

Faktor risiko transformasi hemoragik pada pasien stroke infark

Risk factors for hemorrhagic transformation in infarction stroke

Adika Mianoki*, Ismail Setyopranoto**, Mochammad Was'an**

*KSM Saraf RSUP Soeradji Tirtonegoro, Klaten

**Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

ABSTRACT

Keywords:
hemorrhagic
transformation,
risk factor,
stroke

Hemorrhagic transformation of cerebral infarction is a common occurrence and potentially serious occurs after acute ischemic stroke. The severity of hemorrhage can range from a few petechiae to large sized hematoma that effect urges the room. The pathogenesis of hemorrhagic transformation is not clear, although ischemia and reperfusion has been considered to cause blood-brain barrier disruption that causes extravasation of blood. At the molecular level, free radicals and proteolytic enzymes (metalloproteinases) can cause tissue damage. Some of the conditions is a risk factor for hemorrhagic transformasi. Factors that have been known to be a potential predictor for thrombolysis associated with hemorrhagic transformation can be categorized into clinical, biochemical and radiological factors. With control or monitor such factors as early as possible is expected to decrease the incidence of hemorrhagic transformation in stroke patients with infarction. There has been suggested an algorithm for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke, but this algorithm not only empirically based data. Further studies are needed to determine optimal management strategies.

ABSTRAK

Kata kunci:
transformasi hemoragik,
faktor risiko,
stroke infark

Transformasi hemoragik dari infark serebral merupakan kejadian yang umum dan berpotensi serius terjadi setelah stroke iskemia akut. Tingkat keparahan perdarahan dapat berkisar dari beberapa petekia sampai hematoma ukuran besar yang menimbulkan efek desak ruang. Patogenesis transformasi hemoragik belum begitu jelas, meskipun iskemia dan reperfusi telah dianggap menyebabkan gangguan sawar darah otak yang menyebabkan ekstrasvasi darah. Pada tingkat molekuler, radikal bebas dan enzim proteolitik (metalloproteinase) dapat menyebabkan kerusakan jaringan. Beberapa kondisi merupakan faktor risiko terjadinya transformasi hemoragik. Faktor-faktor yang telah diketahui merupakan prediktor potensial untuk trombolisis yang berkaitan dengan transformasi hemoragik dapat dikategorikan menjadi faktor klinik, biokimiawi, dan radiologis. Dengan mengendalikan atau memonitor faktor-faktor tersebut sedini mungkin diharapkan bisa menurunkan kejadian transformasi hemoragik pada pasien stroke infark. Telah terdapat algoritma yang disarankan untuk pengelolaan perdarahan intraserebral spontan setelah trombolisis intravena untuk stroke iskemia akut, akan tetapi algoritma ini hanya berbasis empiris bukan data. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menentukan strategi pengelolaan yang optimal.

Correspondence:

Adika Mianoki, email: adika.mianoki@gmail.com

PENDAHULUAN

Transformasi hemoragik dapat didefinisikan sebagai area perdarahan pada jaringan otak yang mengalami iskemia yang terjadi setelah kejadian stroke iskemia akut, dan secara patologis terdapat sejumlah sel darah merah selain didapatkan adanya leukosit dan makrofag. Secara klinis, transformasi hemoragik lebih sering terjadi pada terapi trombolisis dan merupakan perhatian utama dalam terapi tersebut. Kebanyakan penelitian tentang

trombolisis pada stroke akut juga meliputi analisis risiko transformasi hemoragik. Namun demikian, belum ada keseragaman tentang definisi transformasi hemoragik pada penelitian-penelitian tersebut, sehingga sulit untuk mengambil kesimpulan.¹

Transformasi hemoragik bisa terjadi pada beberapa pasien dengan infark serebral. Angka kejadiannya mencapai 15% pada pasien stroke fase akut, tergantung pada pemilihan pasien dan kriteria radiologi yang

digunakan. Transformasi hemoragik dapat dibedakan dari perdarahan intraserebral spontan dengan adanya homogenitas lesi hemoragik yang terletak dalam area infark (muncul sebagai daerah dengan densitas rendah pada *computed tomography* (CT) atau adanya hiperintensitas pada pencitraan *diffusion-weighted imaging* (DWI) saat *magnetic resonance imaging* (MRI) dengan lokasi yang khas terbatas pada area arteri yang tunggal.²

Alat diagnostik yang penting yaitu pemeriksaan radiologi, dibuktikan dengan adanya kemungkinan lesi iskemia yang muncul bersamaan baik di wilayah pembuluh darah yang sama maupun area lain yang berbeda. Pada kasus, ini MRI dengan DWI pada fase akut stroke merupakan alat yang paling berguna untuk membuat diferensial diagnosis. Terdapat beberapa bukti penelitian yang menunjukkan bahwa faktor risiko utama terjadinya transformasi hemoragik adalah ukuran lesi iskemia dan karakteristik dari stroke kardioembolik, selain juga dipengaruhi oleh peningkatan dosis antitrombotik.²

Transformasi hemoragik adalah fenomena yang dinamis dan kompleks, serta proses patofisiologi terjadinya sampai saat ini masih belum jelas. Potensi mekanisme yang terjadi dapat diringkas sebagai berikut. Dalam hitungan detik ke menit setelah terjadinya iskemia serebral, kadar ATP akan menurun secara substansial, mengimbangi aktivitas dari Na K+ATPase. Hal ini menimbulkan serangkaian ketidakseimbangan seluler dan metabolisme yang secara kumulatif mengakibatkan gangguan dari sawar darah otak.³

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan tersebut di atas dapat diambil dua permasalahan. Yang pertama yaitu bahwa patofisiologi terjadinya transformasi hemoragik masih belum banyak dijelaskan. Sedangkan yang kedua perlu diketahui faktor risiko penyebab transformasi hemoragik pada pasien stroke iskemia akut.

