliki komplikasi yang fatal. Perdarahan intrakranial terjadi 6,4% pada penelitian NINDS trial dan 2-7% pada penelitian ECASS III (Hacke W, *et al*. 2008). Suatu penelitian mendukung bahwa populasi di Asia memiliki proporsi perdarahan intrakranial sedikit lebih tinggi dari populasi Barat (Park TH *et al*, 2014).

Perdarahan intrakranial dapat diketahui pada pasien dengan deteriorasi neurologis yang cepat setelah pemberian tPA (biasanya dalam waktu 24 jam). Deteriorasi neurologis termasuk diantaranya penurunan skor NIHSS (*National Institute of Health Stroke Scale*) lebih dari 4 poin dan penurunan GCS (*Glasgow Coma Scale*). Perdarahan sistemik dapat juga terjadi namun biasanya tidak mengancam kehidupan (Hacke W *et al*, 2008).

Beberapa faktor yang berkontribusi meningkatkan risiko perdarahan pasca terapi trombolisis adalah usia lebih tua, stroke berat, tanda awal iskemik pada CT scan, gula darah awal yang tinggi, dan onset pemberian tPA yang lama sejak gejala (Strbian D *et al*, 2012; Liu M *et al*, 2017).

Risiko Perdarahan Pada Populasi Asia

Sejak berhasilnya uji klinis di Amerika Utara dan Eropa, terapi trombolisis dengan tPA mulai diterapkan secara luas diseluruh dunia, termasuk beberapa negara Asia. Efektivitas dan efikasi pada populasi Asia tidak jauh berbeda dengan populasi Barat, namun terdapat perhatian dalam hal keamanan terkait komplikasi perdarahan. Pada beberapa studi didapatkan proporsi perdarahan intrakranial yang bervariasi diantara negara-negara di Asia (Nakagawara J *et al*, 2010).

Jepang

Pada tahun 2005 Kementerian Kesehatan Jepang telah merekomendasikan pemberian tPA pada dosis yang lebih kecil yaitu 0,6 mg/kg pada stroke iskemik akut onset kurang dari 3 jam. Pemberian Alteplase dengan dosis yang lebih rendah dibandingkan dosis standar 0,9 mg/kg bertujuan menghindari risiko perdarahan dengan tidak mengurangi efektivitas dan efikasi. Pada *The Japan post-Marketing Alteplase Registration Study (J-MARS)*, yang mengobservasi 7492 pasien pada 942 rumah sakit di Jepang memperlihatkan proporsi perdarahan simtomatik yang rendah sebesar 3,5% dalam 36 jam pasca pemberian tPA (Nakagawara J *et al*, 2010).

China

Pada studi *Thrombolysis Implementation and Monitor of Acute Ischemic Stroke in China (TIMS-China)* dengan subjek 1128 yang berusia 18-80 tahun dan mendapatkan terapi tPA dalam rentang waktu kurang dari 4,5 jam pada 67 rumah sakit di China. Pada studi tersebut didapatkan perdarahan intrakranial simtomatik yang berbeda bergantung kriteria. Berdasarkan kriteria mSITS-MOST didapatkan sebesar 2,0%, ECASS II sebesar 3,9% dan NINDS sebesar 5,4%. Pada populasi China, prediktor untuk terjadinya perdarahan adalah stroke tipe kardioemboli, skor NIHSS lebih dari 20, kadar gula darah lebih dari 9.0 mmol/L dan usia diatas 70 tahun (Liu M *et al*, 2017).

Thailand

Suatu studi di Thammasat University melibatkan 192 pasien didapatkan perdarahan intrakranial asimtomatik sebesar 5,7% dan perdarahan intrakranial simtomatik sebesar

13%. Faktor risiko independen untuk terjadinya perdarahan adalah INR > 1.0, fibrilasi atrium, dan kadar gula darah lebih dari 8,325 mmol/L (Dharmasaroja PA *et al*, 2012).

