



KALBE



PT. MAHAKAM BETA FARMA

combiphar



GlaxoSmithKline



LABORATORIUM KLINIK



PT. FORTUNA SEMBADA MAKMUR MEDIKA

SUPPORTING YOUR MEDICAL TREATMENT

ISBN 978-602-294-297-9



9 786022 942979



UDAYANA UNIVERSITY PRESS



Proceeding Book

BANUI 6th

PERKEMBANGAN NEUROLOGI BALI TERKINI



THE 6th BALI NEUROLOGY UPDATE
2018 TROPICAL DISEASE AND NEURO-PEDIATRIC CASES:
REVISITING (RE)-EMERGING ISSUES WITH NATIONAL PRIORITIES

SIMPOSIUM VI	
<i>Migraine : different management in children and adult</i>	123
Dr. dr. I Made Oka Adnyana, Sp.S(K)	
<i>Assesment and Management of Pain in children</i>	137
Dr. dr. Thomas Eko Purwata, Sp.S(K)	
<i>Snoring in children : impact, cause and treatment</i>	138
dr. Desak Ketut Indrasari Utami, Sp.S	
<i>Attention Deficit Hyperactivity Disorder</i>	152
dr. Sri Yenni T, M. Biomed, Sp.S	
SIMPOSIUM VII	
<i>Cerebral Vein Sinus Thrombosis</i>	165
dr. I.G.N. Budiarsa, Sp.S	
<i>Secondary prevention in stroke with AF</i>	173
dr. I.B. Kusuma Putra, Sp.S	
SIMPOSIUM VIII	
<i>AED consideration in children with epilepsy</i>	180
dr. Siti Aminah, Sp.S(K)	
<i>How to differentiate seizure or movement disorder in children?</i>	189
Dr. dr. Anna Marita Gelgel, Sp.S(K)	
<i>Common and specific EEG finding in children epilepsy</i>	196
dr. A.A. A. Meidiary, Sp.S	
<i>Ketogenic Diet in Children with Epilepsy</i>	203
dr. I.G.A.M. Riantarini, Sp.S	
ABSTRAK POSTER	
1. <i>Risk on Developing Epilepsy After Having Episode of Febrile Seizure in Children : Evidence Based Case Report</i>	205
A.A. Yuniari, A.F. Priarti, A.A. Mahardika	
2. Efektivitas Obat Golongan Benzodiazepin untuk Mengurangi Spastisitas pada Pasien <i>Cerebral Palsy</i> . Tinjauan Kasus Berbasis Bukti	206
A.A. Yuniari, A.A. Mahardika, R.A. Soebardi	
3. <i>Case Report : Refractory Status Epilepticus in Child with Meningoencephalitis</i>	207
Fabian J.Junaidi, Saphira Evan	
4. Hubungan Kadar Gula Darah Puasa saat Terjadinya Stroke dengan NIH <i>Stroke Scale</i> pada Pasien Stroke Iskemik Akut di RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta	208
Hermawan Hanjaya, Paryono, Ismail Setyopranoto	
5. Retinopati sebagai Penanda Prognostik Gangguan Neurologis pada Penderita Malaria Serebral yang Bertahan Hidup : Sebuah Tinjauan Sistematis Mini.....	209
IF Gosal, A. Prabata	
6. Infeksi Streptococcus suis pada Manusia dengan Presentasi Klinis Meningitis Bakteri dan Atritis	210