Tujuan penulisan ini adalah untuk mengetahui mekanisme patofisiologi dan faktor risiko terjadinya transformasi hemoragik.

Klasifikasi transformasi hemoragik

Transformasi hemoragik umumnya merupakan evolusi alami dari stroke iskemia dan tidak selalu menimbulkan gejala. Hanya transformasi hemoragik simptomatis yang secara klinik relevan, meskipun sulit untuk mendefinisikannya secara jelas. Transformasi hemoragik biasanya berkaitan dengan trombolisis jika hal itu terjadi dalam 24-36 jam setelah terapi.

Pada studi yang dilakukan oleh National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS), perdarahan simptomatis didefinisikan sebagai perdarahan berdasarkan bukti pada hasil CT *scan*, yang berhubungan dengan perburukan pada kondisi pasien berdasarkan penilaian klinisi.⁴

Perdarahan yang terjadi dalam 36 jam setelah pemberian obat dianggap terjadi karena terkait pemberian terapi. Pada studi PROACT II (*Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism II*), transformasi hemoragik dianggap simptomatis jika berhubungan dengan peningkatan skor NIHSS lebih dari 4 poin dalam 36 jam setelah pemberian terapi.⁵ The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) memasukkan gambaran radiologis (CT *scan*) dalam definisi transformasi hemoragik simptomatis dengan mengeksklusi gambaran radiologis lain yang mungkin menjadi penyebab perburukan, selain dengan adanya perburukan skor NIHSS lebih dari 4 poin.⁶

CT *scan* dinilai sensitif untuk mendeteksi perdarahan otak. Berdasarkan gambaran CT *scan*, The ECASS group mengklasifikasikan transformasi hemoragik menjadi perdarahan infark (*Haemorrhagic infarction=HI*) dan perdarahan parenkim (*Parenchymal Haemorrhages=PH*).⁷ Setiap kelompok diklasifikasikan menjadi dua tipe. Pembagian berdasarkan klasifikasi gambaran radiologi dapat dilihat pada tabel 1. Sedangkan contoh gambaran radiologis untuk masing-masing tipe dapat dilihat pada gambar 1.

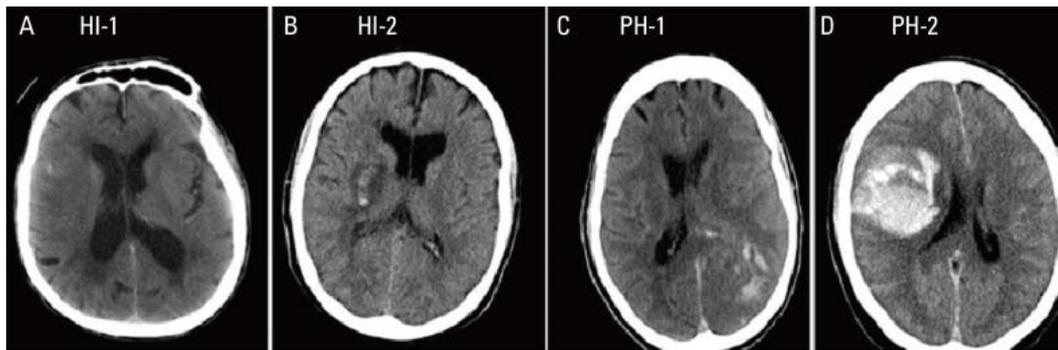
Pada studi NINDS (National Institute of Neurological Disorder and Stroke), transformasi diklasifikasikan menjadi dua tipe. Perdarahan infark serebral dan hematoma intraserebral. Perdarahan infark serebral didefinisikan sebagai adanya gambaran CT *scan* infark akut dengan bercak gambaran variasi hipodensitas

Tabel 1. Klasifikasi transformasi hemoragik menurut ECASS¹

Klasifikasi Transformasi Hemoragik Menurut ECASS	
HI : Petekie pada infark tanpa efek pendesakan masa	HI1 : terdapat petekie pada batas area infark HI2 : petekia pada area infark namun tanpa adanya efek pendesakan masa
PH : Bekuan darah dengan disertai efek pendesakan masa	PH1 : terdapat bekuan darah <30% dari area infark dengan disertai efek pendesakan masa PH 2: terdapat bekuan darah > 30% area infark dengan disertai efek pendesakan masa

Keterangan :

