

PROFIL KLINIS DAN LUARAN STROKE ISKEMIK AKUT DENGAN TROMBEKTOMI MEKANIK BERDASARKAN LOKASI OKLUSI DI RSUPN DR. CIPTO MANGUNKUSUMO

CLINICAL AND OUTCOME PROFILE OF ACUTE ISCHEMIC STROKE WITH MECHANICAL THROMBECTOMY BASED ON OCCLUSION SITE AT CIPTO MANGUNKUSUMO NATIONAL REFERRAL HOSPITAL

Kevin,* Taufik Mesiano,** Mohammad Kurniawan,** Rakhmad Hidayat,** Affan P. Permana,***, Al Rasyid,** Salim Harris**

ABSTRACT

Introduction: Occlusion in anterior circulation gives variable clinical manifestations. Mechanical thrombectomy promises almost two times higher recanalization rate as opposed to thrombolysis.

Aim: To evaluate the clinical and outcome profile of acute ischemic stroke patients who underwent mechanical thrombectomy based on the occlusion site.

Methods: This was a retrospective cohort conducted at Cipto Mangunkusumo National Referral Hospital from May 2017 to January 2020. All acute ischemic stroke patients in anterior circulation who underwent mechanical thrombectomy with or without bridging intravenous thrombolysis were analyzed. Occlusion site and recanalization rate were scored based on arteriogram.

Results: Sixteen patients had occlusion in ICA–M1 segment, while ten others were in the M2 segment. NIHSS value was two points higher in ICA–M1 occlusion ($p > 0.05$), which further analysis found that the proportion of aphasia manifestation was higher in the ICA–M1 segment (50.0% vs 20.0%; $p = 0.218$). Demographical and clinical characteristics were similar between the two groups. Thrombolysis did not modify the occlusion site on thrombectomy ($p > 0.05$). Despite statistical insignificance, ICA–M1 occlusion showed an earlier time trend from admission to recanalization. The M2 segment had a higher proportion of mTICI 2b/3 recanalization (50.0% vs 70.0%; $P = 0.428$) and mRS 0–2 on discharge (12.5% vs 50.0%; $p = 0.053$).

Discussion: Aphasia was more common in proximal occlusion, which drove family members to bring patients earlier to the hospital. The functional outcome on discharge was lower in proximal occlusion due to more extensive and permanent brain tissue loss. Future coordination is warranted to improve the therapeutic time from admission to recanalization.

Keywords: functional outcome, ischemic stroke, mechanical thrombectomy, occlusion site

ABSTRAK

Pendahuluan: Lokasi oklusi di sirkulasi anterior memberikan variasi klinis berbeda-beda. Trombektomi mekanik menjanjikan rekanalisasi hampir dua kali lebih tinggi daripada trombolisis.

Tujuan: Melihat profil klinis dan luaran pasien stroke iskemik akut dengan terapi trombektomi mekanik berdasarkan lokasi oklusi.

Metode: Penelitian kohort retrospektif dilakukan di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo dari Mei 2017 hingga Januari 2020. Seluruh pasien stroke iskemik akut di sirkulasi anterior yang menjalani terapi trombektomi mekanik dengan atau tanpa trombolisis intravena dianalisis dari awal hingga pulang perawatan. Lokasi oklusi dan rekanalisasi dinilai berdasarkan arteriogram.

Hasil: Enam belas pasien mengalami oklusi di segmen ICA–M1 dan 10 pasien di segmen M2. Skor NIHSS pada oklusi ICA–M1 lebih tinggi 2 poin ($p > 0,05$) yang ditelusur lebih lanjut proporsi gejala afasia lebih tinggi pada oklusi ICA–M1 (50,0% vs 20,0%; $p = 0,218$). Karakteristik demografis dan klinis lain tidak berbeda bermakna. Trombolisis tidak memengaruhi lokasi oklusi pada saat dilakukan trombektomi ($p > 0,05$). Walaupun tidak signifikan, oklusi ICA–M1 menunjukkan tren waktu datang hingga rekanalisasi lebih cepat. Oklusi M2 memiliki proporsi lebih tinggi baik untuk rekanalisasi mTICI 2b/3 (50,0% vs 70,0%; $p = 0,428$) dan mRS 0–2 saat pulang (12,5% vs 50,0%; $p = 0,053$).

