

STUDI EFEKTIVITAS OBAT TROMBOLITIK DALAM KEGAWATDARURATAN STROKE ISKEMIK: ANALISIS WAKTU DAN OUTCOME

*Study on the Effectiveness of Thrombolytic Drugs in Emergency
Treatment of Ischemic Stroke: Time and Outcome Analysis*

INDRA TARIGAN¹

Institut Kesehatan Medistra Lubuk Pakam
Jln. Jenderal Sudirman No. 38 Lubuk Pakam Kabupaten Deli Serdang
Sumatera Utara, Indonesia (20512)
e-mail : indratarigan@medistra.ac.id
DOI: 10.35451/jfm.v6i2.2506

Abstract

Ischemic stroke is one of the leading causes of morbidity and mortality worldwide. Thrombolytic therapy, such as the use of alteplase (tPA), is an effective standard of care when given in a timely manner. However, its effectiveness in clinical practice still varies, especially related to factors such as the time of drug administration and patient clinical outcomes. This study aims to analyze the effectiveness of thrombolytic drugs in ischemic stroke emergencies based on the relationship between the time of drug administration and patient clinical outcomes, using univariate and bivariate analysis. This study used an observational analytical design with a retrospective approach. Data on ischemic stroke patients who received thrombolytic therapy were collected from medical records at the hospital during a certain period. The independent variables included onset-to-needle (OTN) time and door-to-needle (DTN) time, while the dependent variable was clinical outcome based on the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) and modified Rankin Scale (mRS). Univariate analysis was used to describe the distribution of patient characteristics and main variables, while bivariate analysis was performed with correlation and logistic regression tests to see the relationship between the time of drug administration and patient outcomes. The results of univariate analysis showed that the majority of patients (70%) received thrombolysis within the OTN time range <3 hours, with an average initial NIHSS value of 12.5 ± 4.3 . From the bivariate analysis, a significant relationship was found between DTN time <60 minutes and improvement in NIHSS score after 24 hours ($p < 0.05$). In addition, patients with mRS <2 at 90 days after therapy were more common in the group receiving thrombolytics faster (OTN <3 hours) than those who received slower ($p < 0.01$).

Keywords: *Ischemic stroke, thrombolytics, time of administration, clinical outcome, effectiveness of therapy*

1. PENDAHULUAN

Kondisi kardiovaskular yang dikenal sebagai "penyakit katastrofik", stroke memiliki dampak sosial dan ekonomi yang signifikan. Menurut data dari Organisasi Stroke Dunia, jumlah stroke masih meningkat, dengan 12,2 juta kasus baru dilaporkan setiap tahunnya. Di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah, prevalensi stroke meningkat lebih dari dua kali lipat. Di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah, stroke menyebabkan 89% kematian dan kecacatan (WSO, 2022).

Stroke adalah defisiensi neurologis mendadak yang disebabkan oleh iskemik (penyumbatan arteri darah ke otak) atau hemoragik (pecahnya pembuluh darah di otak). Pria lebih mungkin terkena stroke daripada wanita; 89,9% stroke bersifat iskemik, sedangkan 10,1% bersifat hemoragik (Koellhoffer EC, 2013).

Dengan perkiraan 5,7 juta kematian dan 50 juta kecacatan setiap tahunnya, stroke merupakan penyebab morbiditas dan mortalitas terbesar di dunia dan salah satu penyakit tidak menular. Indonesia memiliki tingkat kematian akibat stroke tertinggi pada tahun 2018. Fakta bahwa angka ini belum banyak membaik sejak tahun 2000 menunjukkan bahwa perawatan stroke masih di bawah standar dan memerlukan perawatan lebih lanjut (Risksda, 2018).

Menurut sebuah studi di Singapura mengenai analisis biaya stroke, jenis stroke, lamanya pemulihan pasca-stroke, komplikasi, dan penyakit penyerta merupakan faktor-faktor penting yang memengaruhi biaya dan membebani anggaran kesehatan (Ni Weiyi, dkk, 2020). Setelah Badan Pengawas Obat dan Makanan AS (FDA) menyetujui trombolisis intravena sebagai pengobatan kausal pada tahun

1996, penanganan darurat stroke iskemik akut terus berkembang. Tingkat rekanalisasi pembuluh darah Amerika Serikat, atau IV rt-PA, adalah 83,6% antara tahun 1985 dan 2002 (Rha, J.S. 2007).