CVST: COMMON BUT UNDERDIAGNOSED DISEASE

I.G.N Budiarsa

Neurology Department, Faculty of Medicine

Udayana University/Sanglah Hospital

Denpasar, Bali

1. PENDAHULUAN

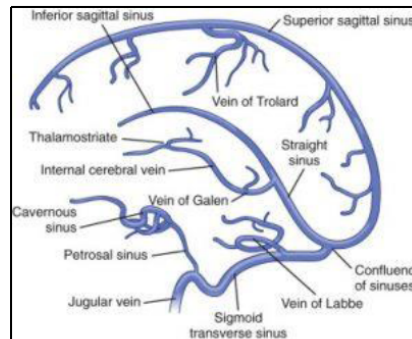
Trombosis sinus vena serebral (CVST) adalah kondisi langka yang ditandai dengan trombosis sinus dural dan / atau vena serebral. CVST menyumbang sekitar 0,5-3% dari semua jenis stroke, dengan perkiraan kejadian untuk orang dewasa 3-4 per juta.² Pada era pra-antibiotik, sebagian besar kasus CVST disebabkan oleh infeksi. Namun, saat ini CVST lebih mungkin dihasilkan dari koagulopati. Beberapa faktor dapat bertanggung jawab untuk CVST, seperti trombofilia, kolitis, kehamilan, dehidrasi, infeksi, medikamentosa tertentu (misalnya kontrasepsi oral, NAPZA), atau trauma kepala.

CVST merupakan penyakit yang unik karena kesulitan dalam diagnosis dan manifestasi klinis yang sangat bervariasi. Karena manifestasi klinisnya yang luas dan beragam, CVST harus dipertimbangkan dengan indeks kecurigaan yang tinggi setiap kali manifestasi klinis menyerupai penyakit tersebut. Kesulitan dalam menegakkan diagnosis akibatnya menghasilkan data epidemiologi yang bervariasi. Kejadian yang akurat dari CVST belum ditetapkan dengan beberapa pendaftar stroke termasuk CVST. Namun, sebuah studi patologis menemukan prevalensi CVST menjadi setinggi 9,3% di antara subyek yang diotopsi. Perbedaan data ini mencerminkan bahwa CVST mungkin kurang terdiagnosis. Dengan demikian, pemahaman profesional perawatan kesehatan mengenai penyakit ini harus ditingkatkan dengan lebih tepat.

Dalam ulasan singkat ini, kita akan membahas tentang patogenesis, fitur klinis, konfirmasi diagnosis, dan perkembangan saat ini dalam pengelolaan kasus CVST.

2. PATOGENESIS.

CVST terjadi karena oklusi baik di vena serebral atau sinus vena. Oklusi vena menyebabkan obstruksi aliran keluar dan kongesti vena, sehingga meningkatkan tekanan hidrostatik dan edema berikutnya. Ketika diperiksa secara mikroskopis, vena menjadi melebar dan edema, disertai dengan perdarahan petekial yang dapat bergabung menjadi hematoma. Di sisi lain, oklusi sinus vena serebral dapat menyebabkan hipertensi intrakranial. Tekanan intrakranial meningkat sebagai akibat dari penyerapan LCS yang lambat karena gangguan pengaliran vena setelah trombosis sinus vena. Dalam kondisi terakhir, CVST menjadi simptomatik ketika suplai darah kolateral tidak adekuat, menyebabkan iskemia otak dan infark.⁶ CVST dapat dikelompokkan berdasarkan sinus vena yang terkena sebagai berikut: 86% pada sinus transversal, 62% pada sinus sagital superior, 18% pada sinus lurus, 17% pada vena kortikal, 12% pada vena jugularis, 11% di vena Galen dan vena otak internal.⁷



Gambar 1. Anatomi Vena Serebral pada Manusia

3. ETIOLOGI DAN FAKTOR RISIKO.

Penyebab predisposisi CVT adalah multipel. Konsep umum yang berkaitan dengan faktor risiko CVST dapat disesuaikan dengan triad Virchow yang terdiri dari stasis darah, perubahan dinding pembuluh darah dan komposisi darah. Faktor risiko biasanya dibagi menjadi risiko yang didapat (misalnya, operasi, trauma, kehamilan, puerperium, sindrom antifosfolipid, kanker, hormon eksogen) dan risiko genetik (trombofilia yang diturunkan).

