

Catheter-Directed Thrombolysis in Patient with Acute Limb Ischemia Grade IIB

Yanna Indrayana¹, Djanggan Sargowo², Saifur Rohman²

¹Resident of Cardiology and Vascular Faculty of Medicine, Brawijaya University Malang

²Department of Cardiology and Vascular dr.Saiful Anwar General Hospital/Faculty of Medicine, Brawijaya University Malang

Acute limb ischemia was defined as sudden decrease in limb perfusion of less than 14 days duration, resulting in variable ischaemic clinical manifestation and potential risk of limb loss. We reported a case female 64 years old with sudden onset of right leg pain in last 3 days with history of hypertension, Diabetes Mellitus and heart failure. From physical examination of lower extremity was found pulselessness, pallor, paresthesi, poikilothermia, paralysis, and pain at the level of A. Poplitea dextra. Diagnosis was confirmed with Duplex Ultrasonography. From arteriography we found thrombus with subtotal occlusion at proximal a. Femoralis dextra and diffuse stenosis at the distal. Operation was not carried out as the request of the patient and it was decided to performed Catheter-directed Thrombolysis. In evaluation there was flow improvement at a. Femoralis dextra but it did not reach peripheral perfusion due to reperfusion injury.

(J Kardiologi Indones. 2015;36:88-93)

Keywords: Acute limb ischemia, catheter-directed thrombolysis

Trombolisis dengan Panduan Kateter pada Pasien dengan Iskemia Tungkai Akut Derajat IIB

Yanna Indrayana¹, Djanggan Sargowo²

Iskemia tungkai akut didefinisikan sebagai hilangnya perfusi secara mendadak dari ekstremitas dengan durasi kurang dari 14 hari yang menyebabkan berbagai manifestasi klinis iskemia dan berpotensi menyebabkan kematian ekstremitas. Kami laporkan sebuah kasus wanita 64 tahun dengan keluhan nyeri mendadak pada tungkai kanan sejak 3 hari dengan riwayat hipertensi, Diabetes Mellitus dan gagal jantung. Dari pemeriksaan fisik ekstremitas bawah didapatkan hilangnya pulsasi, pucat, parestesia, rasa dingin, paralisis, dan nyeri setinggi A. Poplitea kanan. Diagnosis ditegakkan dengan pemeriksaan Duplex Ultrasonografi. Dari arteriografi didapatkan trombus dengan subtotal oklusi di proksimal A. Femoralis kanan dengan stenosis luas di distalnya. Operasi tidak dilakukan atas permintaan pasien sehingga dikerjakan Trombolisis dengan Panduan Kateter. Evaluasi pasca tindakan didapatkan aliran darah pada a. Femoralis kanan baik namun perfusi tidak sampai ke perifer akibat adanya injuri reperfusi.

(J Kardiologi Indones. 2015;36:88-93)

Kata kunci: Iskemia tungkai akut, trombolisis dengan panduan kateter

Pendahuluan

Acute Limb Ischemia (ALI) merupakan kegawatan di bidang vaskular karena mengancam kelangsungan hidup ekstremitas (*limb-threatening*) dan kematian (*life-threatening*). Insiden ALI ini sekitar 1.5 kasus per 10.000 orang per tahun. Sampai saat ini kasus

ALI masih merupakan salah satu kondisi kegawatan vaskuler yang paling menantang karena resiko amputasi dan kematiannya masih cukup tinggi bila tidak mendapat terapi yang tepat. Kesalahan pada diagnosis dan keterlambatan terapi ALI tidak dapat ditoleransi dan berakibat hilangnya kelangsungan hidup ekstremitas bahkan sampai kematian.¹ Terdapat beberapa pilihan manajemen pada ALI, namun akhir-akhir ini manajemen ALI semakin bergeser pada terapi endovaskuler (*Catheter-Directed Thrombolysis*/CDT dan atau trombektomi mekanik perkutan) bila tidak ada kontraindikasi.²