Diskusi: Gejala afasia pada sumbatan proksimal lebih sering, sehingga mendorong keluarga untuk membawa ke rumah sakit lebih cepat. Luarun fungsional saat pulang lebih rendah pada oklusi proksimal karena kerusakan struktur otak permanen telah terjadi dan lebih luas. Koordinasi lanjut diperlukan untuk mempercepat waktu datang hingga rekanalisasi.

Kata Kunci: lokasi oklusi, luaran fungsional, stroke iskemik, trombektomi mekanik

*Departemen Neurologi, RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia; **Divisi Neurovaskular dan Neurosonologi, Departemen Neurologi, RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia; ***Divisi Vaskular, Departemen Bedah Saraf, RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia. **Korespondensi:** kevinmulya.md@gmail.com

PENDAHULUAN

Kasus stroke di seluruh dunia pada umumnya dan Indonesia pada khususnya terus bertambah. Prevalensi stroke di Indonesia meningkat 3,9% dalam lima tahun menjadi 10,9% pada tahun 2018.¹ Indonesia menghabiskan biaya hingga 2,56 triliun rupiah untuk perawatan stroke² dan kehilangan 3.382,2 *disability-adjusted life-years* (DALYs) per 100.000 penduduk akibat stroke.³

Lokasi oklusi di sirkulasi anterior menentukan manifestasi klinis yang ditemukan. Semakin proksimal, semakin besar volume iskemik otak yang terkena, sehingga keparahan klinis lebih besar. Sumbatan di hemisfer kiri diketahui memiliki skor NIHSS lebih tinggi saat datang.⁴ Baik lokasi oklusi, aliran kolateral dan ada tidaknya stenosis bersama-sama menentukan derajat perbaikan fungsional pasca-perawatan.⁵⁻⁸

Terapi trombektomi mekanik (TM) adalah salah satu upaya rekanalisasi selain trombolisis intravena (TIV). Rha dkk.⁹ mendapatkan tingkat rekanalisasi dengan TM lebih tinggi dibandingkan TIV, yaitu 83,6% dan 46,2%. Akan tetapi, sepertiga pasien dengan rekanalisasi sempurna tidak mengalami perbaikan fungsional.¹⁰ Faktor lain yang diketahui berperan menentukan pemulihan fungsional pasca-TM adalah skor NIHSS awal, waktu awitan hingga rekanalisasi, pembuluh kolateral, serta segmen pembuluh darah yang terkena.^{11,12}

Data penelitian mengenai trombektomi mekanik di Indonesia belum pernah dilaporkan. Studi ini bertujuan untuk meninjau profil klinis dan luaran pasien stroke iskemik akut yang menjalani terapi rekanalisasi dengan trombektomi mekanik berdasarkan lokasi oklusi.

METODE

Penelitian menggunakan desain kohort retrospektif. Data sekunder diambil dari studi rekam medis pasien di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo dalam rentang waktu Mei 2017 hingga Januari 2020. Informasi klinis, data radiologis dan laboratorium, waktu kedatangan, waktu tindakan, komplikasi medik dan luaran klinis ditelusur berdasarkan kombinasi catatan pada rekam medik tertulis, *electrical health*

record (EHR), serta data registri laporan pasien. Apabila ditemukan data yang kurang lengkap, peneliti menghubungi keluarga pasien. Penelitian telah mendapatkan persetujuan dari Komite Medik FKUI-RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo nomor 20-09-1013. Seluruh data dan informasi pasien disimpan secara rahasia.

