

Terapi Trombolitik Intravena untuk *Stroke* Iskemik Akut - Hambatannya di Negara Berkembang

Beny Rilianto

RS Pekanbaru Medical Center, Pekanbaru, Riau, Indonesia

ABSTRAK

Terapi trombolitik dengan tPA merupakan terapi yang direkomendasikan oleh *Heart American Heart Association/American Stroke Association* (AHA/ASA) dan *European Stroke Organization* (ESO) untuk pasien dengan *stroke* iskemik akut yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Namun demikian, negara berkembang masih mempunyai mortalitas dan angka kecacatan *stroke* yang tinggi; jumlah pasien yang mendapat tPA di negara berkembang masih sangat rendah. Hambatan dapat terjadi pada fase *pre-hospital*, *in-hospital*, serta kurangnya infrastruktur, dan hambatan finansial. Negara berkembang hendaknya berfokus pada strategi prevensi *stroke*, namun seharusnya juga mengupayakan infrastruktur untuk pelayanan *stroke*.

Kata kunci: Hambatan, negara berkembang, *stroke* iskemik, terapi trombolitik, tPA

ABSTRACT

Thrombolytic therapy with tPA is a therapy recommended by the Heart American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA) and the European Stroke Organization (ESO) for acute ischemic stroke patients with eligible criteria. However, developing countries still have a high stroke mortality and high disability rate; patients who received tPA treatment in developing countries are still very low. Barriers can occur in pre-hospital, in-hospital setting, lack of infrastructure to facilitate thrombolytic therapy, and financial constraint. Developing countries should focus on stroke prevention strategies; however, developing countries should also provide infrastructures for stroke care. **Beny Rilianto.** **Intravenous Thrombolytic Therapy for Acute Ischemic Stroke – Constraints in Developing Countries**

Keywords: Barrier, developing countries, ischemic stroke, thrombolytic therapy, tPA

PENDAHULUAN

Stroke masih menjadi penyebab kematian kedua terbanyak di seluruh dunia dan penyebab kecacatan utama pada populasi dewasa.¹ Insidens *stroke* pada negara maju telah mengalami penurunan hingga 42% selama 4 dekade (1970-2008), namun di negara berkembang (pendapatan rendah hingga menengah) justru meningkat lebih dari 100%. Dibandingkan populasi di negara maju, populasi di negara berkembang mempunyai tingkat mortalitas *stroke* lebih tinggi dan juga proporsi *stroke* perdarahan yang lebih besar.² WHO memperkirakan bahwa kematian akibat *stroke* di negara berkembang pada tahun 2001 mencakup 85,5% kematian akibat *stroke* di seluruh dunia.³

Stroke iskemik masih merupakan kelompok terbanyak dibandingkan *stroke* perdarahan. Di Amerika Serikat, *stroke* iskemik bertanggung jawab untuk 80-85% kasus *stroke* dan dapat dibagi menjadi aterosklerotik, emboli, *stroke* lakunar, dan hipoperfusi sistemik. Perbedaan

antara *stroke* iskemik dan perdarahan sangat penting untuk menentukan terapi.⁴

Penatalaksanaan *stroke* iskemik telah berkembang pesat dengan ditemukannya teknik revascularisasi *tissue plasminogen activator* (tPA) intravena dan kateterisasi intra-arterial. Terapi trombolitik akan mengurangi kecatatan sedang hingga berat, sampai 30%. Namun, hanya sedikit pasien *stroke* yang bisa mendapat terapi ini, karena adanya kriteria keamanan yang ketat (Tabel 1).^{4,5} Penggunaan tPA sebagai terapi trombolitik untuk *stroke* iskemik di negara berkembang masih sangat rendah.⁶ Laporan penelitian yang melibatkan 1624 populasi di Thailand menunjukkan penggunaan trombolitik hanya sekitar 2,1% dan di India sekitar 7% pada penelitian yang melibatkan 489 populasi.¹

TERAPI TROMBOLITIK

Agen Trombolitik

Sejarah trombolitik dimulai pada tahun 1933 ketika Tillet dan Garner di Johns Hopkins

Medical School menemukan bahwa filtrasi kaldu kultur *Streptokokus* grup A beta-hemolitikus dapat melarutkan gumpalan darah, kemudian dinamai streptokinase. Pada tahun 1958 streptokinase pertama kali digunakan pada pasien infark miokard akut dan telah mengubah fokus terapi pada infark miokard akut.⁷ Trombolitik yang potensial dari urin manusia pertama kali dideskripsikan pada tahun 1947, dan molekulnya aktif dinamakan urokinase. Tidak seperti streptokinase, urokinase bukan antigenik dan mengaktifasi secara langsung plasminogen menjadi bentuk plasmin. Pada tahun 1980-an dikembangkan *tissue plasminogen activator* (tPA), agen trombolitik yang ditemukan secara alami pada sel endotelial vaskular yang terlibat dalam keseimbangan antara trombolisis dan trombogenesis. Pada tempat trombus, ikatan antara tPA dan plasminogen pada permukaan fibrin menginduksi perubahan konformasi yang mengubah plasminogen menjadi plasmin dan melarutkan gumpalan darah.⁷