Alamat Korespondensi

dr. Yanna Indrayana

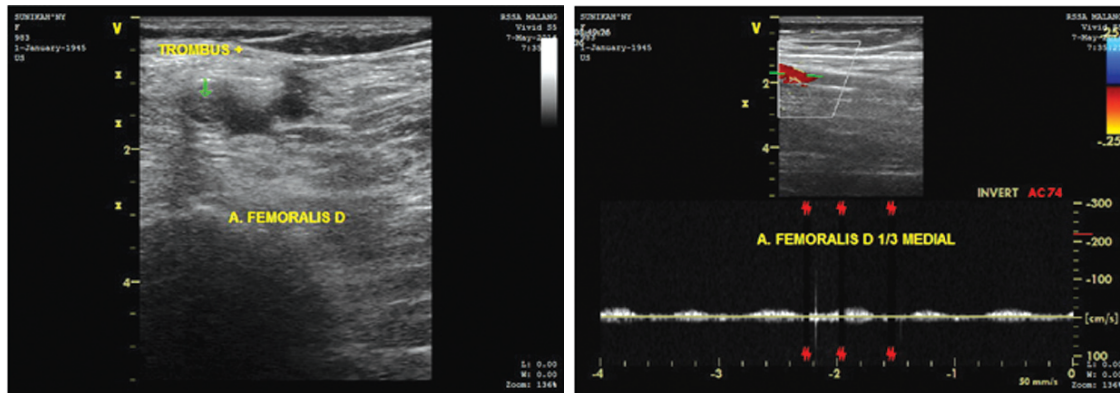
¹Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Jantung dan Pembuluh Darah Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang

²Departemen Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah RS Umum Dr. Saiful Anwar/Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang.
Tel. 0811313617, E-mail: djanggan@yahoo.com

Kasus

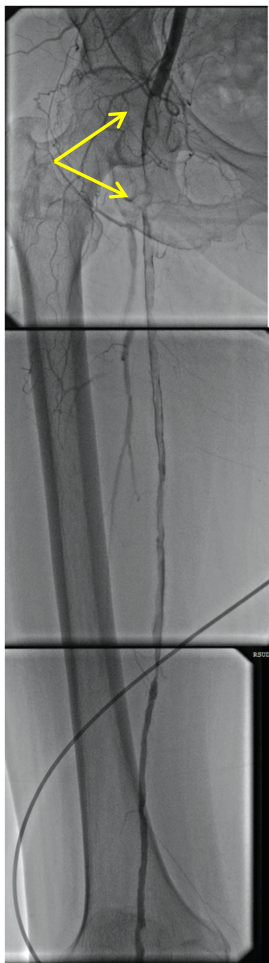
Seorang wanita, 64 tahun dengan keluhan nyeri mendadak pada tungkai kanan sejak 3 hari sebelum masuk RS disertai dengan rasa tebal dan penurunan gerak motoris. Pasien mempunyai riwayat hipertensi,

diabetes melitus dan gagal jantung selama 17 tahun terakhir. Pemeriksaan fisik tungkai kanan didapatkan hilangnya pulsasi, nyeri, rasa dingin, pucat, parestesia dan paralisis setinggi a. Femoralis kanan. Hasil pemeriksaan dupleks ultrasonografi mendukung suatu Acute on Chronic Limb Ischemia.



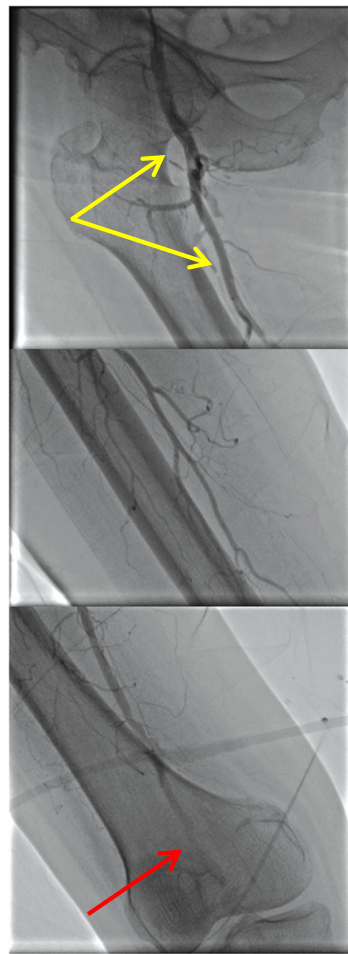
Gambar 1. Hasil Duplex Ultrasonografi tungkai kanan

Keterangan: menunjukkan trombus intralumen pada A. Femoralis D dengan *signal flow* yang *blunted*



Gambar 2. Hasil arteriografi

Keterangan: tanda panah menunjukkan trombus intralumen A. Femoralis D



Gambar 3. Evaluasi arteriografi pasca CDT

Keterangan: tanda panah kuning menunjukkan resolusi komplis trombus pada a. Femoralis kanan. Panah merah menunjukkan oklusi total setinggi a. Poplitea kanan