Sistem *code stroke* diaktifkan untuk seluruh pasien terduga stroke yang tiba di rumah sakit. Tim *code stroke* tersusun atas dokter penanggung jawab pasien (DPJP) di Departemen Neurologi, Bedah Saraf, dan Radiologi; residen; perawat; dan farmasi. Anamnesis dan pemeriksaan fisik terarah, perhitungan *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS), evaluasi faktor risiko (hipertensi, diabetes melitus, dislipidemia, dan kelainan jantung baik gagal jantung, infark miokard, dan aritmia), tes gula darah sewaktu stik dan laboratorium dasar lain, elektrokardiogram, serta CT *scan* kepala tanpa kontras 64 *slice* dikerjakan pada seluruh pasien terduga stroke.

Kriteria inklusi penelitian meliputi usia minimal 18 tahun, awitan gejala neurologis fokal dalam rentang waktu 6 jam sebelum tiba di rumah sakit, tidak ditemukan tanda hiperdens pada CT *scan* kepala tanpa kontras awal, menjalani tindakan trombektomi dengan atau tanpa trombolisis intravena, dan lokasi sumbatan di sirkulasi anterior. Kriteria eksklusi mencakup lokasi oklusi di sirkulasi posterior, data tidak lengkap, dan tidak ditemukan oklusi pada angiogram.

Dokter menjelaskan alasan dan rencana tindakan. Pasangan hidup atau anggota keluarga menandatangani *informed consent* setelah memahami penjelasan dari dokter. Pada pasien yang mendapatkan alteplase, obat diberikan dengan dosis 0,6 mg/kgBB dengan 10% dosis diberikan bolus dan sisanya diberikan perlahan hingga habis dalam satu jam. Tim yang melakukan trombektomi mekanik tersusun atas dua orang spesialis neurologi (R.H. dan M.K.) dan satu orang spesialis bedah saraf (A.P.). Trombektomi mekanik dilakukan dengan menggunakan *stent retriever* Solitaire™ FR Revascularization Device. Lokasi oklusi dinilai pada arteriogram, yaitu segmen arteri karotis interna (ICA), segmen M1 dan M2

Tabel 1. Profil Demografis, Klinis, dan Terapi Pasien Trombektomi Mekanik berdasarkan Lokasi Oklusi (n=29)

Karakteristik	ICA-M1 (n=16) n (%)	M2 (n=10) n (%)	p
Karakteristik Demografis			
Usia (tahun), Median (min-maks)	54,5 (37,0–79,0)	56,5 (38–85)	0,737 ^a
Laki-laki	8 (50,0)	8 (80,0)	0,218 ^b
Hipertensi	10 (62,5)	4 (40,0)	0,422 ^b
Diabetes	4 (25,0)	3 (30,0)	1,000 ^b
Dislipidemia	4 (25,0)	1 (10,0)	0,617 ^b
Kelainan jantung	8 (50,0)	7 (70,0)	0,428 ^b
Karakteristik Klinis			
NIHSS	14 (3–24)	12 (9–17)	0,121 ^a
Glukosa darah sewaktu (mg/dL), Median (min-maks)	137 (98–387)	128 (86–370)	0,484 ^a
ASPECTS, Median (min-maks)	7,5 (5,0–10,0)	7,0 (5,0–10,0)	1,000 ^a
Trombolisis [†]	9 (56,3)	5 (50,0)	1,000 ^b
Karakteristik Terapi			
Onset (menit), Median (min-maks)	90 (30–480)	120 (30–330)	0,897 ^a
Onset to CT scan (menit), Median (min-maks)	101 (56–495)	168 (40–399)	0,567 ^a
Onset to puncture (menit), Median (min-maks)	348 (177–780)	363 (240–697)	0,776 ^a
Onset to recanalization (menit), Median (min-maks)	407 (214–890)	445 (290–790)	0,776 ^a
Oklusi sisi kiri	11 (68,8)	6 (60,0)	0,692 ^b
mTICI 2b/3	8 (50,0)	7 (70,0)	0,428 ^b
mRS 0–2	2 (12,5)	5 (50,0)	0,053 ^b

^a Uji Mann–Whitney; ^b Uji Fisher; ASPECTS: *Alberta Stroke Program Early CT Score*; mRS: *modified Rankin Scale*; mTICI: *modified TICI*; NIHSS: *National Institutes of Health Stroke Scale*

arteri serebri media. Rekanalisasi mengacu pada skor *modified* TICI, yaitu 0, 1/2a, dan 2b/3. Terapi medikamentosa dan suportif lain diberikan pada seluruh pasien pasca-tindakan. Luaran fungsional saat pulang mengacu pada *modified Rankin Scale* (mRS) dengan skala 0 hingga 6. Penilaian dilakukan oleh dokter spesialis neurologi.