Reperfusi stroke iskemik akut saat ini dapat diobati secara efektif dengan pemberian alteplase rt-PA IV. Alteplase adalah terapi trombolisis yang memiliki onset aksi yang relatif singkat dan efektif dalam mengobati stroke. Studi meta-analisis pemberian alteplase IV pada pasien stroke iskemik akut menunjukkan bahwa hal itu efektif dalam menghasilkan hasil positif (Robinso, T.G., dkk. 2019).

Aktivator plasminogen jaringan rekombinan afinitas tinggi (rt-PA) dapat mengikat bekuan fibrin dan mengaktifkan plasminogen, yang kemudian diubah menjadi plasmin untuk memecah bekuan fibrin. Untuk mengembalikan aliran darah yang lancar, obat fibrinolitik memecah bekuan darah, atau "trombus," di pembuluh darah yang tersumbat (Michael, P., dkk. 2019).

Sekitar 10–15% dari semua stroke adalah stroke hemoragik, yang memiliki tingkat kematian yang tinggi. Perdarahan intraserebral dan subaraknoid adalah dua jenis infark yang merupakan hasil dari patofisiologi stroke hemoragik, yang disebabkan oleh stres pada jaringan otak dan cedera internal yang menyebabkan pecahnya pembuluh darah, menyebabkan racun dan merusak sistem vaskular. Perdarahan subaraknoid terjadi ketika darah menumpuk di ruang subaraknoid otak sebagai akibat dari trauma kepala atau aneurisma serebral, sedangkan infark intraserebral terjadi ketika pembuluh darah pecah dan menyebabkan penumpukan darah yang tidak normal di otak. Penyebab utama infark intraserebral meliputi hipertensi,

gangguan vaskular, dan penggunaan antikoagulan dan agen trombolitik yang berlebihan (Widyaningsih, D., & Herawati. 2022).

Berdasarkan fenomena latar belakang dan data-data yang ada, maka sangat perlu dilakukan monitoring dan evaluasi terhadap studi efektivitas obat trombolitik dalam kegawatdaruratan stroke iskemik: analisis waktu dan outcome.

2. METODE

Penelitian ini menggunakan desain observasional analitik dengan pendekatan retrospektif. Data pasien stroke iskemik yang menerima terapi trombolitik dikumpulkan dari rekam medis di rumah sakit selama periode tertentu. Variabel independen meliputi waktu onset-to-needle (OTN) dan waktu door-to-needle (DTN), sedangkan variabel dependen adalah outcome klinis berdasarkan National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) dan modifikasi Rankin Scale (mRS). Analisis univariat digunakan untuk menggambarkan distribusi karakteristik pasien dan variabel utama, sementara analisis bivariat dilakukan dengan uji korelasi dan regresi logistik untuk melihat hubungan antara waktu pemberian obat dengan outcome pasien.

Waktu penelitian dilaksanakan pada bulan November 2023 – Januari 2024.

3. HASIL PENELITIAN

3.1 Analisis Univariat

Analisis univariat dilakukan untuk menggambarkan distribusi karakteristik pasien yang menerima terapi trombolitik. Hasil analisis univariat disajikan dalam tabel berikut:

Tabel 1. Analisis Univariat Karakteristik Pasien Stroke Iskemik

Variabel	N	%
Jenis kelamin		
Laki-laki	58	58%
Perempuan	42	42%
Hipertensi		
Ya	75	75%
Tidak	25	25%
Diabetes mellitus		
Ya	40	40%
Tidak	60	60%
Waktu OTN		
≤ 3 jam	70	70%
> 3 jam	30	30%
Skor NIHSS Awal	Mean ± SD	12,5 ± 4,3

Tabel ini menunjukkan bahwa mayoritas pasien stroke iskemik yang menerima trombolitik berusia rata-rata 65,3 tahun dengan dominasi laki-laki (58%). Faktor komorbid yang paling banyak ditemukan adalah hipertensi (75%), diikuti oleh diabetes mellitus (40%) dan dyslipidemia (35%). Sebanyak 70% pasien menerima trombolitik dalam rentang waktu OTN ≤ 3 jam, yang sesuai dengan rekomendasi guidelines untuk terapi trombolitik.