4. MANIFESTASI KLINIS.

CSVT dapat menghasilkan manifestasi klinis yang bervariasi, dan variabilitas tersebut bergantung pada beberapa aspek, seperti lokasi dan perluasan trombosis, tingkat oklusi vena, usia pasien, dan sifat penyakit yang mendasari atau faktor predisposisi. 30% CVST muncul sebagai kejadian akut, terlihat dalam 48 jam hingga 30 hari. Di sisi lain, kasus CVST kronis berhubungan dengan 20% kasus yang berkembang selama 1 hingga 6 bulan. Temuan klinis pada CSVT biasanya disebabkan oleh gangguan drainase vena, ICH, cedera otak fokal dari iskemia vena / infark atau hemoragik, atau campuran dari keduanya. Nyeri kepala adalah gejala yang paling umum di CSVT yang muncul pada hampir 90% kasus. Nyeri kepala CVST muncul sebagai akibat dari distensi dinding vena atau karena peradangan lokal atau kebocoran darah di atas permukaan otak yang mengiritasi serabut saraf peka nyeri di duramater. Nyeri yang ditimbulkan bersifat difus dan progresif yang dapat berlangsung selama beberapa hari hingga minggu,¹ tetapi, pada sebagian kecil pasien dapat muncul sebagai nyeri kepala hebat (*thunderclap headache*), menunjukkan suatu proses hemoragik (perdarahan subaraknoid), atau sebagai nyeri kepala migren, sehingga menyulitkan diagnosis karena manifestasi klinis yang unilateral dan intermiten. Manifestasi klinis lengkap CVST dapat dilihat pada tabel 1.

Hampir 12-31,9% pasien mengalami kejang sebagai manifestasi klinis CSVT, tetapi 44,3% pasien mungkin mengalami kejang pada tahap awal penyakit.⁸ Proporsi serupa telah ditemukan pada penelitian lain.^{9,10} Defisit fokal sensorik dan motorik sangat umum dan kadang-kadang menunjukkan lokasi vena yang mengalami oklusi, terutama ketika terjadi paresis nervus kranialis seperti pada paralisis N.IV.⁶ Kejang fokal atau umum sering terjadi, terjadi pada hampir 40% pasien.¹ Pada pasien dengan kejang, kelumpuhan Todd dapat disajikan di hampir 54% kasus.⁹

Perjalanan manifestasi klinis dapat diringkas sebagai berikut: nyeri kepala intensif dan progresif, gejala utama; kejang (39,3%); paresis (37,2%); papilledema (28,3%); perubahan kondisi mental (22%), afasia (19,1%), pingsan atau koma (13,9%), diplopia (13,5%), dan defisit visual (13,2%).

Ada juga faktor risiko penting untuk CVST, termasuk puerperium, menggunakan kontrasepsi oral, telah menjalani operasi besar dalam 15 hari terakhir, kehamilan, perokok aktif, anemia berat, dan migren.

Tabel 1. Manifestasi klinis CVST

Tipe	Karakteristik
Sindrom fokal	Adanya defisit fokal yang berkaitan dengan nyeri kepala, kejang, atau perubahan status mental
Perdarahan intraserebral	Nyeri kepala, mual, muntah, edema papil
Ensefalopati subakut difus	Perubahan status mental
Sindroma sinus kavernosus	Oftalmoplegia disertai nyeri, kemosis, dan proptosis

DIAGNOSIS

CVST harus dipertimbangkan pada semua wanita muda yang menderita nyeri kepala yang tidak biasa yang dapat menjadi progresif dengan defisit neurologis fokal dan tanpa faktor risiko vaskular. Karena manifestasi klinis yang bervariasi, studi *neuroimaging* perlu dikerjakan apabila terdapat kecurigaan klinis. Karena MRV CTV yang semakin mudah diakses, prosedur invasif seperti angiografi serebral dan venografi serebral lebih jarang diperlukan.

Pedoman klinis Eropa terbaru dari CVST merekomendasikan MRV sebagai alternatif untuk DSA untuk konfirmasi diagnostik CVST, meskipun kekuatan dan kualitas studi yang lemah dan rendah dari masing-masing bukti tersebut.¹¹ Selain itu, CTV juga direkomendasikan sebagai alternatif untuk DSA di membangun diagnosis CVST. Sekali lagi, ini didasarkan pada kualitas bukti yang rendah, maka rekomendasi yang lemah. Selain itu, perbandingan langsung antara MRV dan CTV menunjukkan akurasi diagnostik yang sama. Ada 3 penelitian penting yang termasuk 85 pasien dengan kecurigaan CVST. Diagnosis dikonfirmasi pada 45 pasien dengan CT venografi dan 43 pasien dengan MRV. CT venografi lebih mudah dan lebih sering menunjukkan sinus atau vena serebral kecil dengan aliran rendah daripada MRV.¹¹ Ketika MRV digunakan sebagai baku emas, CT venografi ditemukan memiliki sensitivitas dan spesifisitas 75-100% tergantung pada sinus atau vena yang terlibat.¹² Dari dua penelitian tambahan mengenai MDCTA dalam diagnosis CVT, ^{13,14} satu membandingkan MDTCA dengan MRV dan MRI pada 19 pasien yang dicurigai CVT, diagnosis dikonfirmasi pada 10. Dalam studi kedua, MDCTA, MRV dan MRI dilakukan di 33 pasien. Diagnosis CVT dibuat pada 20 pasien, pembacaan konsensus dianggap sebagai baku emas.