Agen trombolitik dapat dibagi menjadi 2 kategori, yaitu spesifik-fibrin dan non-spesifik-fibrin. Agen spesifik-fibrin termasuk alteplase (tPA), reteplase (*recombinant plasminogen activator* [R-PA]), dan *tenecteplase*. Agen non-spesifik-fibrin termasuk streptokinase yang diindikasikan untuk infark miokard akut, emboli paru akut, trombosis vena dalam, dan trombosis arteri. Saat ini streptokinase kurang diminati sebagai trombolitik dibandingkan tPA karena menyebabkan banyak fibrinogenolisis.^{7,8}

Terapi tPA Intravena pada Stroke Iskemik

Sebagian besar *stroke* iskemik disebabkan sumbatan arteri serebri oleh trombus. Pengalaman pemberian agen trombolitik pada infark miokard akut, emboli paru, dan penyakit trombotik lainnya cukup berhasil, begitu juga pada *stroke*. Namun, lebih dari 95% kasus gagal memenuhi kriteria kelayakan; gejala dan tanda *stroke* dapat membingungkan pasien dan klinisi, sehingga pasien terlambat mendapat pertolongan medis.^{4,5}

Pemberian tPA intravena diajukan pada tahun 1996 oleh *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* (NINDS) dengan indikasi pemberian dalam 3 jam sejak timbul gejala jika tidak ada perdarahan otak dan kriteria eksklusi lainnya berdasarkan hasil studi yang telah dilakukan pada NINDS *trial* 1 dan NINDS *trial* 2.^{4,5,9-11}

Pada NINDS *trial* pertama, 291 pasien dengan *stroke* iskemik akut ditentukan secara acak, dalam 3 jam setelah *onset stroke* mendapatkan alteplase atau plasebo intravena. Hasil *primary end point* adalah pemulihan neurologis dalam 24 jam, diindikasikan sebagai perbaikan fungsi neurologis paling sedikit 4 poin berdasarkan skor *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS). Pada penelitian ini tidak ada perbedaan bermakna antara pasien yang menerima tPA dibandingkan plasebo. Pada NINDS *trial* kedua yang melibatkan 333 pasien *stroke* iskemik akut dengan *primary end point* adalah pemulihan fungsi neurologis setelah 3 bulan. Pasien yang diterapi dengan tPA intravena memperlihatkan hasil yang lebih baik dibandingkan plasebo (**Bagan 1**).⁹⁻¹¹

Perluasan Waktu pada Terapi tPA Intravena

Tiga *trial* lainnya menunjukkan tidak ada perbedaan antara pemberian tPA dan plasebo. Penelitian tersebut termasuk *European Cooperative Acute Stroke Study* (ECASS I),

ECASS II, dan *Alteplase Thrombolysis for Acute Neurointerventional Therapy in Ischemic Stroke* (ATLANTIS). Penelitian tersebut berbeda dengan penelitian NINDS dalam beberapa aspek penting, di antaranya pasien dengan *onset* hingga 6 jam sejak timbul gejala *stroke* dan hanya 14% pasien yang diterapi dalam 3 jam; berbeda dengan NINDS yang hampir semua pasiennya mendapat terapi dalam 3 jam pertama dan 48% dalam 90 menit. Studi ECASS III yang melibatkan 821 pasien memperlihatkan bahwa pasien yang diterapi dengan tPA 3-4,5 jam setelah *onset stroke* memiliki keluaran yang lebih baik setelah 90 hari dibandingkan pemberian plasebo. Namun, *Food and Drug Administration* (FDA) hanya menyetujui penggunaan tPA tidak lebih dari 3 jam sejak *onset* gejala.^{9,10}

Efek Samping Terapi Trombolitik

Komplikasi utama terapi trombolitik adalah perdarahan. Perdarahan intrakranial dapat timbul pada 7% - 8% pasien. Pasien *stroke* berat lebih mungkin mengalami komplikasi perdarahan, tapi tidak ada bukti bahwa grup ini tidak mendapat manfaat dari trombolitik intravena. Pasien usia lebih tua tidak mengalami peningkatan risiko perdarahan, walaupun hasil keluaran lebih buruk dan mortalitas lebih tinggi. Di samping usia dan skor NIHSS, faktor risiko perdarahan intrakranial termasuk hipodensitas pada *Computed Tomography* (CT) *scan*, kenaikan kadar gula darah, dan oklusi persisten arteri proksimal setelah 2 jam pemberian tPA intravena. Perdarahan sistemik dilaporkan terjadi 0,4% sampai 1,5% pasien. Rekomendasi penatalaksanaan perdarahan intrakranial atau sistemik setelah terapi trombolitik dengan pemberian kriopresipitat dan trombosit walaupun bukti yang ada saat ini masih kurang. Komplikasi lain termasuk angioedema wajah pada 1% sampai 5% pasien. Pada kebanyakan kasus, gejala tersebut ringan dan cepat membaik, namun dapat membahayakan jika angioedema yang terjadi menutupi jalan napas. Penatalaksanaan dengan glukokortikoid dan antihistamin.^{7,9}