Tabel 1. Stadium Acute Limb Ischemia⁵

Stadium	Deskripsi dan prognosis	Temuan klinis		Sinyal Doppler	
		Hilangnya sensoris	Kelemahan otot	Arterial	Vena
I	Ekstremitas viabel, tidak segera mengancam kelangsungan hidup ekstremitas	Tidak ada	Tidak ada	Audible	Audible
II	Kelangsungan hidup ekstremitas terancam				
Ila	Sedikit terancam, dapat diselamatkan bila dengan segera diterapi	Minimal (jari) atau tidak ada	Tidak ada / Minimal	Sering inaudible	Audible
Ilb	Segera terancam, dapat diselamatkan bila segera dilakukan revaskularisasi	Lebih dari jari, nyeri saat istirahat	Ringan atau sedang	Biasanya inaudible	Audible
III	Ekstremitas mengalami kerusakan secara ireversibel, terjadi kematian mayor jaringan atau kerusakan saraf yang permanen	Berat, anestesi	Berat, paralisis (rigor)	Inaudible	Inaudible

Dari pemeriksaan arteriografi didapatkan trombus setinggi a. Femoralis kanan dengan subtotal oklusi dan stenosis difus di distalnya.

Oleh karena pasien menolak tindakan operasi maka diputuskan untuk dilakukan intervensi endovaskuler dengan *Catheter-directed Thrombolysis* (CDT). CDT dilakukan dengan menempatkan kateter pigtail 6F pada a. Femoralis D di proksimal dari trombus melalui akses a. Femoralis S secara retrograde. Diberikan streptokinase dengan dosis bolus 20.000 iu selama 20 menit dilanjutkan dengan maintenance infus 5000 iu/jam bersamaan dengan pemberian infus heparin. Kemudian dilakukan monitor dari klinis, kadar fibrinogen dan faal hemostasis.

Dari evaluasi secara klinis, pada awalnya terjadi perbaikan gejala iskemik akut akan tetapi kemudian selanjutnya terdapat beberapa penyulit berupa terjadinya reperfusi injuri, tanda-tanda infeksi, *Contrast-induced Nephropathy* (CIN) serta penurunan performa jantung. Evaluasi arteriografi paska tindakan didapatkan resolusi trombus dan perbaikan aliran darah setinggi a. Femoralis D namun didapatkan oklusi total dengan kolateral inadekuat setinggi a. Tibialis D akibat peningkatan tekanan kompartemen.

Diskusi

Insiden *Acute Limb Ischemia* (ALI) sekitar 1.5 kasus per 10.000 orang per tahun dengan mortalitas 18%.³ ALI terjadi ketika terdapat penurunan perfusi yang

cepat atau mendadak dari tungkai yang mengancam viabilitas jaringan. ALI ini bisa merupakan manifestasi pertama dari penyakit arteri pada pasien yang sebelumnya asimtomatik atau dapat terjadi sebagai kejadian akut yang menyebabkan perburukan gejala pada pasien yang mempunyai penyakit arteri perifer ekstremitas bawah atau klaudikasio intermiten sebelumnya.⁴

ALI seringkali dihubungkan dengan proses trombosis akibat ruptur plak aterosklerosis, trombosis pada graft bypass ekstremitas bawah atau emboli yang berasal dari jantung atau aneurisma arterial proksimal. Beratnya ALI bergantung pada lokasi, luasnya obstruksi arterial dan adekuat atau tidaknya kolateral yang memberikan perfusi pada teritori yang mengalami iskemi. Selain itu juga dipengaruhi oleh status perfusi sistemik seperti curah jantung dan resistensi perifer.⁴

Diagnosa ALI pada kasus ini ditegakkan dari anamnesa, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang. Dari anamnesa didapatkan keluhan sakit pada tungkai disertai penurunan sensoris dan gerak motoris yang terjadi mendadak kurang dari 14 hari. Pada pasien juga diketahui mempunyai riwayat hipertensi dan DM lama yang tidak terkontrol yang menjadi faktor resiko terjadinya proses aterosklerosis. Dari pemeriksaan fisik vaskuler perifer didapatkan gambaran klinis khas dari ALI yaitu suatu mnemonic yang disebut 6P's yaitu *pain, pulselessness, parestesia, pallor, poikilothermia dan paralysis* setinggi bawah lutut kanan. Dengan anamnesa dan pemeriksaan fisik ini sudah bisa ditegakkan diagnosa ALI. Namun untuk menentukan derajat dan lokasi trombus maka dilakukan beberapa pemeriksaan

penunjang lain yaitu Duplex Ultrasound (DUS) dan arteriografi.