Studi lain di rumah sakit Siriraj terhadap 405 pasien yang dilakukan trombolisis dari tahun 2005-2015 memperlihatkan perdarahan yang cukup tinggi, yaitu 7% dan 11% berdasarkan kriteria ECASS II dan NINDS. Pada penelitian tersebut juga didapatkan hasil bahwa sistem skoring prediktor yang sudah diterapkan pada populasi Barat memiliki akurasi yang buruk untuk diterapkan pada populasi Thailand (Suengtaworn A *et al*, 2019).

Malaysia

Studi di rumah sakit tersier University of Malaya Medical Center pada tahun 2012-2016 dengan total subjek 36 pasien mendapatkan perdarahan intrakranial simtomatik sebesar 5,6%. Pada studi tersebut didapatkan faktor yang memengaruhi luaran adalah NIHSS dan DM (Tai *et al*, 2019).

SIMPULAN

Hasil dari pencarian literature didapatkan bahwa perdarahan intrakranial merupakan salah satu komplikasi fatal yang penting pasca terapi trombolisis yang dapat meningkat seiring dengan faktor risiko tertentu termasuk dosis yang diberikan serta bervariasi antar studi di beberapa negara. Sistem skoring untuk prediksi risiko perdarahan juga tidak dapat diterapkan pada semua ras khususnya di populasi Asia, sehingga setiap negara perlu memiliki sistem skoring tersendiri.

REFERENSI

1. Albers GW & Olivot JM (2007). Intravenous alteplase for ischaemic stroke. *Lancet*, 369, 249-250
2. Dharmasaroja PA, Muengtawepong S, Pattaraarchachai J & Dharmasaroja P (2012). Intracerebral hemorrhage following intravenous thrombolysis in Thai patients with acute ischemic stroke. *J Clin Neurosci*, 9, 799-803.
3. Emberson J. Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborative Group (2014). Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*, 29, 384(9958),1929-35.
4. Feigin VL, Norrving B & Mensah GA (2017). Global Burden of Stroke. *Circ Res*, 120(3), 439-48

5. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators (2019). Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*, 396(10258),1204-1222
6. Hacke W; ECASS Investigators (2008). Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 359(13, 1317-29.
7. Liu M, Pan Y, Zhou L & Wang Y (2017). Predictors of post-thrombolysis symptomatic intracranial hemorrhage in Chinese patients with acute ischemic stroke. *PLoS One*, 12(9), e0184646.
8. Nakagawara J et al. J-MARS Investigators (2010). Thrombolysis with 0.6 mg/kg intravenous alteplase for acute ischemic stroke in routine clinical practice: the Japan post-Marketing Alteplase Registration Study (J-MARS). *Stroke*, 41(9), 1984-9
9. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group (1995). Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 333(24),1581-7.
10. Park TH (2014). The iScore predicts clinical response to tissue plasminogen activator in Korean stroke patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 23(2), 367-73.
11. Saver JL (2006). Time Is Brain--Quantified. *Stroke*, 37(1), 263-6
12. Schwamm LH, Ali SF & Reeves MJ (2013). Temporal trends in patient characteristics and treatment with intravenous thrombolysis among acute ischemic stroke patients at Get With The Guidelines-Stroke hospitals. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 6, 543-549.
13. Strbian D (2012). Symptomatic intracranial hemorrhage after stroke thrombolysis: the SEDAN score. *Ann Neurol*, 71(5), 634-41
14. Suengtaworn A, Saposnik G, Hurst CP, Pongvarin N & Nilanont Y (2019). Accuracy of Clinical Risk Scores in Predicting Post-rtPA Intracerebral Hemorrhage in a Thai Cohort. *J Med Assoc Thai*. 102(5):1-7.
15. Tai MLS, Goh KJ, Kadir KAA, Zakaria MI, Yap JF & Tan KS (2019). Predictors of functional outcome in patients with stroke thrombolysis in a tertiary hospital in Malaysia. *Singapore Med J*. 60(5):236-240.