

CT PERFUSION IN LATE-WINDOW ACUTE ISCHEMIC STROKE: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF MORTALITY, RECANALIZATION, AND FUNCTIONAL OUTCOMES

Mohammad Pratama¹; Amalia Ayuputri²; Nurhuda Setyawan¹; Dito Dharma¹

¹Radiology Departement, Faculty of Medicine, Public Health, and Nursing, Universitas Gadjah Mada

²Center for Child Health, Faculty of Medicine, Public Health, and Nursing, Universitas Gadjah Mada

ABSTRACT

Background: Endovascular treatment for acute ischemic stroke relies on appropriate imaging for patient selection, with CT perfusion (CTP) increasingly used in the late window. While CTP provides additional perfusion metrics, its necessity over non-contrast CT and CT angiography (CTA) remains debated.

Objective: This meta-analysis aimed to assess whether CTP improves patient selection and clinical outcomes in acute ischemic stroke treated in the late window (>6 hours). Additionally, we evaluated functional independence and clinical outcomes to determine whether conventional imaging alone is sufficient or if CTP provides added value.

Method: A systematic review and meta-analysis were conducted following PRISMA guidelines. Relevant studies comparing ischemic stroke outcomes in CTP-triaged versus non-CTP cohorts were retrieved from major databases. Pooled odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals (CIs) were computed using a random-effects model. Primary endpoints included favorable functional outcome (modified Rankin Scale [mRS] 0–2 at 90 days), 90-day mortality, and successful recanalization (Thrombolysis in Cerebral Infarction [TICI] score 2b–3).

Result and Discussion: Twelve studies analyzed favorable functional outcomes (mRS 0–2 at 90 days), showing no significant difference between CTP and control cohorts (OR = 1.09; 95% CI = 0.83–1.96). However, nine studies demonstrated significantly lower 90-day mortality in the CTP group (14.2% vs. 16.4%; OR = 0.71; 95% CI = 0.58–0.85). Eight studies assessed recanalization success, revealing a 1.26-fold higher likelihood in CTP-triaged patients (OR = 1.26; 95% CI = 0.97–1.55), though not statistically significant. These findings suggest that while CTP does not significantly enhance functional outcomes, it may improve survival and recanalization rates.

Conclusion: CTP-based selection in the late window is associated with reduced mortality and a trend toward higher recanalization rates but does not significantly improve functional independence for late-window acute ischemic stroke patients.

Keywords: Ischemic stroke; computed tomography perfusion; late-window stroke; functional outcome; recanalization; mortality.

A. Pendahuluan

Stroke iskemik akut merupakan penyebab utama mortalitas dan morbiditas di seluruh dunia. Penanganan stroke iskemik akut telah mengalami perkembangan signifikan dalam beberapa dekade terakhir, terutama dengan diperkenalkannya terapi endovaskular (*endovascular treatment* / EVT) sebagai standar perawatan untuk pasien dengan oklusi pembuluh darah besar. Namun, keberhasilan EVT sangat bergantung pada pemilihan pasien yang tepat melalui pencitraan yang akurat. Pada jendela waktu awal (<6 jam), pemilihan pasien umumnya mengandalkan *non-contrast CT* (NCCT) dan CT angiografi (CTA) untuk menilai adanya infark dan oklusi pembuluh darah. Namun, pada jendela waktu lanjut (>6 jam), penggunaan CT perfusi (CTP) semakin banyak diadopsi untuk menilai viabilitas jaringan otak yang masih dapat diselamatkan (penumbra) dibandingkan dengan jaringan yang sudah mengalami infark (*core*)^[1–3].

Manfaat klinis CTP dibandingkan dengan pencitraan konvensional (NCCT + CTA) masih menjadi perdebatan, meskipun CTP dapat memberikan informasi tambahan mengenai parameter perfusi seperti volume *core*, penumbra, dan *mismatch*. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa CTP dapat meningkatkan seleksi pasien dengan lebih baik, sehingga memungkinkan terapi yang lebih tepat dan hasil klinis yang lebih baik. Namun, terdapat penelitian lain berargumen bahwa NCCT dan CTA saja sudah cukup untuk menentukan kelayakan EVT tanpa memerlukan CTP, mengingat CTP memerlukan waktu tambahan, paparan kontras, dan risiko *over-estimasi* atau *under-estimasi* volume infark^[4–6].