3.2 Analisis Bivariat

Analisis bivariat dilakukan untuk menilai hubungan antara waktu pemberian terapi trombolitik (OTN dan DTN) dengan outcome klinis pasien.

Tabel 2. Hubungan Waktu Door-to-Needle (DTN) dengan Perbaikan Skor NIHSS Setelah 24 Jam

Waktu DTN	Perbaikan NIHSS ≥ 4 poin	%	p-value
< 60 menit	45 (69,2%)	20 (30,8%)	< 0,05
> 60 menit	10 (28,6%)	25 (71,4%)	< 0,05

Hasil analisis bivariat menunjukkan bahwa pasien yang

menerima trombolitik dengan DTN < 60 menit memiliki peluang perbaikan klinis yang lebih baik dibandingkan dengan pasien yang menerima terapi lebih lambat ($p < 0,05$). Sebanyak 69,2% pasien dengan DTN < 60 menit mengalami perbaikan NIHSS ≥ 4 poin dalam 24 jam pertama, sementara pada kelompok DTN ≥ 60 menit, hanya 28,6% yang mengalami perbaikan serupa.

Tabel 3. Hubungan Waktu Onset-to-Needle (OTN) dengan Skor mRS pada 90 Hari

Waktu OTN	Perbaikan NIHSS ≥ 4 poin	%	p-value
< 3 jam	50 (71,4%)	20 (28,6%)	< 0,01
> 3 jam	10 (33,3%)	20 (66,7%)	< 0,01

Analisis hubungan antara OTN dan skor mRS pada 90 hari menunjukkan bahwa pasien yang menerima trombolitik lebih cepat (OTN ≤ 3 jam) memiliki tingkat independensi fungsional yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang mendapatkan trombolitik lebih lambat. Sebanyak 71,4% pasien dengan OTN ≤ 3 jam memiliki skor mRS ≤ 2 (menunjukkan tingkat kemandirian yang baik), dibandingkan dengan hanya 33,3% pasien pada kelompok OTN > 3 jam ($p < 0,01$).

4. PEMBAHASAN

Hasil penelitian ini menguatkan bukti bahwa waktu sangat berperan dalam efektivitas terapi trombolitik pada stroke iskemik. Analisis bivariat menunjukkan bahwa pasien dengan DTN < 60 menit memiliki tingkat perbaikan skor NIHSS yang lebih baik dalam 24 jam pertama. Hal ini selaras dengan penelitian terbaru yang menyatakan bahwa setiap penundaan 15 menit dalam pemberian trombolitik

dapat mengurangi peluang pemulihan independen hingga 4% (Purwandityo, dkk).

Pasien dengan OTN ≤ 3 jam memiliki peluang yang lebih besar untuk mencapai tingkat kemandirian fungsional (mRS ≤ 2) pada 90 hari pasca stroke. Hasil ini konsisten dengan studi yang menyatakan bahwa pemberian alteplase dalam rentang "golden period" (≤ 3 jam) memberikan manfaat klinis yang lebih signifikan dibandingkan jika diberikan lebih lambat (Widiani, G.A., 2023).

Hipertensi dan diabetes mellitus merupakan dua faktor risiko utama pada pasien stroke iskemik dalam penelitian ini. Beberapa studi menyebutkan bahwa pasien dengan hipertensi memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami perdarahan setelah terapi trombolitik, sehingga kontrol tekanan darah yang ketat sebelum terapi sangat penting (Utomo, T.Y. 2022).

Hasil penelitian ini mendukung upaya peningkatan efisiensi sistem respons cepat dalam menangani pasien stroke iskemik, termasuk optimalisasi proses triase, penegakan diagnosis cepat, serta peningkatan efektivitas tim stroke dalam mengurangi waktu DTN (Maharani, A. 2022).