Agen Trombolitik Lain

Agen trombolitik intravena lain termasuk reteplase, urokinase, anistreplase, dan stafilokinase belum diuji secara intensif. **Desmoteplase** adalah agen trombolitik lain yang didapat dari saliva kelelawar telah menjalani uji klinis. Dua studi fase II *Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke* (DIAS)

dan *Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke* (DEDAS) telah mendapatkan potensi efikasi dan keamanan pada pasien yang mendapat terapi 3-9 jam *onset stroke* dengan reperfusi yang baik dan kejadian perdarahan intrakranial lebih rendah dibanding plasebo. Namun, penelitian fase III (DIAS-3) menunjukkan tidak ada perbedaan kelompok desmoteplase dibandingkan plasebo berdasarkan pengukuran *modified Rankin Scale* (mRS) setelah 3 bulan terapi.^{10,12-14}

Tenecteplase adalah tPA yang dimodifikasi dengan waktu paruh lebih lama dan lebih spesifik terhadap fibrin daripada alteplase, dan tampak menjanjikan dengan kemampuan reperfusi lebih baik dan komplikasi perdarahan lebih sedikit. Penelitian US fase IIb *tenecteplase* intravena pada *stroke* akut dihentikan lebih awal karena masalah keamanan, namun penelitian fase IIb di Australia membandingkan *tenecteplase* dengan alteplase menunjukkan perbaikan signifikan pada keluaran klinis dibandingkan alteplase berdasarkan hasil *CT perfusion imaging*. Saat ini sedang dilakukan uji fase III *Study of Tenecteplase versus Alteplase for Thrombolysis (Clot Dissolving) in Acute Ischemic Stroke* (NOR-TEST) yang berpusat di Norwegia yang akan selesai pada 2016.^{10,15}

HAMBATAN

Hambatan Pre-Hospital¹⁶⁻²¹

Salah satu hambatan terbesar terapi trombolitik di negara berkembang ialah ketidakpahaman tanda *stroke* oleh pasien, keluarga, masyarakat, bahkan petugas kesehatan, sehingga terlambat dirujuk ke rumah sakit. Populasi dengan risiko *stroke* paling tinggi justru mempunyai pengetahuan tentang *stroke* yang rendah. Kesadaran dan pengetahuan akan *stroke* masih kurang bahkan di negara maju. Di wilayah pinggiran Afrika Selatan, 40-80% menambahkan pelayanan medis bersama dengan pengobatan tradisional dan sekitar 10-33% menjadikan pengobatan tradisional sebagai pertolongan pertama. Suatu studi di India mendapatkan bahwa penyebab keterlambatan pasien tiba di rumah sakit adalah: mengunjungi fasilitas lain sebelumnya (59%) dan tidak ada dokter yang merujuk/sadar akan pentingnya terapi trombolitik, ketidaktahuan akan gejala *stroke* (22%), dan penyebab yang tidak jelas (19%).

Di beberapa negara berkembang terdapat variasi yang besar saat kedatangan pasien



tiba di rumah sakit. Waktu rata-rata pasien tiba di Gambia dan Ethiopia adalah 8 jam dan 13,5 jam. Proporsi pasien *stroke* yang mencapai rumah sakit dalam 3 jam di Iran dan India adalah 8% dan 14,7%. Delapan puluh persen populasi negara berkembang seperti India tinggal di daerah pinggiran di mana sarana infrastruktur masih buruk. Salah satu alasan waktu tiba di rumah sakit lebih dari 3 jam adalah keterlambatan transportasi. Transportasi pasien menuju fasilitas tPA sulit karena penghubung jalan yang buruk, tidak ada pelayanan ambulans, dan transportasi publik kurang (**Bagan 2**). Walaupun sangat sedikit pelayanan ambulans di daerah pinggiran pada kebanyakan negara berkembang, di Iran pelayanan ambulans sudah menjangkau daerah pinggiran dengan baik. Namun demikian, setengah populasi di Iran menggunakan kendaraan pribadi untuk transportasi ke rumah sakit. Beberapa simpulan hambatan *pre-hospital* yaitu:

- Pasien atau keluarga tidak mengetahui gejala *stroke* dan tidak segera mencari pertolongan
- Pasien atau keluarga tidak segera memanggil ambulans yang dapat mempersingkat saat tiba di rumah sakit
- Staf paramedis tidak menganggap *stroke* sebagai suatu keadaan darurat, sehingga waktu transfer ke rumah sakit menjadi terlambat.