Perbedaan pendapat ini mendorong perlunya evaluasi lebih mendalam mengenai peran CTP dalam penanganan stroke iskemik di jendela waktu lanjut. Selain itu, sebagian besar penelitian observasional menunjukkan hasil yang beragam dengan beberapa melaporkan peningkatan *outcome* fungsional dan yang lain tidak menemukan perbedaan signifikan. Oleh karena itu, pertanyaan utama yang belum sepenuhnya terjawab adalah apakah penambahan

CTP benar-benar memberikan manfaat klinis yang lebih besar dibandingkan dengan NCCT dan CTA saja dalam hal mortalitas, rekanalisasi, dan *outcome* fungsional. Tujuan dari *systematic review* dan meta-analisis ini adalah untuk mengevaluasi apakah penggunaan CTP dalam seleksi pasien stroke iskemik akut di jendela waktu lanjut (>6 jam) memberikan manfaat klinis dibandingkan dengan pencitraan konvensional.

B. Metode

1. Strategi Pencarian dan Kriteria Seleksi

Penelitian ini merupakan sebuah *systematic review* dan meta-analisis yang dilakukan sesuai dengan panduan *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). Pencarian literatur dilakukan secara sistematis di beberapa database utama, yaitu PubMed, Google Scholar, ProQuest, dan Science Direct, menggunakan kombinasi kata kunci terkait *CT perfusion*, *late-window stroke*, *endovascular treatment*, *functional outcomes*, *mortality*, dan *recanalization*, serta berbagai variasinya. Rentang waktu pencarian mencakup penelitian yang diterbitkan hingga Maret 2025, tanpa pembatasan bahasa. Selain pencarian database, peneliti juga melakukan penelusuran manual melalui daftar referensi dari artikel-artikel yang relevan untuk memastikan tidak ada penelitian yang terlewat.

Kriteria inklusi penelitian ini meliputi: (1) penelitian observasional atau uji klinis yang membandingkan hasil pasien stroke iskemik akut di jendela waktu lanjut (>6 jam) yang dipilih menggunakan CTP versus pencitraan non-perfusi (NCCT dan/atau CTA); (2) penelitian yang melaporkan minimal satu dari *outcome* utama, yaitu hasil fungsional (mRS 0-2), mortalitas 90 hari, atau tingkat rekanalisasi (TICI 2b-3); serta (3) penelitian dengan data yang cukup untuk menghitung *odds ratio* (OR) dan *confidence interval* (CI) 95%. Kriteria eksklusi mencakup: (1) penelitian tanpa kelompok kontrol yang jelas, (2) penelitian yang hanya melaporkan hasil pencitraan tanpa data klinis, (3) penelitian dengan sampel sangat kecil (<10 pasien per kelompok), dan (4) laporan kasus atau serial kasus tanpa analisis komparatif.