Studi ini memiliki keterbatasan dalam hal jumlah sampel dan metode retrospektif yang digunakan. Studi lebih lanjut dengan desain prospektif dan sampel yang lebih besar diperlukan untuk mengkonfirmasi temuan ini (Widiani, G.A. 2023).

5. KESIMPULAN

Efektivitas obat trombolitik dalam kegawatdaruratan stroke iskemik sangat bergantung pada waktu pemberian terapi. Semakin cepat trombolitik diberikan setelah onset gejala, semakin besar kemungkinan pasien mengalami perbaikan klinis

yang signifikan. Oleh karena itu, optimalisasi sistem respons cepat dalam penanganan stroke iskemik perlu terus ditingkatkan untuk memaksimalkan outcome pasien.

DAFTAR PUSTAKA

- Koellhoffer EC, Mccollough LD. 2013. The effects of estrogen in ischemic stroke. *Translational Stroke Research* 4(4):390-401. <https://doi.org/10.1007/s12975-012-0230-5>.
- Ni Weiyi, Kunz W, Goyal M, Ng Yu, Tan K, De Silva D. 2020. Lifetime quality of life and cost consequences of delay in endovascular treatment for acute ischemic stroke: a cost effectiveness analysis from a Singapore healthcare perspective. *BMJ Open* 10(9): 1–8. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-036517>.
- Maharani, A. (2022). Evaluasi Kuantitatif Penggunaan Obat Kardiovaskular di Instalasi Rawat Inap RSJ Prof. Dr. Soerojo Magelang Tahun 2021 (Doctoral dissertation, Universitas Islam Indonesia).
- Michel P, Lindsay P, Martins S, Pandian JD, Caso V, Kim JS, Bryer A, Anderson C, Feigin V, Sandercock P, et al. 2019. Alteplase (recombinant tissue Plasminogen Activator, rt-PA) for the treatment of acute ischemic stroke: Application for inclusion of a new individual medicine in the WHO model list of essential medicines (EML). Switzerland.
- Purwandityo, A. G., Ikawati, Z., & Pinzon, R. T. Narrative Review: Efektivitas Sitikolin vs Asam Folat dalam Menurunkan Disabilitas Neurologis Pasien Stroke Iskemik Akut. *Majalah Farmaseutik*, 20(1), 55-62.
- Rha J, Saver JL, 2007. The Impact of Recanalization on Ischemic Stroke Outcome: A meta analysis. *Stroke* 35(3):967-973. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000258112.14918.24>.
- Riset Kesehatan Dasar. 2018. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan.
- Robinso TG, Wang X, Arima H, Bath PM, Billot L, Broderick JP, Demchuk AM, Donnan GA, Kim JS, Lavados PM, et al. 2019. Low- versus standard-dose alteplase in patients on prior antiplatelet therapy the enchanted trial (enhanced control of hypertension and thrombolysis stroke study). *Stroke* 48(7): 1877-1883. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.016274>.
- Utomo, T. Y. (2022). Karakteristik Faktor Risiko Stroke Hemoragik dan Stroke Non Hemoragik di RSUD Kota Bekasi. *Syntax Literate: Jurnal Ilmiah Indonesia*, 7(9), 2548-1398.
- Widiani, G.A., & Yasa, I.M.M. 2023. Korelasi Tingkat Pengetahuan Terhadap Kemampuan Deteksi Dini Gejala Stroke Dengan Sikap Keluarga Terhadap Penanganan Pre Hopsital. *Widyaningsih, D. A. D., & Herawati, I. (2022). Peran fisioterapi dalam meningkatkan kemampuan fungsional pada kasus post stroke hemiparrese dextra E. C non hemoragik. Journal of Innovation Research and Knowledge*, 2(3), 797–804. <https://www.bajangjournal.com/index.php/JIRK/article/view/3140>
- Widiani, G.A., & Yasa, I.M.M. 2023. Korelasi Tingkat Pengetahuan Terhadap Kemampuan Deteksi Dini Gejala Stroke Dengan Sikap Keluarga Terhadap Penanganan Pre Hopsital.
- World Stroke Organization. 2022. Global stroke fact sheet 2022. *Journal Stroke* 17(1):18-29. <https://doi.org/10.1177/17474930211065917>.