- HI : *Haemorrhagic Infarction*
- PH : *Parenchymal Haemorrhages*



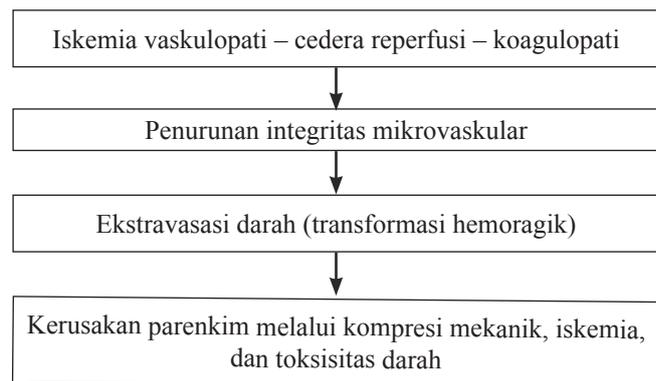
Gambar 1. Gambaran radiologi menurut klasifikasi ECASS

dan hiperdensitas, dengan batas yang tidak jelas pada teritori pembuluh darah yang sesuai dengan tanda dan gejala neurologis akut. Hematom intraserebral didefinisikan sebagai adanya gambaran CT scan lesi hiperdens homogen yang khas, dengan batas tegas baik dengan atau tanpa edema maupun pendesakan efek masa dalam otak. Lesi hiperdens tersebut dapat muncul pada lokasi yang berbeda maupun dalam teritori arteri yang mengalami iskemia, namun tidak selalu terbatas pada teritori tempat terjadinya infark serebri. Perdarahan dengan perluasan intraventrikuler dianggap sebagai hematoma intraserebral.⁴

Secara nyata, terdapat perbedaan pada klasifikasi ECASS dan NINDS. Efek pendesakan massa merupakan gambaran yang hanya ada pada PH pada klasifikasi ECASS saja. Klasifikasi tersebut memiliki implikasi klinik yang penting, seperti pada penelitian yang menyebutkan bahwa hanya PH2 (perdarahan >30% pada area infark dengan disertai efek desak ruang) yang berhubungan dengan risiko penurunan neurologis dan peningkatan mortalitas dalam 3 bulan. Dilaporkan bahwa perdarahan asimtomatis pasca trombolisis tidak selalu ringan dan kemungkinan *outcome* akan lebih buruk.⁸

Patofisiologi terjadinya transformasi hemoragik belum diketahui secara pasti serta melibatkan proses yang kompleks dan dinamis dengan melibatkan kerusakan vaskular, cedera reperfusi, serta perubahan permeabilitas (lihat gambar 1). Tahanan permeabilitas terdiri dari *tight junctions* sel endotel dengan *regulate substrate transfer* (sawar darah otak), basal lamina yang terdiri dari matriks protein ekstraseluler yang mencegah ekstravasasi elemen seluler darah, dan astrosit perivaskular yang berfungsi menyokong bagian mikrovaskulatur parenkim.⁹ Kerusakan permeabilitas sawar darah otak yang disertai dengan ekstravasasi darah akan menyebabkan kerusakan parenkim melalui mekanisme kompresi, iskemia, dan toksisitas komponen darah.¹⁰

Pada kondisi eksperimen, adanya iskemia serebral fokal menunjukkan sebagai penyebab kerusakan

Gambar 2. Skema patogenesis transformasi hemoragik¹

permeabilitas barrier mikrovaskular.¹¹ Setelah terjadi oklusi pada arteri serebri media, dilaporkan bahwa terjadi perubahan pada integritas (reseptor adhesi yang menghubungkan sel endotel dengan komponen yang mendasari lamina basalis) dan hilangnya mikrovaskular lamina basalis antigen kolagen IV, laminin, dan fibronektin.¹²

Fisher dan Adams telah menjelaskan tentang peran dari cedera reperfusi. Mereka melaporkan tingginya insidensi transformasi hemoragik yang terjadi pada stroke emboli pada studi postmortem dan mengusulkan sebuah hipotesis bahwa transformasi hemoragik terjadi ketika fragmen emboli dan *re-opens* dari pembuluh darah yang telah mengalami oklusi, menunjukkan kerusakan endotel pada area infark terhadap cedera reperfusi dan ekstravasasi darah. Hubungan antara *re-opening* pembuluh darah yang mengalami oklusi dan transformasi hemoragik sangat didukung kuat oleh data radiografik dan data patologik.¹³

Kontribusi vaskulopati iskemia, cedera reperfusi, dan koagulopati pada beberapa variasi sub tipe transformasi hemoragik masih belum diketahui, di mana iskemia dan reperfusi awal mungkin lebih penting pada infark perdarahan, sedangkan iskemia, koagulopati, dan reperfusi akhir mungkin berperan penting pada tipe hematoma parenkim.¹⁴

Secara biokimiawi, terdapat beberapa bukti bahwa produksi radikal bebas dan aktivasi matriks metaloproteinase (MMPs) selama iskemia dan reperfusi bisa jadi berkontribusi terhadap terjadinya transformasi hemoragik, dan kadar MMP-9 yang tinggi menunjukkan faktor prediksi tersendiri pada pasien baik dengan maupun tanpa trombolisis.¹⁵

Proses iskemia yang terjadi kemudian akan menyebabkan respons inflamasi yang kuat, yang diikuti gangguan anatomi dan fisiologi serebrovaskular. Gangguan yang terjadi pada sawar darah otak dan kerusakan *autoregulatory capacity* dari pembuluh darah serebral sebagai predisposisi terjadinya ekstrasvasi darah ketika jaringan iskemia mengalami reperfusi. Derajat keparahan gangguan anatomi dan fisiologi yang terjadi sangat tergantung pada durasi iskemia.¹⁶

Faktor risiko transformasi hemoragik

Faktor-faktor yang telah diketahui merupakan prediktor potensial untuk trombolisis yang berkaitan dengan transformasi hemoragik dapat dikategorikan menjadi faktor klinik, biokimiawi, dan radiologis.¹