Negara maju telah melakukan kampanye nasional kewaspadaan terhadap *stroke*. Istilah FAST (*Face drooping, Arm weakness, Speech difficulty, Time to call*) (**Gambar 1**) telah banyak dipromosikan oleh beberapa negara lainnya sebagai metode sederhana untuk deteksi *stroke*. Di Inggris diluncurkan kampanye nasional "Act FAST" melalui media massa seperti televisi, radio, koran, dan sebagainya antara Februari 2009 sampai Maret 2012 dengan target masyarakat umum. Suatu studi di Inggris membuktikan bahwa 4 bulan pertama sejak dilakukan kampanye, kontak terhadap pelayanan darurat meningkat hingga 55%.

Hambatan In-Hospital^{10,16,17}

Hambatan terapi trombolitik di rumah sakit dapat berupa: (i) Terlambat memperoleh hasil *neuroimaging*, saat transfer ke unit radiologi hingga interpretasi oleh dokter neuroradiologi, (ii) Proses yang tidak efisien di unit darurat, (iii) Kesulitan mendapat

informed consent untuk tindakan trombolitik, (iv) Ketidakpastian *onset stroke*.

Pasien *stroke* yang tiba di unit darurat harus diprioritaskan sama halnya dengan infark miokard akut atau trauma serius, sehingga waktu *door-to-needle* dapat dipersingkat. Di Pakistan waktu rata-rata *door-to-needle* sekitar 120 menit, di rumah sakit pemerintah New Delhi 27 menit dengan berbagai mode transportasi (**Gambar 2**), 72 menit di Thailand, dan 21 menit di Taiwan. Waktu *door-to-needle* terbaik menurut AHA/ASA 2013 tidak lebih dari 60 menit (*golden hour*) sejak pasien datang di unit darurat hingga pemberian terapi trombolitik (**Gambar 3**). Suatu tim multidisiplin *stroke* terdiri dari dokter, perawat, ahli laboratorium dan radiologi sangat dibutuhkan untuk penatalaksanaan *stroke* yang cepat dan komprehensif.

Infrastruktur yang Buruk^{1,16,17,19}

Infrastruktur merupakan hambatan lain terapi trombolitik karena kualitas dan kuantitas pusat pelayanan *stroke* di negara berkembang masih terbatas. Survei nasional di Polandia menunjukkan hanya 15% pasien *stroke* yang dirawat di unit *stroke*. Di India 15 unit *stroke* telah menggunakan tPA, namun kebanyakan di sektor swasta. Di Cina, 40% dari 1500 departemen neurologi sudah mempunyai infrastruktur untuk fasilitas trombolitik untuk 1,3 miliar penduduknya. Di Iran, terapi trombolitik intra-arteri dilakukan lebih banyak daripada intravena karena dosis tPA intra-arteri hanya sepertiga dosis intravena, sehingga biaya lebih dapat ditekan dan selang waktu dapat diperpanjang sampai 6 jam.

Fasilitas CT scan juga terbatas di banyak negara berkembang. Fasilitas CT scan tidak terdapat di 27% rumah sakit di Filipina, namun di Cina 83% pasien *stroke* di rumah sakit pemerintah mendapatkan fasilitas baik CT scan maupun MRI. Berdasarkan data tahun 1998, di Shanghai dan Malaysia sudah mempunyai satu atau dua MRI scanner per satu juta populasi. Sementara di Thailand, Negara Tamil Nadu di India, Indonesia, dan Filipina mempunyai scanner kurang dari 0,5 per satu juta populasi. Data tahun 1998, 18 negara di Afrika tidak mempunyai CT scan dan 13 negara masing-masing hanya mempunyai 1 CT scan. Di Afrika, hanya negara di Afrika bagian utara dan Afrika Selatan yang mempunyai fasilitas CT scan dan Magnetic Resonance Imaging (MRI) scan.

Sedangkan di Nigeria hanya 9% pasien yang bisa memperoleh pemeriksaan CT scan karena biaya yang tinggi. Saat ini hanya ada satu pusat pelayanan *stroke* akut komprehensif berlokasi di Cape Town. Di Brazil pelayanan *stroke* sudah terorganisasi baik oleh pemerintahnya, pada tahun 2008 telah dibangun *stroke network*. Terdapat sekitar 20 rumah sakit di Brazil yang mampu memberikan terapi trombolitik. Pelayanan ambulans darurat juga sudah tersebar luas. Rumah sakit *stroke* di Brazil dibagi menjadi: (1) A: pusat *stroke* komprehensif, (2) B: rumah sakit dengan dokter neurologi dan fasilitas CT scan 24 jam tanpa MRI atau intervensi endovaskular, (3) C: pusat terpencil untuk trombolitik dengan kontak ke level A, dan (4) D: rumah sakit tanpa fasilitas trombolitik.