Acute Limb Ischemia membutuhkan terapi yang cepat untuk mencegah efek sistemik dan/atau kematian akibat abnormalitas metabolik yang disebabkan oleh adanya nekrosis jaringan. Tujuan utama manajemen pada ALI yaitu revaskularisasi cepat. Tujuan lain antara lain menentukan penyebab kejadian iskemik, mencegah rekurensi episode iskemik dan manajemen komplikasi dari ALI (seperti sindrom kompartemen, manajemen gagal ginjal akut atau hiperkalemia).^{6,7}

Pemberian antikoagulan dengan heparin intravena segera diberikan untuk mencegah berkembangnya pembentukan trombus dan perburukan iskemia dengan target mencapai APTT 50 sampai 70 detik. Pada studi STILE disebutkan bahwa pemberian heparin saat terapi trombolisis mengurangi angka kematian, amputasi, morbiditas mayor dan rekurensi iskemia.⁸ Pemberian heparin bersamaan dengan trombolisis terbukti tidak meningkatkan resiko perdarahan dan dapat mencegah terjadinya trombosis kateter.³

Untuk terapi definitif ALI derajat IIB menurut rekomendasi TASC II adalah dengan operasi. Namun untuk memutuskan teknik terapi antara operasi dan revaskularisasi perkutan dibutuhkan pertimbangan mengenai waktu antara keputusan terapi dengan pelaksanaannya. Reperfusi secara operasi bisa membutuhkan waktu yang lama oleh karena terdapat beberapa faktor eksternal yang mempengaruhi seperti ketersediaan kamar operasi, persiapan anestesi, dan detail persiapan operasi itu sendiri.⁹ Oleh karena penolakan pasien untuk tindakan operasi dan untuk tujuan mempersingkat waktu iskemik maka pada pasien ini diputuskan untuk dilakukan trombolisis intra-arterial dengan teknik CDT.

Trombolisis intra-arterial saat ini digunakan sebagai terapi inisial pada kasus oklusi arteri perifer. Perfusi arteri akan membaik sehingga dapat diidentifikasi *culprit lesion* yang selanjutnya dapat dilakukan terapi yang lebih definitif. Studi Rochester¹⁰, TOPAS¹¹ dan STILE⁸ menyebutkan bahwa angka penyelamatan tungkai (*limb salvage*) dan *survival* hampir sama antara kelompok trombolisis dan operasi. Angka amputasi lebih baik dengan terapi trombolisis dan bila masih diperlukan operasi maka tindakannya tidak terlalu ekstensif dan persiapan pasien lebih baik.¹² Walaupun komplikasi lebih banyak dijumpai dengan terapi trombolisis.⁵

Terdapat beberapa agen trombolisis yang digunakan untuk kasus oklusi arteri tungkai antara lain

streptokinase (SK) yang dihasilkan dari kultur *β-hemolytic Streptococci*, urokinase (UK) yang diekstrak dari urin manusia atau kultur sel ginjal neonatus, dan *recombinant-tissue-type plasminogen activator* (rt-PA, alteplase).¹³ Saat ini agen trombolisis yang paling banyak digunakan yaitu golongan rt-PA oleh karena afinitasnya pada fibrin yang terikat pada plasminogen lebih baik sehingga dapat diperoleh hasil angiografi yang lebih baik dibandingkan agen lain.³ Namun oleh karena pertimbangan biaya dan tanggungan asuransi, pasien ini diberikan Streptokinase sebagai agen trombolisis.

Pemberian Streptokinase intra-arterial dengan *catheter based* pertama kali dikerjakan oleh Charles Dotter dkk tahun 1974, dan diperoleh hasil yang lebih superior dibandingkan pemberian secara intravena dalam hal angka *limb-salvage* dan resiko perdarahan.³ Walaupun efektivitas streptokinase untuk revaskularisasi lebih rendah dibandingkan dengan rt-PA namun pada pasien ini berdasarkan hasil evaluasi angiografi pasca CDT didapatkan kriteria sukses secara teknikal, yaitu terdapat pemulihan aliran darah antegrade dan resolusi komplrit atau hampir komplrit dari trombus. Sedangkan secara klinis, pada awalnya terjadi perbaikan gejala iskemik akut akan tetapi kemudian selanjutnya terdapat beberapa penyulit berupa terjadinya reperfusi injuri, infeksi, CIN serta penurunan performa jantung.

Untuk mencegah perdarahan, maka selama pemberian streptokinase dilakukan pengukuran level fibrinogen serial. Dimana bila hasil dibawah 100 hingga 150 mg/dL mengindikasikan disfibrinogenemia yang signifikan dan membutuhkan penurunan dosis atau penghentian trombolisis.³ Pada pasien ini walaupun dari evaluasi level fibrinogen serum tidak pernah turun di bawah angka 150.