Usia merupakan faktor risiko independen terjadinya transformasi hemoragik simtomatik pada beberapa penelitian. Pada analisis sistematis terhadap 6 studi tentang trombolisis intravena dengan rt-PA, dilaporkan bahwa peningkatan mortalitas dalam 3 bulan pada pasien usia lebih dari 80 tahun dibandingkan usia kurang dari 80 tahun, namun angka kejadian transformasi hemoragik sama pada kedua kelompok. Pada sebuah studi trombolisis intraarterial pada stroke iskemia akut usia lebih dari 80 tahun dibandingkan dengan kurang dari 80 tahun, angka transformasi hemoragik dan rekanalisasi sama pada kedua grup meskipun *outcome* pada 90 hari menunjukkan penurunan *outcome* fungsional dan *survival rate* pada usia yang lebih tua. Namun demikian, risiko transformasi hemoragik tidak seharusnya menjadi alasan tersendiri untuk mengeksklusi pasien usia tua pada pemberian terapi trombolisis.¹

Infark serebral yang berlangsung masif merupakan salah satu faktor yang paling berbahaya untuk terjadinya transformasi hemoragik.¹⁷ Mengingat bahwa ada korelasi positif antara daerah infark dan kejadian transformasi hemoragik, risiko transformasi hemoragik akan sangat meningkat ketika terjadi infark serebral yang luas.¹⁸

Transformasi hemoragik sering terjadi pada area *gray matter*, terutama di korteks serebral, karena pada area tersebut banyak terdapat sirkulasi kolateral, yang cenderung memperburuk cedera reperfusi. Infark pada area *gray matter* yang sering disebabkan oleh oklusi arteri besar, dapat menyebabkan edema besar, dan menyebabkan cedera iskemia dengan mengompresi pembuluh darah di sekitarnya. Sebaliknya, kebanyakan

kasus infark pada area *white matter* adalah jenis lakunar dan disebabkan oleh oklusi pembuluh darah terminal.¹⁹

Peningkatan tekanan darah akut telah diketahui sebagai salah satu faktor risiko terjadinya transformasi hemoragik pada studi eksperimental trombolisis. Peningkatan tekanan darah diastolik di atas normal diketahui sebagai faktor risiko transformasi hemoragik pada fase pilot studi rt-PA yang dilakukan oleh NINDS. Tekanan darah yang tinggi juga berhubungan dengan peningkatan risiko perdarahan intraserebral setelah trombolisis pada infark miokard. Namun demikian, pada analisis multivariat *systematic review* untuk mengidentifikasi faktor risiko independen transformasi hemoragik pada trombolisis, dilaporkan bahwa hanya satu studi yang melaporkan tekanan darah sebagai salah satu faktor risiko independen. Meskipun tekanan darah pada kondisi tertentu dipertimbangkan sebagai kriteria eksklusi untuk trombolisis, peran penting tekanan darah sebagai prediktor transformasi hemoragik masih belum bisa dipastikan.¹

Atrial fibrilasi dan emboli serebral berhubungan dengan peningkatan risiko transformasi hemoragik. Embolus dapat kemudian terlepas dengan terapi trombolitik atau terlepas dengan sendirinya, yang kemudian menyebabkan rekanalisasi pembuluh darah yang sebelumnya tersumbat. Atrial fibrilasi berhubungan dengan volume yang lebih besar pada hipoperfusi yang berat, sehingga menyebabkan perkembangan infark lebih besar sehingga lebih sering terjadi transformasi hemoragik yang parah serta *outcome* yang lebih buruk.²⁰

Skor NIHSS mengukur derajat keparahan infark serebral. Sangat mungkin bahwa nilai NIHSS tinggi adalah prediktor infark yang lebih besar. Dalam studi sebelumnya, skor NIHSS merupakan prediktor kuat terjadinya transformasi hemoragik baik pada analisis univariat maupun multivariat.²¹

Derajat keparahan stroke yang dinilai dengan NIHSS berkorelasi dengan perubahan iskemia awal pada CT *scan* dan volume infark pada MRI, yang merupakan faktor yang telah diketahui berkaitan dengan peningkatan risiko transformasi hemoragik. Frekuensi lebih tinggi (8,3%) untuk PH2 dibandingkan PH1 (4,2%) pada pasien dengan *parenchymal hypoattenuation* pada >33% teritori arteri serebri media di CT *scan* awal.⁶

Hiperglikemia memiliki peran utama dalam terjadinya transformasi hemoragik pasca iskemia. Dalam suatu penelitian, hiperglikemia telah terbukti dan secara konsisten mengakibatkan transformasi hemoragik. Uji klinis pada manusia juga mengungkapkan hubungan erat antara transformasi hemoragik dan kadar glukosa darah yang tinggi.²²

Kadar gula darah dan riwayat diabetes harus dipertimbangkan sebagai faktor risiko independen untuk

terjadinya transformasi hemoragik. Hiperglikemia dan diabetes dapat menyebabkan kerusakan mikrovaskular yang menyebabkan kebocoran cairan edema dan sel darah merah.²³