Hambatan Finansial^{16,17,23,24}

Banyak pemerintah di negara berkembang tidak pada posisi yang mampu memberi terapi trombolitik ketika diperlukan karena biaya tinggi. Alokasi dana untuk sistem kesehatan di negara berkembang kebanyakan masih rendah. Terapi trombolitik hanya mampu diberikan oleh rumah sakit di sektor swasta yang justru mencakup jumlah pasien *stroke* lebih sedikit. Berdasarkan data, Kementerian Keuangan Indonesia mengalokasikan dana di bidang kesehatan sekitar 3 persen dari total belanja negara dalam beberapa tahun terakhir, masih rendah jika dibandingkan dengan beberapa negara berkembang lain. Namun, data empiris WHO menunjukkan bahwa negara yang menganggarkan alokasi untuk kesehatan sebesar 5-6%. Produk Domestik Bruto (PDB) akan mengalami kesulitan dalam pembayaran pelayanan kesehatan.

SIMPULAN

Terapi trombolitik merupakan salah satu terapi yang dapat memberikan hasil fungsional yang baik pada pasien *stroke* iskemik akut. Namun, terapi trombolitik masih memiliki keterbatasan untuk diterapkan di negara berkembang. Masalah terbesar adalah keterlambatan mendapat penanganan di rumah sakit sejak timbul gejala akibat ketidaktahuan tanda *stroke* oleh pasien dan keluarga, masalah lain adalah infrastruktur untuk pelayanan *stroke* terpadu yang belum berkembang dan biaya penggunaan agen trombolitik yang cukup tinggi. Hingga tersedianya agen trombolitik dengan biaya terjangkau dan infrastruktur yang layak, pemerintah di negara

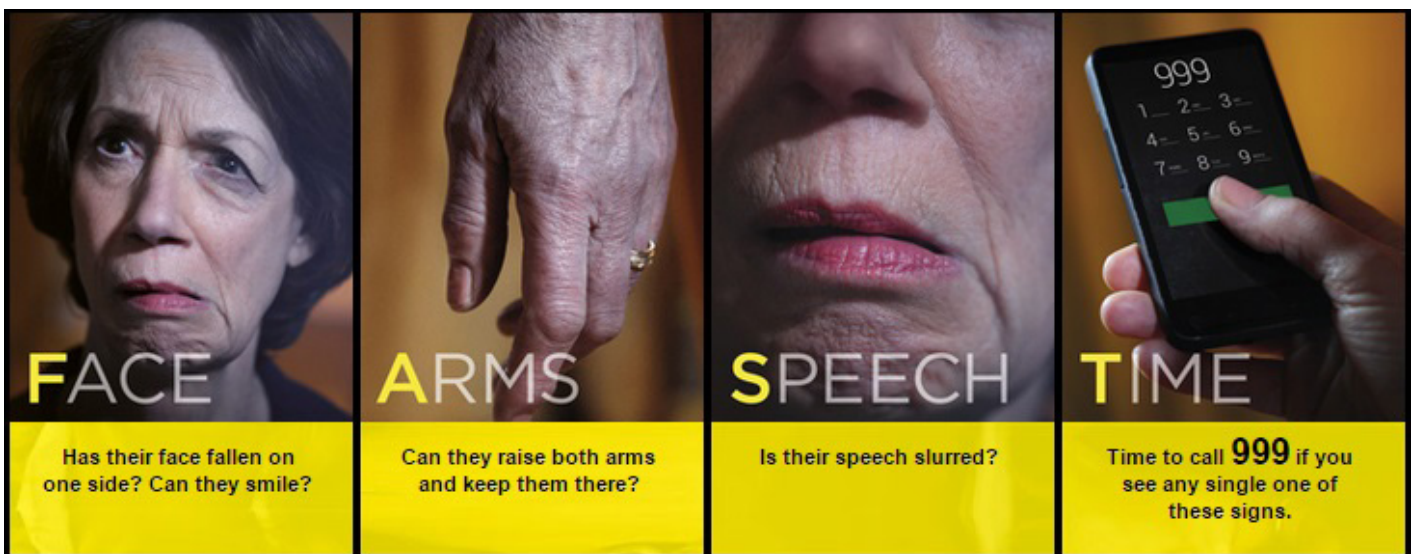


berkembang juga seharusnya berfokus pada strategi pencegahan stroke dan membangun lebih banyak unit stroke.