2. Ekstraksi Data dan Penilaian Kualitas

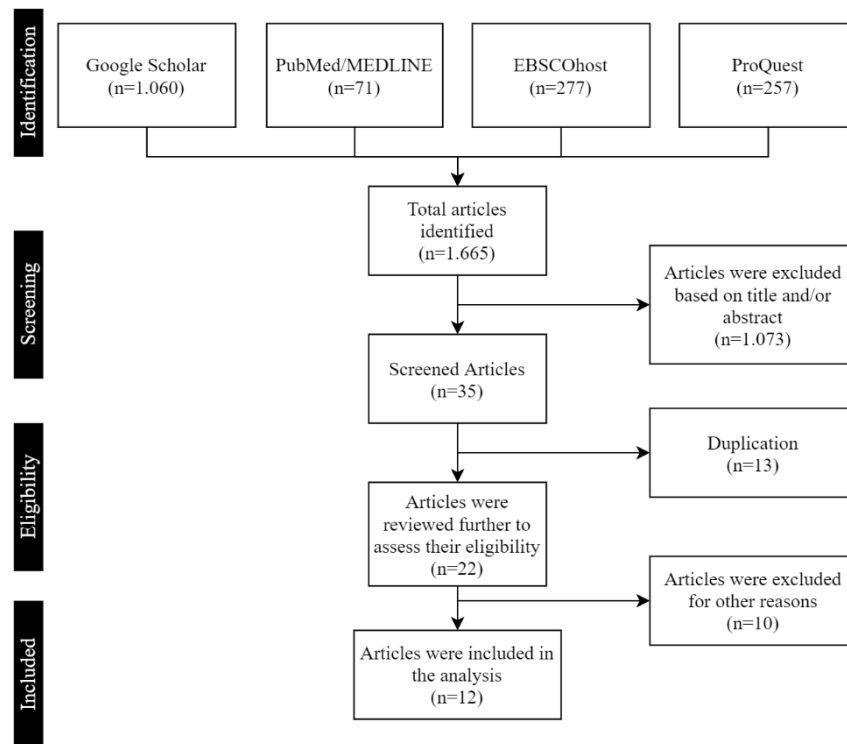
Proses ekstraksi data dilakukan secara independen oleh dua peneliti menggunakan formulir standar. Ketidaksesuaian diselesaikan melalui diskusi atau konsultasi dengan peneliti ketiga apabila diperlukan. Data yang diekstraksi meliputi karakteristik penelitian (desain, tahun, negara), karakteristik pasien (usia, skor NIHSS, lokasi oklusi), protokol pencitraan (jenis CTP, parameter perfusi yang digunakan), serta *outcome* klinis (mRS, mortalitas, TICI). Kualitas metodologis penelitian dinilai menggunakan instrumen Newcastle-Ottawa Scale (NOS).

3. Sintesis Data dan Analisis Statistik

Analisis statistik dilakukan menggunakan perangkat lunak STATA 17. Manfaat CTP dinyatakan dalam bentuk *pooled* OR dengan 95%CI menggunakan *random-effects model* untuk mengantisipasi heterogenitas antar penelitian. Heterogenitas dinilai dengan uji I^2 , di mana nilai $>50\%$ dianggap substansial. Uji bias publikasi dilakukan dengan funnel plot.

C. Hasil dan Pembahasan

1. Seleksi Artikel



Gambar 1. Diagram PRISMA

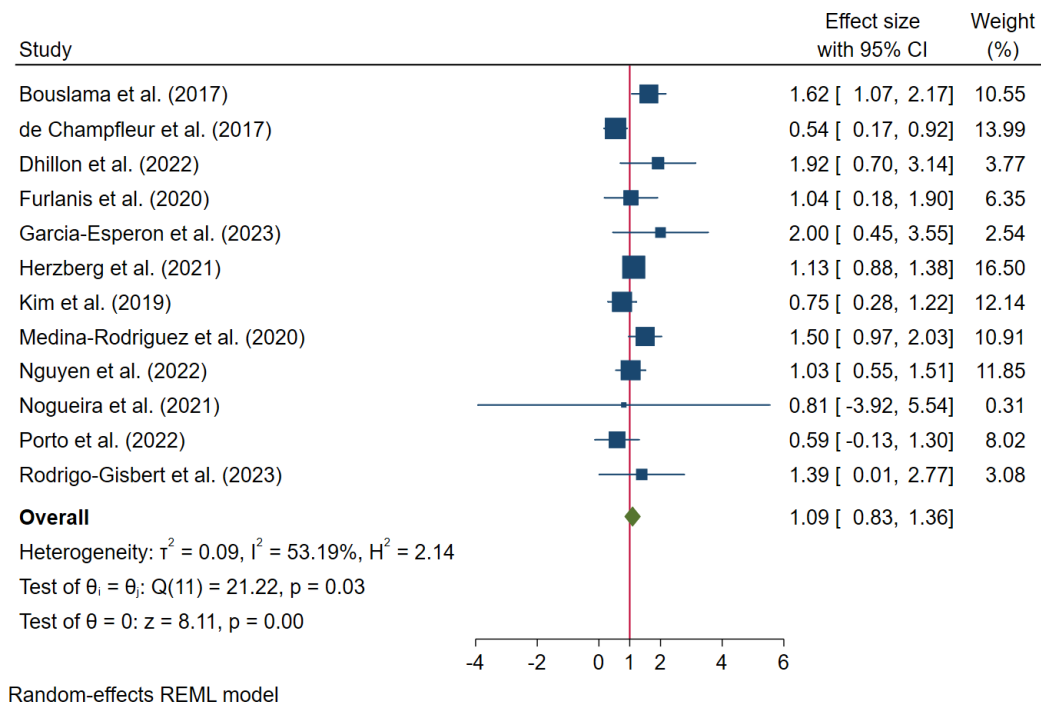
Berdasarkan gambar 1, terlihat bahwa dari 1.665 artikel yang diidentifikasi, sebanyak 12 artikel yang akhirnya disertakan dalam meta-analisis.