Berbagai laporan menunjukkan bahwa kadar LDL-C dan TC yang rendah berhubungan dengan kejadian transformasi hemoragik, sedangkan HDL kolesterol dan trigliserida tidak berhubungan dengan risiko transformasi hemoragik. Penelitian yang pernah dilakukan menunjukkan bahwa kadar LDL-C dan TC yang rendah mungkin dikaitkan dengan risiko yang lebih besar terjadinya transformasi hemoragik yang disebabkan atherothrombosis arteri besar, dan bukan pada stroke iskemia karena kardioemboli. Hasil ini sangat penting karena LDL-C dapat dipengaruhi oleh statin. Oleh karena itu, pertanyaan apakah rekombinan tPA (rt-PA) aman diberikan pada pasien dengan kadar LDL-C rendah atau pada pengobatan statin layak mendapat perhatian lebih. Di satu sisi, meskipun pasien yang diobati dengan statin memiliki infark serebral yang tidak terlalu parah, namun sebuah studi yang melibatkan multisenter di Eropa menunjukkan bahwa efek ini akan hilang pada individu bersamaan dengan pemberian obat dengan rt-PA.²⁴

Jumlah trombosit rendah berhubungan dengan kejadian transformasi hemoragik dini pada pasien dengan stroke iskemia *non-lacunar*.²⁵ Sangat mungkin bahwa jumlah penurunan trombosit secara keseluruhan yang tersedia untuk aktivasi dan agregasi secara langsung meningkatkan risiko transformasi hemoragik.¹⁹

Trombositopenia merupakan salah satu faktor risiko transformasi hemoragik setelah trombolisis pada stroke iskemia akut. Jumlah trombosit yang lebih rendah dari 100.000 merupakan kontraindikasi untuk terapi trombolisis. Angka trombosit yang lebih rendah dari normal telah dilaporkan sebagai faktor risiko independen terjadinya transformasi hemoragik, meskipun hal ini belum dikonfirmasi dengan studi yang lain.²³

Pembuluh darah kolateral memiliki peran dalam mempertahankan penumbra iskemia, yang akan menghambat pertumbuhan inti infark sebelum rekanalisasi. Tingkatan angiografi pada aliran kolateral sangat mempengaruhi angka kejadian transformasi hemoragik setelah terapi rekanalisasi untuk stroke iskemia akut. Kondisi awal pembuluh darah kolateral yang buruk dapat membatasi terjadinya reperfusi yang efektif, dan rekanalisasi dari daerah hipoperfusi berat dapat meningkatkan konversi hemoragik. Akibatnya, kondisi awal pembuluh darah kolateral yang buruk dapat mengakibatkan frekuensi tinggi transformasi hemoragik dengan perburukan klinis neurologis.²⁶

Intravena rt-PA adalah pengobatan yang paling efektif untuk stroke iskemia akut. Namun, perhatian yang paling

signifikan tentang penggunaan rt-PA adalah peningkatan risiko perdarahan. Banyak penelitian telah menunjukkan bahwa trombolisis secara tidak langsung berkaitan dengan transformasi hemoragik.²² Penggunaan agen fibrinolitik dapat meningkatkan aktivitas fibrinolitik, sehingga risiko sistemik dan perdarahan intrakranial meningkat. Selain itu, pengobatan endovaskular dapat mengakibatkan kerusakan mekanis pada endotel pembuluh darah sehingga akan meningkatkan risiko perdarahan.

Pada stroke iskemia, selama terapi antikoagulan, pemberian warfarin sebagai *pre-treatment* secara dramatis meningkatkan risiko transformasi hemoragik dalam 24 jam setelah oklusi arteri serebri. Reperfusi kerusakan sel saraf tampaknya menjadi komponen penting dalam kondisi ini.²⁷

Studi sebelumnya menunjukkan bahwa kadar globulin tinggi merupakan faktor risiko independen terjadinya transformasi hemoragik pada pasien yang mendapat terapi intra-arteri trombolitik. Kemungkinan mekanisme yang terjadi dapat melibatkan sitokin inflamasi (IL-1, IL-6, TNF), matriks metalloproteinase 9 (MMP-9), dan reaktan positif fase akut yang disintesis oleh hati.²⁸

Beberapa temuan awal gambaran CT *scan* adalah prediktor kuat untuk transformasi hemoragik, seperti hilangnya densitas kontras pada inti lentiform, hilangnya densitas kontras *insular ribbon*, dan pendataran sulkus hemisferik, baik muncul sendiri atau disertai dengan adanya hiperdens *middle cerebral artery sign* (MCAS).²⁹

Perubahan awal iskemia pada CT *scan* berkaitan dengan peningkatan risiko transformasi hemoragik pada beberapa studi. Perubahan yang terjadi meliputi hipodensitas pada parenkim otak, hilangnya batas *grey-white matter*, sulkus menghilang, dan kompresi pada ventrikel. Peningkatan perubahan cenderung berhubungan dengan risiko transformasi hemoragik. Peningkatan risiko sebanyak tiga kali pada transformasi hemoragik simptomatik telah tercatat pada pasien dengan ukuran infark awal kurang dari sepertiga bagian teritori arteri serebri media, dan risiko akan meningkat enam kali lipat jika infark terjadi pada lebih dari sepertiga bagian.²³ Hasil yang serupa juga didapatkan pada penelitian oleh ECASS I.³⁰ Adanya edema dan efek masa pada CT *scan* awal secara signifikan berhubungan dengan peningkatan risiko transformasi hemoragik simptomatik dalam 36 jam pertama setelah mulai terapi.⁴