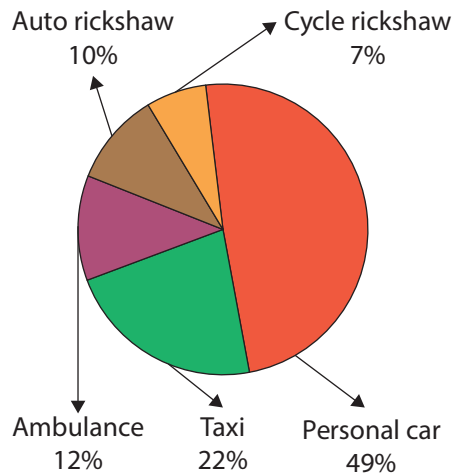
DAFTAR PUSTAKA

1. Braini M, Teuschl Y, Kalra L. Acute treatment and long-term management of stroke in developing countries. *Lancet Neurol.* 2007;6:533-61
2. Feigin VL, Krishnamurti R. Stroke prevention in the developing world. *Stroke* 2011;42:3655-8
3. Feigin VL. Stroke in developing countries: Can be epidemic be stopped and outcomes improved? *Lancet Neurol.* 2007;6:94-6
4. Goldszmidt AJ, Caplan LR. *Stroke essential.* 2nd ed. Sudbury: Jones and Barlett; 2010
5. Feske SK. Thrombolytic therapy of acute stroke. *Circulation* 2012;125:2662-6
6. Ahasan HN, Hossain Y, Das A, Minnat B, Chowdhury MK. Thrombolytic therapy in acute stroke: Outcomes, barriers, and how to overcome. *J Medicine* 2013; 14: 65-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.3329/jom.v14i1.14541>
7. Rivera-Bou WL, Schraga ED. Thrombolytic therapy [Internet]. 2015 Dec 8. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/811234-overview#aw2aab6b3>
8. Klabunde RE. Thrombolytic drugs [Internet]. 2015 [cited 2015 January 8]. Available from: <http://www.cvpharmacology.com/thrombolytic/thrombolytic.htm>
9. Wechsler LR. Intravenous thrombolytic therapy for acute ischemic stroke. *NEJM.* 2011;342:2138-44
10. Jouch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al. Guideline for the early management of patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 2013;44:870-947.
11. Activase for acute ischemic stroke. NINDS trial [Internet]. [cited 2015 March 14]. Available from: <http://www.activase.com/iscstroke/ninds-trial>
12. Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, Bogousslavsky J, Davalos A, Eliasziw M, et al. Desmoteplase in acute stroke trial (DIAS). *Stroke* 2005;36:66-73
13. Furlan AJ, Eyding D, Albers GW, Al-Rawi Y, Lees KR, Rowley HA, et al. Dose escalation of desmoteplase for acute ischemic stroke (DEDAS): Evidence of safety and efficacy 3 to 9 hours after stroke onset. *Stroke.* 2006;37(5):1227-31.
14. Lundbeck. Lundbeck provides update on the development program for desmoteplase [Internet]. 2014 [cited 2015 March 8]. Available from: <http://investor.lundbeck.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=856865>
15. Clinical Trial. Study of tenecteplase versus alteplase for thrombolysis (Clot Dissolving) in acute ischemic stroke (NOR-TEST) [Internet]. 2016 [cited 2015 March 8]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01949948>
16. Gahndehari K. Barriers of thrombolysis therapy in developing countries. *Stroke Research and Treatment* 2011;11:1-4
17. Kwan J, Hand P, Sandercock P. A systematic review of barriers to delivery of thrombolysis for acute stroke. *Age and Aging* 2004;33:116-21
18. Wasay M, Khatri IA, Kaul S. Stroke in South Asian Countries. *Nat Rev Neurol.* 2014;10:135-43.
19. Pandian JD, Srikanth V, Read SJ, Thrift AG. Poverty and stroke in India: A time to act. *Stroke* 2007;38:3063-9
20. National Health Service. Stroke-act F.A.S.T [Internet]. [cited 2015 March 10]. Available from: <http://www.nhs.uk/actfast/Pages/stroke.aspx>
21. BBS. Stroke campaign boosts awareness [Internet]. 2009 [cited 2015 March 10]. Available from: <http://news.bbc.co.uk/2/hi/health/8346497.stm>
22. Stroke Forum. Acute stroke management [Internet]. [cited 2014 October 2]. Available from: <http://www.strokeforum.com/acute-stroke-treatment/solutions.html>
23. Kementerian Keuangan RI. Anggaran kesehatan 2010-2015 [Internet]. [cited 2015 March 18]. Available from: <http://www.anggaran.depkeu.go.id/dja/edef-seputar-list.asp?apbn=sehat>
24. Xu K, Saksena P, Jowett M, Indikahadana C, Kutzin J, Evans DB. Exploring the thresholds of health expenditure for protection against financial risk. Geneva: World Health Report (2010) Background Paper, No. 19; 2010.