Analisis data seluruhnya menggunakan program SPSS versi 20 (IBM, USA). Uji normalitas data menggunakan uji Shapiro Wilk. Perbedaan rerata antara dua kelompok dinilai dari uji T tidak berpasangan jika data terdistribusi normal dan uji alternatif Mann–Whitney jika data terdistribusi tidak normal. Perbedaan proporsi antara dua kelompok diuji dengan *Chi-square* apabila memenuhi syarat dengan uji alternatif Fisher. Batas kemaknaan ditentukan pada $p < 0,05$. Penelitian telah mendapatkan persetujuan dari Komite Medik FKUI–RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo nomor 20–09–1013.

HASIL

Terdapat 29 pasien yang menjalani TM dengan 26 memiliki lokasi di sirkulasi anterior dan 3 orang di sirkulasi posterior. Tiga orang pasien dieksklusi karena tidak ditemukan oklusi pada angiografi dan tidak ada data rekam medis yang tidak lengkap. Di antara pasien yang dimasukkan ke dalam analisis, 16 orang berjenis kelamin laki-laki dan 10 orang perempuan. Pasien yang mengalami oklusi di segmen ICA–M1 dan M2 masing-masing adalah 16 dan 10 orang. Tujuh belas pasien (65,4%) mengalami oklusi di sisi kiri, sedangkan sisanya di sisi kanan. Karakteristik demografis pasien tidak berbeda bermakna antara kedua kelompok ($p > 0,05$). (Tabel 1)

Oklusi ICA–M1 memiliki skor NIHSS lebih tinggi 2 poin ($p > 0,05$). Evaluasi lanjutan pada komponen NIHSS mendapatkan proporsi pasien yang mengalami afasia lebih tinggi pada oklusi ICA–M1 (50,0% vs 20,0%; $p = 0,218$). Seluruh pasien

afasia mengalami oklusi di sisi kiri, sedangkan hanya tujuh pasien yang tidak mengalami afasia (43,8%) memiliki trombus di sisi kiri ($p=0,004$).

Pemberian TIV tidak memengaruhi lokasi oklusi pada saat dilakukan trombektomi ($p>0,05$). Median waktu datang ke rumah sakit hingga rekanalisasi secara konsisten lebih cepat pada oklusi ICA-M1 walaupun tidak bermakna secara statistik. Oklusi segmen M2 memiliki proporsi lebih tinggi baik untuk rekanalisasi mTICI 2b/3 (50,0% vs 70,0%; $p=0,428$) dan mRS 0–2 saat pulang (12,5% vs 50%; $p=0,053$).

PEMBAHASAN

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia mengampanyekan slogan “SeGeRa Ke RS” untuk gejala stroke, yaitu senyum tidak simetris, gerak separuh badan melemah, bicara pelo atau tidak dapat bicara, kebas separuh badan, rabun atau pandangan kabur, dan sakit kepala tiba-tiba. Penelitian kami mendapatkan oklusi proksimal memiliki proporsi gejala afasia lebih tinggi dan tren waktu datang lebih cepat. Kerusakan struktur kortikal dan subkortikal di lobus fronto-temporo-parietal menghasilkan kombinasi klinis afasia yang beragam.¹³ Kami berhipotesis bahwa gejala gangguan berbahasa mudah dikenali lebih dini, sehingga mendorong pasien dan keluarga untuk mencari pertolongan ke RS secepatnya. Hasil kami berkesesuaian dengan penelitian Engelter, dkk. dan Soto-Cámara, dkk. bahwa pasien stroke iskemik dengan afasia datang lebih cepat dan memiliki peluang besar untuk dilakukan terapi rekanalisasi.^{14,15} Pasien dan keluarga dengan pendidikan minimal SMA dan pengalaman anggota keluarga memiliki kewaspadaan lebih besar bahwa gangguan berbahasa adalah tanda bahaya stroke.^{15,16}