Terdapat beberapa keuntungan dari CT venografi dibandingkan dengan teknik pencitraan MR, seperti akuisisi gambar yang cepat dan tidak ada kontraindikasi untuk alat pacu jantung dan feromagnetik. Kerugian dari CT venografi adalah paparan yang signifikan terhadap radiasi pengion dan kebutuhan bahan kontras IV. CT venografi memiliki akurasi diagnostik yang setara dengan MRV dalam mendiagnosis CVST. Sedangkan beberapa kerugian dari CTV konvensional adalah pengeditan yang memakan waktu dan bergantung pada operator yang diperlukan untuk menghilangkan lebih dari memproyeksikan tulang untuk tampilan angiografi pembuluh intrakranial, paparan radiasi, dan masalah yang terkait dengan penggunaan kontras dalam pengaturan fungsi ginjal yang buruk, atau pada pasien dengan alergi materi kontras. MRV lebih disukai daripada CTV karena kelemahan ini. Kesimpulannya, bagaimanapun, CTV dapat diandalkan seperti MRV dalam mengkonfirmasi diagnosis CVST.

5. TATALAKSANA

Strategi pengobatan ditujukan untuk mengontrol atau mengobati patologi yang mendasari, mengendalikan ICH dan pengobatan kejang atau defisit fokal yang disebabkan oleh edema serebral atau infark. Antikoagulan digunakan hampir secara universal dan pada kasus tertentu, teknik endovaskular dan bedah telah digunakan untuk menghilangkan bekuan darah. Teknik bedah lebih lanjut digunakan untuk mengobati gejala sisa CSVT seperti hidrosefalus, stroke hemoragik.

Antikoagulan telah digunakan sebagai pengobatan utama. Alasannya adalah mencegah trombotik dan mencegah komplikasi. Meskipun penggunaannya luas, terapi antikoagulan di CVST tetap kontroversial karena berhubungan dengan peningkatan risiko perdarahan. Sebuah meta-analisis yang melibatkan dua percobaan acak menunjukkan bahwa antikoagulasi dengan heparin (unfractionated [UFH] atau low-molecular weight heparin [LMWH]) dikaitkan dengan penurunan hasil yang buruk yang tidak mencapai signifikansi statistik (RR untuk kematian atau ketergantungan 0,46, 95% CI 0,16-1,31; RR untuk kematian 0,33, 95% CI 0,08-1,21).^{15,16} Tiga puluh empat dari 79 pasien (43%) memiliki perdarahan intraserebral pada awal (sebelum pengacakan). Jika perdarahan intraserebral dianggap bergejala, RR untuk komplikasi perdarahan besar heparin dibandingkan plasebo adalah 0,33 (95% CI 0,035-2,99).

Baik LMWHs maupun UFH digunakan untuk pengobatan CVT.¹⁷ UFH biasanya umumnya diberikan secara intravena dan membutuhkan penyesuaian dosis berdasarkan nilai APTT. UFH memiliki waktu paruh yang singkat dan efek antikoagulannya dapat dibalik dengan protamine sulfat. Efek antikoagulan dari UFH, bagaimanapun, tidak dapat diprediksi, dan pasien sering overdosis.^{18,19} LMWH diberikan sebagai suntikan subkutan berdasarkan berat badan dan memiliki farmakokinetik yang lebih mudah diprediksi, tetapi efeknya hanya dapat sebagian dibalik dengan protamine sulfat. Pada kelompok pasien tertentu, seperti mereka dengan insufisiensi ginjal berat, LMWH merupakan kontraindikasi. UFH diberikan secara intravena pada dosis awal 5000 IU, dan kemudian infus dipertahankan pada 1000 UI/jam atau dosis respon untuk mencapai waktu APTT 60-80 detik.