LAMPIRAN

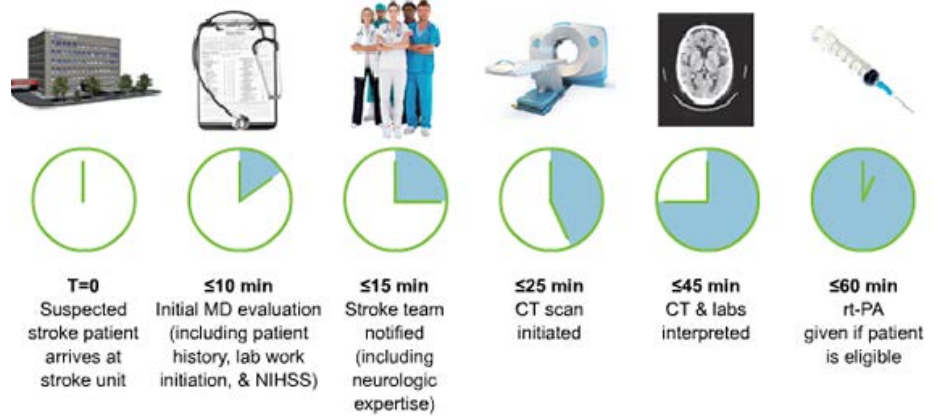


Gambar 1. Kampanye 'Act FAST' oleh National Health Service (NHS) di Inggris²⁰

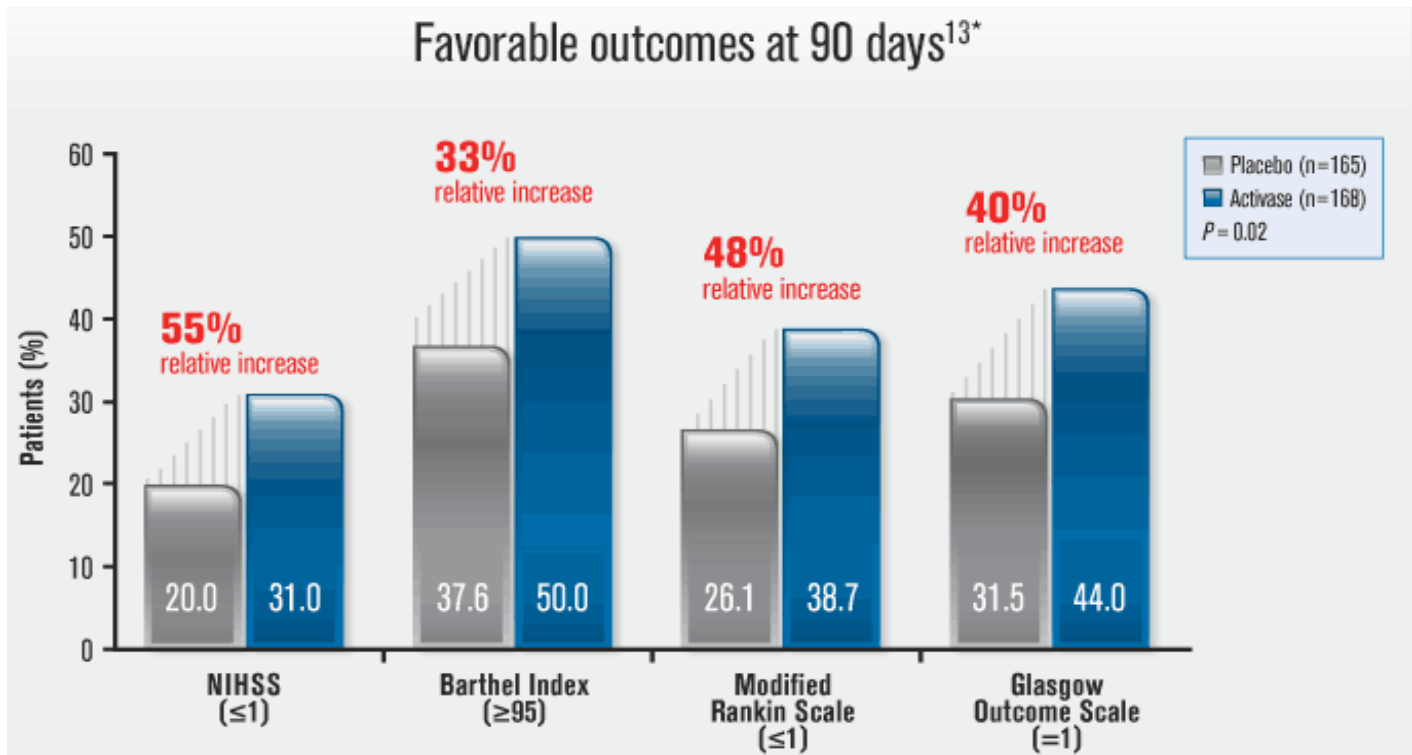


Gambar 2. Mode transportasi yang digunakan oleh pasien di India sebagai salah satu faktor yang menentukan kedatangan tiba di rumah sakit.¹⁹