2. Penilaian Kualitas

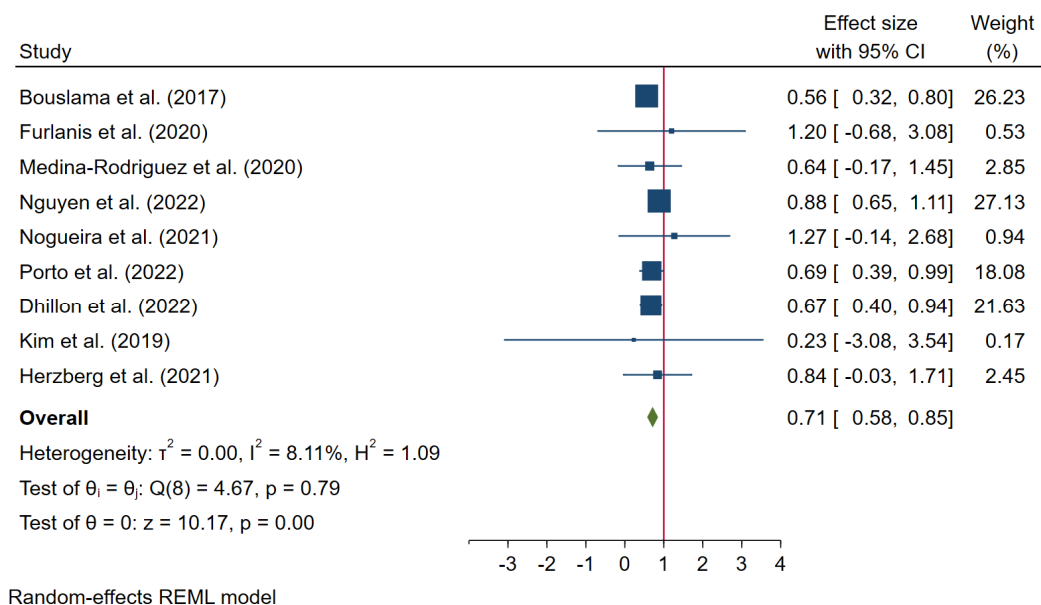
Tabel 1. Hasil Penilaian Kualitas

Penelitian	<i>Selection</i>	<i>Comparability</i>	<i>Outcome</i>	Total (Maks 9)
Bouslama et al. (2017)	4	2	3	9
de Champfleure et al. (2017)	3	2	3	8
Dhillon et al. (2022)	3	2	3	8
Furlanis et al. (2020)	2	2	3	7
Garcia-Esperon et al. (2023)	3	2	3	8
Herzberg et al. (2021)	4	1	3	8
Kim et al. (2019)	4	2	3	9
Medina-Rodriguez et al. (2020)	4	2	3	9
Nguyen et al. (2022)	4	2	2	8
Nogueira et al. (2021)	2	2	3	7
Porto et al. (2022)	3	2	3	8
Rodrigo-Gisbert et al. (2023)	3	2	3	8