Satu percobaan acak langsung membandingkan LMWH dengan UFH pada pasien dewasa dengan CVST.²⁰ Secara total, 66 pasien dilibatkan. Enam dari 32 pasien (19%) dialokasikan untuk UFH meninggal selama masuk rumah sakit, dibandingkan dengan 0 dari 34 (0%) dialokasikan untuk LMWH (RR LMWH vs UFH 0,073, 95% CI 0,0043-1,24). Pasien yang diobati dengan LMWH telah lebih sering pulih sepenuhnya setelah tiga bulan (RR 1,37, 95% CI 1,02-1,83). Sebuah komplikasi hemoragik besar terjadi pada tiga pasien yang diobati dengan UFH (semua ekstrakranial), dibandingkan dengan 0 pasien di lengan LMWH (RR 0,13, 95% CI 0,0072-2,51).

Hasil dari penelitian non-acak juga menunjukkan bahwa LMWH dikaitkan dengan hasil yang lebih baik daripada UFH (OR yang disesuaikan untuk kematian atau ketergantungan 0,42, 95% CI 0,18-1,0) dan kurang ICH baru (disesuaikan atau 0,29, 95% CI 0,07-1,3). Sebuah meta-analisis Cochrane dari penelitian acak pada pasien dengan trombotik leg-vena dan emboli paru menunjukkan bahwa LMWH memiliki risiko kematian yang secara signifikan lebih rendah (OR 0,62, 95% CI 0,46-0,84) dan komplikasi hemoragik berat (OR 0,50, 95% CI 0,29-0,85) dibandingkan dengan UFH dalam kondisi ini.²¹ Mengingat bukti saat ini, itu adalah bijaksana untuk mengelola LMWH atas UFH karena kemanjuran non-inferior dengan efek samping yang lebih sedikit.

Trombolisis endovaskular umumnya disediakan untuk kasus berat, tetapi tidak ada uji acak yang dilakukan.¹⁷ Tampaknya kedua trombolisis endovaskular dan kraniotomi dekompresi semakin banyak digunakan. Dalam studi ISCVT, 2% pasien menerima trombolisis dan 1% pasien menerima kraniotomi dekompresi, 7 dalam survei internasional yang disebutkan di atas, 43% dokter telah menggunakan terapi baik selama 5 tahun terakhir.¹⁷ Dalam dua seri terbesar di mana obat fibrinolitik digunakan, terjadi reperfusi di sebagian besar kasus (71,4%).^{22,23}

Herniasi yang disebabkan oleh efek massa unilateral adalah penyebab utama kematian pada CVST. Pada pasien CVST dengan lesi parenkim besar yang menyebabkan herniasi, pembedahan dekompresif telah menyelamatkan nyawa dan sering menghasilkan hasil fungsional yang baik, bahkan pada pasien dengan kondisi klinis yang berat.

Kejang harus diobati dengan antikonvulsan yang tepat. Fenitoin direkomendasikan untuk pengobatan kejang pada pasien yang memerlukan formulasi parenteral. Atau, injeksi fenobarbital atau natrium valproat dapat digunakan jika pasien alergi terhadap fenitoin. Diazepam atau lorazepam dapat digunakan untuk mengobati status epileptikus, tetapi pasien juga harus diberikan antikonvulsan dengan durasi yang lebih lama untuk mencegah kejang berulang.

6. KESIMPULAN.

CVST adalah penyakit trombotik vaskular dengan patogenesis dan presentasi klinis yang unik. Kadang-kadang bisa menjadi tantangan diagnostik. Umurnya, pencitraan dengan menggunakan CTV atau MRV cukup dan sangat akurat dalam mengkonfirmasi diagnosis CVST. Perawatan melibatkan antikoagulasi, trombolisis, trombektomi mekanik, dan tindakan umum dan suportif lainnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Saposnik G, Barinagerremmenteria F, Brown RD, et al. Diagnosis and Management of Cerebral Venous Thrombosis: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42: 1158-92.
2. Stam J. Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. *N Engl J Med* 2005;352:1791-8.
3. Ruiz-Sandoval JL, Chiquete E, Bañuelos-Becerra LJ, Torres-Anguliano C, González-Padilla C, Arauz A, et al. Cerebral venous thrombosis in a Mexican multicenter registry of acute cerebrovascular disease: The RENAMEVASC study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012;21:395-400.