Oklusi pembuluh darah besar di proksimal memiliki inti infark yang lebih besar dan kesempatan membentuk aliran kolateral lebih sempit.¹⁷ Luaran fungsional oklusi proksimal pasca-MT pada penelitian ini berbeda dengan laporan di studi besar. Secara keseluruhan, mRS 0–2 saat pulang hanya dijumpai pada 7 pasien (26,9%). Angka ini lebih kecil dari studi *German*

Stroke Registry–Endovascular Treatment (GSR–ET) dan *Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands (MR CLEAN)* yang mencapai 38%.^{18,19} Lemmens, dkk. mendapatkan median *onset to puncture* berkisar antara 248–348 menit dengan rentang yang sempit.²⁰ Nilai maksimum *onset to puncture* pada penelitian kami lebih tinggi, yaitu hingga 780 menit. Terdapat sejumlah faktor yang memengaruhi pemanjangan waktu baik dari rumah hingga penatalaksanaan di rumah sakit.

Pertama, pengetahuan pasien dan keluarga mengenai tanda dan gejala stroke, jarak tempuh dan waktu transpor turut berkontribusi dalam keterlambatan waktu datang ke rumah sakit. Pilihan dan jumlah rumah sakit dengan layanan stroke terpadu di Jakarta masih terbatas. Sering kali keluarga membawa ke klinik dan rumah sakit terdekat terlebih dahulu. Waktu tempuh dari berbagai daerah di Jakarta ke sedikit rumah sakit level A diperberat dengan kemacetan lalu lintas, pilihan metode transportasi, ketersediaan ambulans, dan sistem rujukan bertingkat dengan SPGDT. Perbaikan sistem pra-rumah sakit berperan untuk menyiapkan tim di rumah sakit rujukan dan meminimalisasi waktu yang terbuang.²¹

Kedua, waktu tunggu antrian di ruang kateterisasi cukup panjang hingga lebih dari 120 menit.²² Ruang kateterisasi khusus neurointervensi masih belum tersedia, sehingga tindakan MT tidak dapat dilakukan segera. Kombinasi keterlambatan waktu menurunkan peluang penyelamatan penumbra dan perbaikan fungsional pasca-rekanalisasi.²³

Penundaan waktu inisiasi terapi trombektomi mekanik menurunkan peluang keberhasilan rekanalisasi mTICI 2b/3, yaitu 22% setiap jam.²⁵ Proporsi fibrin dan jaring neutrofil di dalam trombus semakin bertambah, sehingga trombus menjadi lebih melekat dengan dinding pembuluh darah.²⁶ Pada sisi lain, rekanalisasi turut menghasilkan jejas reperfusi.^{19,24} Ini menjadi lingkaran setan yang saling berkaitan satu sama lain.

Kualitas aliran kolateral menuju penumbra menentukan seberapa cepat dan besar kerusakan yang terjadi seiring pertambahan waktu. Penumbra

yang miskin aliran kolateral memiliki peluang lebih besar mengalami jejas reperfusi dan transformasi perdarahan pasca-MT.^{6,27,28} Ini dapat menjelaskan mengapa rekanalisasi sempurna masih memiliki peluang 33% bahwa pasien tidak mengalami perbaikan fungsional.¹⁰ Oleh karena itu, seleksi pasien ketat dengan *diffusion-perfusion mismatch* menjadi penting.

Keterbatasan utama penelitian ini adalah jumlah sampel yang masih kecil dan terbatas pada satu pusat rujukan di Indonesia. Generalisasi data belum dapat dilakukan karena masih membutuhkan input variasi karakteristik pasien. Pada pihak lain, RS Cipto Mangunkusumo telah memiliki sistem komando satu pintu bernama “*code stroke*”.²² Tim multidisiplin saling bekerja sama ketika mendapatkan pasien tersangka stroke. Alur kerja terintegrasi ini dapat dengan mudah diadaptasi di rumah sakit lain. Penelitian ini membuka peluang penelitian trombektomi mekanik di masa mendatang dengan sampel lebih besar.