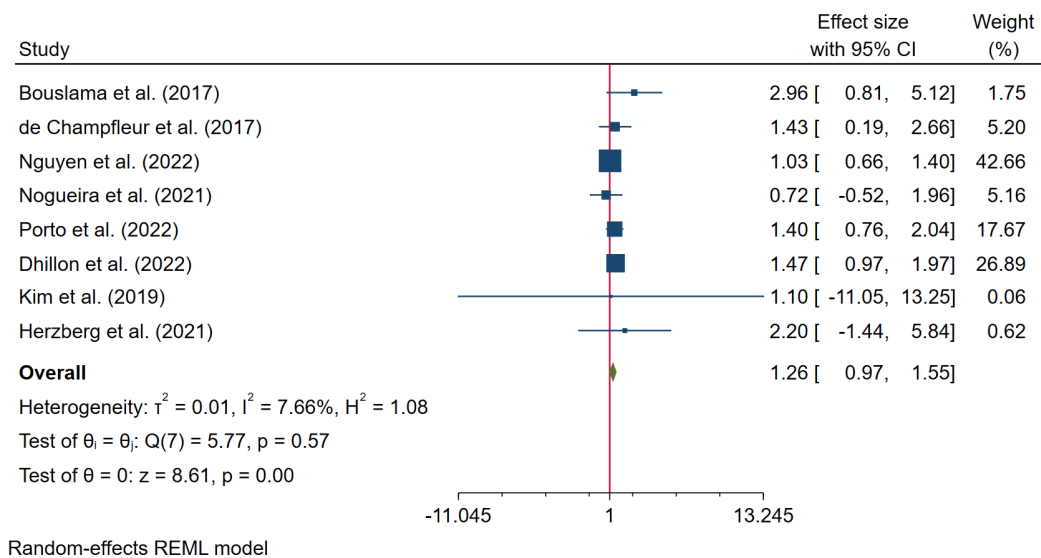
3. Pooled Odds Ratio



Gambar 2. Forest Plot untuk Pooled OR Outcome Fungsional (mRS)



Gambar 3. Forest Plot untuk Pooled OR Outcome Mortalitas



Gambar 4. Forest Plot untuk *Pooled OR Outcome Keberhasilan Rekanalisasi*

Temuan utama penelitian menunjukkan bahwa penggunaan CTP tidak secara signifikan meningkatkan *outcome* fungsional (mRS 0-2 pada 90 hari), tetapi dikaitkan dengan penurunan mortalitas 90 hari serta kecenderungan peningkatan tingkat keberhasilan rekanalisasi yang tidak mencapai signifikansi statistik. Temuan bahwa CTP tidak meningkatkan *outcome* fungsional secara bermakna konsisten dengan beberapa penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa parameter perfusi mungkin tidak selalu memprediksi respons terhadap terapi endovaskular dengan lebih baik dibandingkan penilaian klinis dan pencitraan sederhana. Salah satu penjelasan yang mungkin adalah bahwa kriteria seleksi berdasarkan CTP, seperti *mismatch* volume, tidak sepenuhnya menangkap heterogenitas fisiopatologis stroke pada pasien. Meskipun demikian, fakta bahwa CTP dikaitkan dengan penurunan mortalitas menunjukkan bahwa pemilihan pasien yang lebih tepat mungkin mengurangi risiko komplikasi fatal, seperti perdarahan intraserebral atau edema serebri masif, meskipun tidak selalu mengarah pada perbaikan fungsional yang lebih baik.

Outcome terkait mortalitas yang lebih rendah pada kelompok CTP dapat dijelaskan oleh beberapa mekanisme. Pertama, CTP memungkinkan identifikasi pasien dengan penumbra yang masih dapat diselamatkan sementara menghindari terapi pada pasien dengan infark besar yang

berisiko tinggi mengalami hemoragik pasca reperfusi ^[7,8]. Kedua, penggunaan CTP dapat membantu mengeksklusikan pasien dengan kondisi mirip stroke yang tidak akan mendapat manfaat dari terapi reperfusi ^[9]. Ketiga, beberapa penelitian menunjukkan bahwa CTP dapat meningkatkan akurasi dalam menentukan batas infark, sehingga memungkinkan terapi yang lebih aman pada pasien dengan jendela waktu yang tidak diketahui ^[10,11]. Namun, penting untuk dicatat bahwa penurunan mortalitas ini tidak diikuti oleh peningkatan proporsi pasien yang mencapai independensi fungsional yang mungkin mencerminkan keterbatasan dalam pemulihan neurologis meskipun aliran darah berhasil dikembalikan.