HMCAS adalah prediktor radiologi kemungkinan terjadi transformasi hemoragik. Beberapa studi telah menunjukkan bahwa pasien dengan HMCAS memiliki *baseline* skor NIHSS yang lebih tinggi dan lebih sering terjadi perubahan iskemia awal pada awal CT *scan* daripada mereka yang tanpa HMCAS. HMCAS sering terdapat di anterior sirkulasi infark dan merupakan

faktor prediksi transformasi hemoragik setelah terapi trombolitik.³¹

Albuminuria telah diketahui menjadi penanda kerusakan endotel kronis. Oleh karena itu, kehadiran mikro dan makro-albuminuria mungkin merupakan prediktor independen transformasi hemoragik pada pasien dengan stroke iskemia akut, terutama dalam kasus dengan pendarahan yang berat. Beberapa faktor lain telah diusulkan sebagai prediktor transformasi

hemoragik pasca stroke iskemia akut dalam studi yang telah dipublikasikan, seperti usia, kadar S100B serum, konsentrasi plasma fibronektin seluler, laju filtrasi glomerulus yang rendah, kadar feritin serum, sitokin serum, permeabilitas sawar darah otak, dan variasi MMP-9.³²

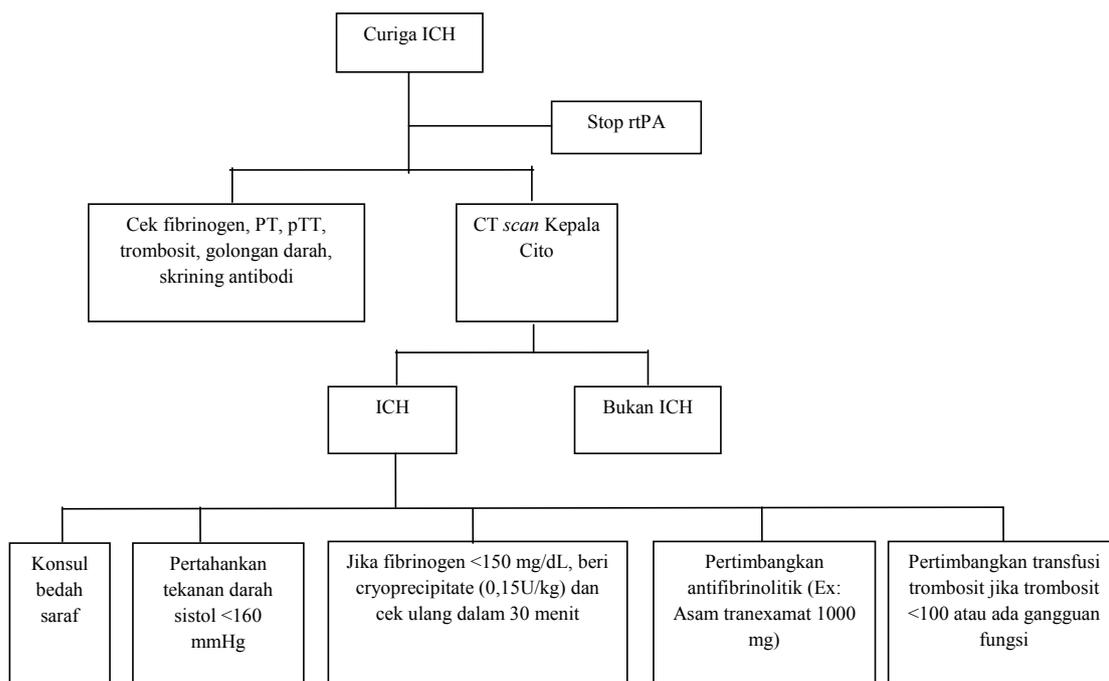
Faktor-faktor lain risiko transformasi hemoragik secara umum bisa dibagi menjadi faktor klinis, marker biokimia, dan faktor gambaran radiologis sebagaimana terdapat di tabel 2. Sedangkan data penelitian dari beberapa faktor risiko dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 2. Faktor risiko transformasi hemoragik¹

Kondisi Klinis	Marker Biokimia	Gambaran Radiologis
Agen trombolitik (dosis, rute pemberian obat, waktu pemberian trombolisis, jenis obat)	Peningkatan gula darah Trombositopenia Peningkatan matriks metaloproteinase	Awal perubahan iskemia pada gambaran CT scan Volume infark yang luas
Keparahan stroke	Peningkatan <i>calcium binding proteins</i>	Edema atau efek massa pada gambaran CT scan
Usia	Gangguan koagulopati	<i>Hyperdense artery sign</i> pada CT scan
Riwayat DM	Peningkatan eritrosit	sebelum terapi
Peningkatan tekanan darah		Tampak gambaran lakunar
Riwayat penggunaan antitrombotik sebelumnya		Penurunan volume darah pada PWI
Riwayat CHF		Kerusakan sawar darah otak
Riwayat hiperlipidemia		Tampak perdarahan mikro pada MRI
Peningkatan berat badan		Tampak gambaran leukoariosis pada MRI

Perdarahan intraserebral adalah komplikasi yang paling ditakuti dari pemberian tPA. Komplikasi yang paling ditakuti setelah trombolisis intravena untuk stroke akut adalah perdarahan intraserebral. Terdapat peningkatan empat kali lipat yang sangat signifikan dalam kejadian perdarahan intrakranial simtomatik dalam waktu 7 sampai 10 hari setelah trombolisis (7,5% pada kelompok trombolisis dibandingkan 1,7% pada kelompok kontrol; OR =3,75, 95%CI 3,11-4,51, $p < 0,00001$).³³