PERNYATAAN PENULIS (DISCLOSURES)

Peneliti menyatakan seluruh proses penelitian menggunakan dana pribadi dan bebas dari konflik kepentingan pihak luar. Artikel telah dipresentasikan pada acara Pertemuan Ilmiah Nasional (PIN) Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia (PERDOSSI) tahun 2020 secara virtual.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kementerian Kesehatan Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Hasil utama Riskesdas 2018 [Internet]. Kementerian Kesehatan RI; 2018 [cited 2020 Jul 20]. Available from: <https://www.kemkes.go.id/resources/download/info-terkini/hasil-riskesdas-2018.pdf>
2. P2PTM Kemenkes RI. Hari Stroke Sedunia 2019 : Otak Sehat, SDM Unggul [Internet]. 2019 [cited 2020 Oct 6]. Available from: <http://p2ptm.kemkes.go.id/artikel-sehat/hari-stroke-sedunia-2019-otak-sehat-sdm-unggul>
3. Venketasubramanian N, Yoon BW, Pandian J, Navarro JC. Stroke Epidemiology in South, East, and South-East Asia: A Review. *J Stroke*. 2017 Sep 30;19(3):286–94.
4. Fink JN, Frampton CM, Lyden P, Lees KR. Does Hemispheric Lateralization Influence Functional and Cardiovascular Outcomes After Stroke?: An Analysis of Placebo-Treated Patients From Prospective Acute Stroke Trials. *Stroke*. 2008 Dec;39(12):3335–40.
5. Chang Y-J, Liu C-K, Wu W-P, Wang S-C, Chen W-L, Lin C-M. The prediction of acute ischemic stroke patients' long-term functional outcomes treated with bridging therapy. *BMC Neurol*. 2020 Dec;20(1):22.
6. Bang OY, Saver JL, Kim SJ, Kim G-M, Chung C-S, Ovbiagele B, et al. Collateral Flow Predicts Response to Endovascular Therapy for Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2011 Mar;42(3):693–9.
7. Suzuki K, Aoki J, Kanzawa T, Nishiyama Y, Takayama Y, Kimura H, et al. Correlation between the Occlusion Site and Clinical Outcome after Acute Ischemic Stroke. *Intern Med*. 2015;54(24):3139–44.
8. Ernst M, Boers AMM, Aigner A, Berkhemer OA, Yoo AJ, Roos YB, et al. Association of Computed Tomography Ischemic Lesion Location With Functional Outcome in Acute Large Vessel Occlusion Ischemic Stroke. *Stroke*. 2017 Sep;48(9):2426–33.
9. Rha J-H, Saver JL. The Impact of Recanalization on Ischemic Stroke Outcome: A Meta-Analysis. *Stroke*. 2007 Mar;38(3):967–73.
10. Chamorro Á, Blasco J, López A, Amaro S, Román LS, Llull L, et al. Complete reperfusion is required for maximal benefits of mechanical thrombectomy in stroke patients. *Sci Rep*. 2017 Dec;7(1):11636.
11. Park JH, Han YM, Jang KS, Yoon WS, Jang DK, Park SK. Angiographic and Clinical Factors Related with Good Functional Outcome after Mechanical Thrombectomy in Acute Cerebral Artery Occlusion. *J Korean Neurosurg Soc*. 2015;58(3):192.
12. Li Z, Chu Z, Zhao S, Ma L, Yang Q, Huang X, et al. Severe Stroke Patients With Left-Sided Occlusion of the Proximal Anterior Circulation Benefit More From Thrombectomy. *Front Neurol*. 2019 May 28;10:551.
13. Bohra V, Khwaja G, Jain S, Duggal A, Ghuge V, Srivastava A. Clinicoanatomical correlation in stroke related aphasia. *Ann Indian Acad Neurol*. 2015;0(0):0.
14. Engelter ST, Gostynski M, Papa S, Frei M, Born C, Ajdacic-Gross V, et al. Epidemiology of Aphasia Attributable to First Ischemic Stroke: Incidence, Severity, Fluency, Etiology, and Thrombolysis. *Stroke*. 2006 Jun;37(6):1379–84.
15. Soto-Cámara R, González-Santos J, González-Bernal J, Martín-Santidrián A, Cubo E, Trejo-Gabriel-Galán JM. Factors Associated with Shortening of Prehospital Delay among Patients with Acute Ischemic Stroke. *JCM*. 2019 Oct 17;8(10):1712.
16. Utami FR, Yona S. The Relationship Between Knowledge of Aphasia, Social Support, and Stress