Terkait keberhasilan rekanalisasi, meskipun terdapat tren peningkatan pada kelompok CTP (OR = 1,26), hasil ini tidak mencapai signifikansi statistik. Hal ini mungkin disebabkan oleh jumlah penelitian yang terbatas atau variasi dalam definisi keberhasilan rekanalisasi antar penelitian. Namun, temuan ini menarik karena menunjukkan bahwa seleksi berbasis CTP mungkin berkontribusi pada peningkatan kemungkinan mencapai reperfusi yang adekuat.

Implikasi klinis dari penelitian ini adalah bahwa meskipun CTP mungkin tidak secara signifikan meningkatkan hasil fungsional, penggunaannya dapat dipertimbangkan untuk mengurangi mortalitas pada pasien stroke jendela lanjut. Namun, keputusan untuk mengadopsi CTP harus mempertimbangkan ketersediaan sumber daya, keahlian sumber daya manusia yang tersedia, dan potensi keterlambatan dalam memulai terapi akibat waktu pemrosesan gambar yang lebih lama. Di pusat kesehatan dengan akses terbatas ke CTP, pendekatan berbasis NCCT/CTA tetap dapat menjadi pilihan yang paling tepat.

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan. Pertama, terdapat heterogenitas dalam protokol CTP dan kriteria seleksi pasien antar penelitian yang dapat memengaruhi generalisasi temuan. Kedua, penelitian yang disertakan merupakan penelitian observasional, sehingga rentan terhadap bias seleksi dan *confounding*. Ketiga, variasi dalam praktik klinis, seperti

perbedaan dalam teknik trombektomi atau manajemen pasca-prosedur, dapat memengaruhi *outcome*. Keempat, tidak semua penelitian melaporkan data lengkap mengenai faktor-faktor lain, seperti waktu *onset-to-needle* atau komorbiditas pasien, yang mungkin menjadi penentu penting *outcome* klinis.

D. Kesimpulan

Penggunaan CTP pada kasus stroke akut dengan jendela waktu lanjut (>6 jam) dikaitkan dengan penurunan mortalitas dan kecenderungan peningkatan tingkat keberhasilan rekanalisasi, tetapi tidak secara signifikan meningkatkan independensi fungsional.

E. Daftar Pustaka

1. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart disease and stroke statistics - 2018 update: A report from the American Heart Association. *Circulation* 2018;137(12).
2. Halil E. CT Perfusion – an Up-to-Date Element of the Contemporary Multimodal Diagnostic Approach to Acute Ischemic Stroke. *Folia Med. (Plovdiv)*.2023;65(4).
3. Singh RK, . S, Samanta S, Yunus N, Kumar M, Sinha RI. Acute ischemic stroke: management approach. *Int J Basic Clin Pharmacol* 2023;12(2).
4. Christensen S, Lansberg MG. CT perfusion in acute stroke: Practical guidance for implementation in clinical practice. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*2019;39(9).
5. Caruso P, Naccarato M, Furlanis G, Ajčević M, Stragapede L, Ridolfi M, et al. Wake-up stroke and CT perfusion: effectiveness and safety of reperfusion therapy. *Neurol Sci* 2018;39(10).
6. Sotoudeh H, Bag AK, Brooks MD. “Code-Stroke” CT Perfusion; Challenges and Pitfalls. *Acad Radiol* 2019;26(11).
7. Lin L, Bivard A, Parsons MW. Perfusion Patterns of Ischemic Stroke on Computed Tomography Perfusion. *J Stroke* 2013;15(3).
8. Rudilosso S, Rodríguez A, Amaro S, Obach V, Renú A, Llull L, et al. Value of Vascular and Non-Vascular Pattern on Computed Tomography Perfusion in Patients with Acute Isolated Aphasia. *Stroke* 2020;51(8).
9. Khalili N, Wang R, Garg T, Ahmed A, Hoseinyazdi M, Sair HI, et al. Clinical application of brain perfusion imaging in detecting stroke mimics: A review. *J. Neuroimaging*2023;33(1).
10. Power S, Vagal AS. *Stroke and Its Mimics: Diagnosis and Treatment*. 2024.
11. Matuja SS, Khanbhai K, Mahawish KM, Munseri P. Stroke mimics in patients clinically diagnosed with stroke at a tertiary teaching hospital in Tanzania: A prospective cohort study. *BMC Neurol.*2020;20(1).