Kondisi injuri reperfusi pada kasus ini diduga dari adanya keluhan nyeri, bengkak dan memberatnya gangguan sensoris dan motorik pada tungkai yang mengalami ALI pasca revaskularisasi. Pada pemeriksaan angiografi pasca DCT didapatkan aliran darah di a. Femoralis baik tidak didapatkan oklusi lagi namun aliran darah ke distal dimulai dari a. Popliteal tidak baik yang kemungkinan disebabkan oleh adanya peningkatan tekanan pada kompartemen tungkai akibat reperfusi injuri sehingga mengganggu aliran darah ke perifer.

Secara *evidence* injuri reperfusi terjadi lebih banyak pada pasien ALI derajat IIB dan III dan berhubungan dengan lamanya durasi iskemia. Semakin lama periode

iskemia, semakin tinggi angka sindrom reperfusi dan memperburuk *outcome* klinis pasien.⁵ Pada pasien ini dengan ALI derajat IIB dan onset saat datang sudah lebih 3 hari maka merupakan resiko tinggi untuk terjadinya injuri reperfusi. Selain itu, sesuai dengan studi TOPAS dimana terdapat beberapa prediktor dari *outcome* yang kurang baik pada pasien ini antara lain usia tua lebih dari 65 tahun, adanya komorbiditas berupa diabetes melitus yang tidak terkontrol, gagal jantung kongestif dan beratnya klinis ALI yaitu sejak awal presentasi klinis sudah didapatkan penurunan gerak motoris dan adanya nyeri tungkai saat istirahat.

Sehingga take home points yang bisa diambil dari laporan kasus ini adalah: (1) *Acute Limb Ischemia* merupakan kasus kegawatan vaskular yang membutuhkan diagnosa dan penanganan yang cepat dan tepat untuk menurunkan angka amputasi dan kematian, (2) *Catheter-Directed Thrombolysis* dapat digunakan sebagai terapi inisial pada kasus ALI grade IIB yang tidak dapat dilakukan tindakan operasi, (3) Pasca tindakan CDT terdapat resiko terjadinya berbagai komplikasi, sehingga monitoring, diagnosa dini dan penanganan yang tepat dapat memperbaiki *outcome* pasien.

Daftar Pustaka

1. Donna A. Acute Lower Limb Ischemia: the Challenges of Patient Care. Primary Intention. 2003; 11(No.1):38-44.
2. Zhang D, Lou W, Chen G, Yin X, Gu J. Endovascular Treatment Options of Acute Limb Ischemia. International Journal of Medical Physics, Clinical Engineering and Radiation Oncology. 2013; 2(01):39.
3. Creager M, Beckman JA, Loscalzo J. Vascular medicine: a companion to Braunwald's heart disease. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2013.
4. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 practice guidelines for the Management of Patients with Peripheral Arterial Disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic) Circulation. 2006; 113(11):e463-654.
5. Creager MA, Kaufman JA, Conte MS. Acute limb ischemia. New England Journal of Medicine. 2012; 366(23):2198-2206.
6. Mansour MA, Labropoulos N. Vascular diagnosis. 1 ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005.
7. Heuser RR, Henry M. Textbook of peripheral vascular interventions. 2nd ed. London: Taylor & Francis US; 2008.
8. Graor RA, Comerota AJ, Douville Y, Turpie AGG, Froehlich J, Hosking JD, et al. Result of A Prospective Randomized Trial Evaluating Surgery versus Thrombolysis for Ischemia of the Lower-Extremity -The STILE Trial. Annals of Surgery. 1994; 220(3):251-268.
9. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR, et al. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. 2007; 33(1):S1-S75.
10. Ouriel K, Veith FJ, Sasahara AA. A comparison of recombinant urokinase with vascular surgery as initial treatment for acute arterial occlusion of the legs. New England Journal of Medicine. 1998; 338(16):1105-1111.
11. Ouriel K, Veith FJ, Sasahara AA. Thrombolysis or peripheral arterial surgery: phase I results. Journal of vascular surgery. 1996; 23(1):64-75.
12. van den Berg JC. Thrombolysis for acute arterial occlusion. Journal of vascular surgery. 2010; 52(2):512-515.
13. Working Party on Thrombolysis in the Management of Limb I. Thrombolysis in the management of lower limb peripheral arterial occlusion : a consensus document. Journal of Vascular and Interventional Radiology. 2003; 14(9):S337-S349.