- in Family of Stroke Patient with Aphasia. *UI Proc Health Med.* 2017;3:21–25.
17. Saarinen JT, Rusanen H, Sillanpää N. Collateral Score Complements Clot Location in Predicting the Outcome of Intravenous Thrombolysis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014 Oct;35(10):1892–6.
 18. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med.* 2015 Jan 1;372(1):11–20.
 19. Wollenweber FA, Tiedt S, Alegiani A, Alber B, Bangard C, Berrouschot J, et al. Functional Outcome Following Stroke Thrombectomy in Clinical Practice. *Stroke.* 2019 Sep;50(9):2500–6.
 20. Lemmens R, Hamilton SA, Liebeskind DS, Tomsick TA, Demchuk AM, Nogueira RG, et al. Effect of endovascular reperfusion in relation to site of arterial occlusion. *Neurology.* 2016 Feb 23;86(8):762–70.
 21. Casolla B, Bodenat M, Girot M, Cordonnier C, Pruvo J-P, Wiel E, et al. Intra-hospital delays in stroke patients treated with rt-PA: impact of preadmission notification. *J Neurol.* 2013 Feb;260(2):635–9.
 22. Hidayat R, Yasfi HF, Diafiri D, Yunus RE, Ramlan AAW, Mesiano T, et al. Membangun sistem Code Stroke pada dua rumah sakit pendidikan di Indonesia. *Neurona.* 2020;37(3).
 23. Rosell A, Cuadrado E, Ortega-Aznar A, Hernández-Guillamon M, Lo EH, Montaner J. MMP-9–Positive Neutrophil Infiltration Is Associated to Blood–Brain Barrier Breakdown and Basal Lamina Type IV Collagen Degradation During Hemorrhagic Transformation After Human Ischemic Stroke. *Stroke.* 2008 Apr;39(4):1121–6.
 24. Tsivgoulis G, Katsanos AH, Mavridis D, Magoufis G, Arthur A, Alexandrov AV. Mechanical Thrombectomy Improves Functional Outcomes Independent of Pretreatment With Intravenous Thrombolysis. *Stroke.* 2016 Jun;47(6):1661–4.
 25. Bourcier R, Goyal M, Liebeskind DS, Muir KW, Desal H, Siddiqui AH, et al. Association of Time From Stroke Onset to Groin Puncture With Quality of Reperfusion After Mechanical Thrombectomy: A Meta-analysis of Individual Patient Data From 7 Randomized Clinical Trials. *JAMA Neurol.* 2019 Apr 1;76(4):405.
 26. Fennell VS, Setlur Nagesh SV, Meess KM, Gutierrez L, James RH, Springer ME, et al. What to do about fibrin rich ‘tough clots’? Comparing the Solitaire stent retriever with a novel geometric clot extractor in an in vitro stroke model. *J NeuroIntervent Surg.* 2018 Sep;10(9):907–10.
 27. Bang OY, Saver JL, Kim SJ, Kim G-M, Chung C-S, Ovbiagele B, et al. Collateral Flow Averts Hemorrhagic Transformation After Endovascular Therapy for Acute Ischemic Stroke. *Stroke.* 2011 Aug;42(8):2235–9.
 28. Bang OY, Saver JL, Buck BH, Alger JR, Starkman S, Ovbiagele B, et al. Impact of collateral flow on tissue fate in acute ischaemic stroke. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 2007 Oct 10;79(6):625–9.