4. Towbin A. The syndrome of latent cerebral venous thrombosis: its frequency and relation to age and congestive heart failure. *Stroke*. 1973;4:419–30.
5. Sanz Gallego I, Fuentes B, Martínez-Sánchez P, Díez Tejedor E. Do cerebral venous thrombosis risk factors influence the development of an associated venous infarction? *Neurologia* 2011;26:13-9.
6. Guenther G, Arauz A. Cerebral venous thrombosis: A diagnostic and treatment update. *Neurologia* 2011;26:488-98.
7. Ferro JM, Canhão P, Stam J, Bousser MG, Barinagarrementeria F. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: Results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke* 2004;35:664-70.
8. Kalita J, Chandra S, Misra UK. Significance of seizure in cerebral venous sinus thrombosis. *Seizure* 2012;21:639-42.
9. Masuhr F, Busch M, Amberger N, et al. Risk and predictors of early epileptic seizures in acute cerebral venous and sinus thrombosis. *Eur J Neurol* 2006;13:852-6.
10. Gosk-Bierska I, Wysokinski W, Brown RD, et al. Cerebral venous sinus thrombosis: Incidence of venous thrombosis recurrence and survival. *Neurology* 2006;67:814-9.
11. Ferro JM, Bousser M-G, Canhao P, et al. European Stroke Organisation guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis – Endorsed by the European Academy of Neurology. *European Stroke Journal* 2017; 2(3): 195-221.
12. Khandelwal N, Agarwal A, Kochhar R, et al. Comparison of CT venography with MR venography in cerebral sinovenous thrombosis. *Am J Roentgenol* 2006; 187: 1637–43.
13. Linn J, Ertl-Wagner B, Seelos KC, et al. Diagnostic value of multidetector-row CT angiography in the evaluation of thrombosis of the cerebral venous sinuses. *Am J Neuroradiol* 2007; 28: 946–52.
14. Gaikwad AB, Mudalgi BA, Patankar KB, et al. Diagnostic role of 64-slice multidetector row CT scan and CT venogram in cases of cerebral venous thrombosis. *Emerg Radiol* 2008; 15: 325–33.
15. De Bruijn SFTM and Stam J for the Cerebral Venous Sinus Thrombosis Study Group. Randomized, placebocontrolled trial of anticoagulant treatment with lowmolecular-weight heparin for cerebral sinus thrombosis. *Stroke* 1999; 30: 484–8.
16. Einhaupl KM, Villringer A, Meister W, et al. Heparin treatment in sinus venous thrombosis. *Lancet* 1991; 338: 597–600.
17. Coutinho JM, Seelig R, Bousser MG, et al. Treatment variations in cerebral venous thrombosis: an international survey. *Cerebrovasc Dis* 2011; 32: 298–300.
18. Fennerty AG, Thomas P, Backhouse G, et al. Audit of control of heparin treatment. *BMJ* 1985; 290: 27–28.
19. Aarab R, van Es J, de Pont AC, et al. Monitoring of unfractionated heparin in critically ill patients. *Neth J Med* 2013; 71: 466–71.
20. Misra UK, Kalita J, Chandra S, et al. Low molecular weight heparin versus unfractionated heparin in cerebral venous sinus thrombosis: a randomized controlled trial. *Eur J Neurol* 2012; 19: 1030–6.
21. Erkens PM and Prins MH. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (9): CD001100.
22. Kim SY, Suh JH. Direct endovascular thrombolytic therapy for dural sinus thrombosis: Infusion of alteplase. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997;18:639-45.
23. Horowitz M, Purdy P, Unwin H, Carstens G, Greenlee R, Hise J, et al. Treatment of dural sinus thrombosis using selective catheterization and urokinase. *Ann Neurol* 1995;38:58-67.