Terdapat 13 uji klinis yang mencantumkan data kematian dalam 7-10 hari (7458 pasien). Terdapat peningkatan yang signifikan pada kejadian kematian awal pada kelompok yang diterapi trombolisis (11.5% pada kelompok yang diterapi trombolisis meninggal dibanding 7,4% pada kelompok kontrol (OR =1,69; 95%CI : 1,44 -1,98; $p < 0,00001$). Data dari tujuh uji klinis yang menggunakan rtPA menunjukkan peningkatan yang signifikan pada kematian awal (OR =1,44; 95%CI: 1,18 -1,76; $p = 0,0003$)³⁴



Gambar 3. Algoritma penanganan perdarahan pasca trombolisis³⁵

Kebanyakan perdarahan intraserebral setelah trombolisis stroke intravena terjadi pada 24 jam pertama. Jika pasien mengalami defisit neurologis setelah trombolisis, CT *scan* darurat harus dilakukan untuk menyingkirkan perdarahan intraserebral. Jika masih diberikan, infus rtPA harus dihentikan dan pemeriksaan lab darah yang mencakup hitung sel darah lengkap, level fibrinogen, parameter koagulasi, dan golongan darah harus diperiksa.

Tidak ada pedoman standar yang diterima secara universal untuk pembalikan trombolisis terkait perdarahan, tetapi banyak protokol menyarankan pemberian kriopresipitat jika kadar fibrinogen rendah (<150 mg/dL). Antifibrinolitik seperti asam traneksamat atau asam amino kaproat, belum diteliti dengan baik, tetapi penggunaannya didukung oleh alasan patofisiologis yang solid. Asam traneksamat menghambat secara kompetitif aktivasi plasminogen dan dapat menstabilkan ekspansi perdarahan.

Evakuasi bedah hematoma dapat dipertimbangkan berdasarkan ukuran dan lokasi perdarahan intraserebral serta kondisi kesehatan pasien secara keseluruhan dan kapasitas untuk rehabilitasi. Algoritma disarankan untuk pengelolaan perdarahan intraserebral spontan setelah trombolisis intravena untuk stroke iskemia akut ditunjukkan pada gambar 2, tetapi algoritma ini hanya berbasis empiris bukan data. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menentukan strategi pengelolaan yang optimal.

SIMPULAN

Transformasi hemoragik dari infark serebral merupakan kejadian yang umum dan berpotensi serius terjadi setelah stroke iskemia akut. Tingkat keparahan perdarahan dapat berkisar dari beberapa *petechiae* sampai hematoma ukuran besar yang menimbulkan efek desak ruang. Patogenesis transformasi hemoragik belum begitu jelas, meskipun iskemia dan reperfusi telah dianggap menyebabkan gangguan sawar darah otak yang menyebabkan ekstrasvasi darah. Pada tingkat molekuler, radikal bebas dan enzim proteolitik (metaloproteinase) dapat menyebabkan kerusakan jaringan.

Beberapa kondisi merupakan faktor risiko terjadinya transformasi hemoragik. Faktor-faktor yang telah diketahui merupakan prediktor potensial untuk trombolisis yang berkaitan dengan transformasi hemoragik dapat dikategorikan menjadi faktor klinik, biokimiawi, dan radiologis. Dengan mengendalikan atau memonitor faktor-faktor tersebut sedini mungkin diharapkan bisa menurunkan kejadian transformasi hemoragik pada pasien stroke infark.

Terdapat algoritma yang disarankan untuk pengelolaan perdarahan intraserebral spontan setelah

trombolisis intravena untuk stroke iskemia akut, akan tetapi algoritma ini hanya berbasis empiris bukan data. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menentukan strategi pengelolaan yang optimal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Thanvi BR, Treadwell S & Robinson T. Haemorrhagic transformation in acute ischaemic stroke following thrombolysis therapy: classification, pathogenesis and risk factors Haemorrhagic transformation in acute ischaemic stroke following thrombolysis therapy : classification, pathogenesis and risk factors. *Ann Transl Med.* 2014;2(8): 81.
2. Cordonnio CR. Pathophysiology of Non-Traumatic Intracerebral Haemorrhage. In : *Oxford Textbook of Stroke and Cerebrovascular Disease.* Oxford: Oxford University Press; 2014.
3. Warach S, Latour LL. Evidence of reperfusion injury, exacerbated by thrombolytic therapy, in human focal brain ischemia using a novel imaging marker of early blood-brain barrier disruption. *Stroke.* 2004;35:2659-2661.
4. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Intracerebral hemorrhage after intravenous rt-PA therapy for ischemic stroke. *Stroke.* 1997;28:2109-2118.
5. Kase CS, Fulan AJ, Wechsler LR. Cerebral haemorrhage after intra-arterial thrombolysis for ischemic stroke: the PROACT II trial. *Neurology.* 2001;57:1603-1610.
6. Larrue V, von Kummer RR, Muller A. Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator : a secondary analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II). *Stroke.* 2001;32:438-441.
7. Larrue V, von Kummer R, del Zoppo G. Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. Potential contributing factors in the European Cooperative Acute Stroke Study. *Stroke.* 1997;28:957-960.
8. Libman R, Kwiatkowski T. Asymptomatic hemorrhage after thrombolysis may not be benign: prognosis by hemorrhage type of the Canadian alteplase for stroke effectiveness study registry. *Stroke.* 2007;38:e88.
9. del Zoppo GJ, von Kummer R, Hamman GF. Ischaemic damage of brain microvessels; inherent risks for thrombolytic treatment in stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;65:1-9.
10. Wang X, Lo EH. Triggers and mediators of haemorrhagic transformation in cerebral ischaemia. *Mol Neurobiol.* 2003;28:229-244.
11. Burggraf D, Trinkl A, Burk J. vascular Integrin immunoreactivity is selectively lost on capillaries during rat focal cerebral ischemia and reperfusion. *Brain Res.* 2008;1189:189-197.
12. Wagner S, Tagaya M, Koziol JA. Rapid disruption of an astrocyte interaction with the extracellular matrix mediated by integrin alpha 6 beta 4 during focal cerebral ischemia/reperfusion. *Stroke.* 1997;28:858-865.
13. Jorgensen L, Torvik A. ischaemic cerebrovascular disease in an autopsy series, 2: prevalence, location, pathogenesis, and clinical course of cerebral infarcts. *J Neurol Sci.* 1969;9:285-320.
14. Trouillas P, Derex L, Philippeau F. Early fibrinogen degradation coagulopathy is predictive of parenchymal hematomas in cerebral rt-PA thrombolysis: a study of 157 cases. *Stroke.* 2004;35:1323-1328.