DTN ≤60 min: the "golden hour" for evaluating and treating acute stroke



Gambar 3. Protokol penatalaksanaan multidisiplin dalam mengurangi waktu sejak tiba di ruang emergensi hingga mendapat terapi trombolitik dengan door-to-needle (DTN) < 60 menit²²



Grafik. Studi NINDS trial 2 menunjukkan keluaran klinis yang baik setelah 90 hari pada alteplase dibandingkan plasebo.¹¹



Tabel 1. Kriteria inklusi dan eksklusi penggunaan tPA intravena pada *stroke* iskemik akut¹⁰

Kriteria Inklusi
Diagnosis <i>stroke</i> iskemik dengan defisit neurologis yang dapat dinilai Onset gejala < 3 jam (ECAS III < 4,5 jam) Usia > 18 tahun
Kriteria Eksklusi
Cedera kepala atau <i>stroke</i> sebelumnya dalam 3 bulan Gejala yang mengarah ke perdarahan subaraknoid Pungsi arteri di tempat yang tidak dapat dikompresi Riwayat perdarahan intrakranial Tekanan darah sistolik >185 mmHg atau diastolik >110 mmHg yang tidak respons dengan antihipertensi Ada bukti perdarahan aktif Hitung trombosit <100.000/mm ³ Mendapat heparin dalam 48 jam, dengan hasil aPTT di atas batas nilai normal Menggunakan antikoagulan, dengan INR > 1,47 atau PT > 15 s Gula darah <50 mg/dL CT dengan bukti infark multilobar (hipodensitas lebih dari sepertiga hemisfer serebri)
Kriteria Eksklusi Relatif
<i>Stroke</i> minor atau dengan perbaikan yang cepat Kejang saat onset <i>stroke</i> Pembedahan besar atau trauma serius dalam 14 hari Perdarahan saluran cerna atau traktus urinarius dalam 21 hari Infark miokard akut dalam 3 bulan

Tabel 2. Penatalaksanaan *stroke* iskemik akut dengan tPA intravena¹⁰

Infus tPA 0,9 mg/kg (maksimum dosis 90 mg) dalam 60 menit, dengan 10% dosis total diberikan sebagai bolus IV inisial dalam 1 menit
Masukkan pasien ke perawatan intensif atau <i>stroke unit</i> untuk <i>monitoring</i>
Jika terdapat nyeri kepala hebat, hipertensi akut, mual atau muntah, atau perburukan pada pemeriksaan neurologis, hentikan infus (jika tPA masih sedang diberikan) dan lakukan <u>CT scan</u> segera.
Periksa tekanan darah dan lakukan penilaian neurologis setiap 15 menit selama dan setelah infus tPA selama 2 jam, selanjutnya setiap 30 menit selama 6 jam, selanjutnya setiap jam selama 24 jam.
Naikkan frekuensi pemeriksaan tekanan darah jika tekanan darah sistolik >180 mmHg atau jika tekanan darah diastolik >105 mmHg; berikan medikasi antihipertensi untuk mempertahankan tekanan darah (Tabel 3).
Tunda pemasangan pipa nasogastrik, kateter urin, atau kateter tekanan intra-arteri.
Lakukan <u>CT scan</u> atau MRI 24 jam setelah pemberian tPA IV sebelum pemberian antikoagulan dan antiplatelet.

Tabel 3. Manajemen hipertensi pada *stroke* iskemik akut yang mendapat tPA intravena¹⁰

Pasien dengan tekanan darah >185/110 mmHg:
Labetalol 10-20 mg IV selama 1-2 menit, dapat diulangi 1 kali; atau
Nikardipin 5 mg/jam IV, titrasi dinaikkan 2,5 mg/jam setiap 5-15 menit, maksimum 15 mg/jam; ketika tekanan darah tercapai sesuaikan batas tekanan darah yang diinginkan
Agen lainnya (<i>hydralazine</i> , <i>enalprilat</i> , dll) dapat dipertimbangkan
Jika tekanan darah tidak dibawah 185/110 mmHg, jangan berikan tPA
Manajemen tekanan darah selama dan setelah tPA untuk mempertahankan tekanan darah di bawah 180/105 mmHg:
<i>Monitor</i> tekanan darah setiap 15 menit selama 2 jam dari mulai pemberian tPA, selanjutnya setiap 30 menit selama 6 jam, selanjutnya setiap jam selama 16 jam.
Jika tekanan darah sistolik >180-230 mmHg atau diastolik >105-120 mmHg:
Labetalol 10 mg IV diikuti infus IV kontinu 2-8 mg/jam; atau
Nikardipin 5 mg/jam IV, dititrasi hingga efek yang diinginkan, naikan 2,5 mg/jam setiap 5-15 menit, maksimum 15 mg/jam
Jika tekanan darah tidak terkontrol atau tekanan diastolik >140 mmHg, pertimbangkan <i>sodium nitroprusside</i>