15. Castellanos M, Leira R, Serena J. Plasma metalloproteinase-9 concentration predicts haemorrhagic transformation in acute ischaemic stroke. *Stroke*. 2003;34:40-46.
16. Khatri R, McKinney AM, Swenson B. Blood-brain barrier, reperfusion injury, and hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Neurology*. 2012;79:S52-57.
17. Wang BG, Yang N, Lin M. Analysis of Risk Factors of Hemorrhagic Transformation After Acute Ischemic Stroke: Cerebral Microbleeds Do Not Correlate with Hemorrhagic Transformation. *Cell Biochem Biophys*. 2014;70:135-142.
18. Kerenyi L, Kardos L, Szász J. Factors influencing hemorrhagic transformation in ischemic stroke: a clinicopathological comparison. *Eur J Neurol*. 2006;13:1251-1255.
19. Zhang J, Yi Yang, Huijie Sun, Yingqi Xing. Hemorrhagic transformation after cerebral infarction : current concepts and challenges. *Annals of Translational Medicine*. 2014;2(8):pp.1-7.
20. Campbell BC, Christensen S. Worse Stroke Outcome in Atrial Fibrillation is Explained by More Severe Hypoperfusion, Infarct Growth, and Hemorrhagic Transformation. *Int J Stroke*. 2013.
21. Kidwell CS, Saver JL, Carneado J. Predictors of hemorrhagic transformation in patients receiving intraarterial thrombolysis. *Stroke* 2002;33:717-724.
22. Paciaroni M, Agnelli G, Corea F. Early hemorrhagic transformation of brain infarction: rate, predictive factors, and influence on clinical outcome: results of a prospective multi center study. *Stroke*. 2008;39:2249-56.
23. Tanne D, Kasner SE, Demchuk AM. Markers of increased risk of intracerebral hemorrhage after intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke in clinical practice: the Multicentre rt-PA Stroke Survey . *Circulation*. 2002;105:1679-1685.
24. Engelter ST, Soenne L, Ringleb P. IV thrombolysis and statins. *Neurology* .2011;77:888-895.
25. Prodan CI, Stoner JA, Cowan LD. Lower coated platelet levels are associated with early hemorrhagic transformation in patients with non-lacunar brain infarction. *J Thromb Haemost*. 2010;8:1185-1190.
26. Bang OY, Saver JL, Kim SJ. Collateral flow averts hemorrhagic transformation after endovascular therapy for acute ischemic stroke. *Stroke*. 2011;42:2235-2239.
27. Pfeilschifter W, Spitzer D, Czech-Zechmeister B. Increased risk of hemorrhagic transformation in ischemic stroke occurring during warfarin anticoagulation: an experimental study in mice. *Stroke*. 2011;42:1116-1121.
28. Xing Y, Guo ZN, Yan S. Increased globulin and its association with hemorrhagic transformation in patients receiving intra-arterial thrombolysis therapy. *Neurosci Bull*. 2014;30:469-476.
29. Jaillard A, Cornu C, Durieux A. Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. The MAST-E study. *Stroke*. 1999;30:1326-1332.
30. Hacke W, Kaste M, Fieschi C. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA*. 1995;274:1017-1025.
31. Cho BH, Kim JT, Chang J. Prediction of hemorrhagic transformation in acute ischaemic stroke by micro- and macroalbuminuria after intravenous thrombolysis. *Eur J Neurol*. 2013;20:1145-1152.
32. Inzitari D, Giusti B, Nencini P. MMP9 variation after thrombolysis is associated with hemorrhagic transformation of lesion and death. *Stroke*. 2013;44:2901-2903.
33. Chapman SN, Mehndiratta P, Johansen MC, McMurry TL, Johnston KC, Southerland AM. Current perspectives on the use of intravenous recombinant tissue plasminogen activator (tPA) for treatment of acute ischemic stroke. *Vasc Health Risk Manag*. 2014;24(10):75-87.
34. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo GJ. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2014 [cited 2015 Jan 31]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com.ezproxy.ugm.ac.id/doi/10.1002/14651858.CD000213.pub3/abstract>
35. Fugate JE, Rabinstein AA. Update on Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *Mayo Clin Proc*. 2014;1(89)(7):960-972.