

Laporan Kasus: Perbaikan Gejala pada Trombosis Sinus Vena Serebral

Symptoms Improvement of Cerebral Venous Sinus Thrombosis: A Case Report

Komang Yunita Wiryaning Putri^{1,3*}, Azham Purwandhono^{1,3}, Novan Krisno Adji^{2,3}, Muhammad Yuda Nugraha³,
Salsabilla Maula Zalfa El Hamzah³

¹Department of Neurology, Soebandi Regional Hospital, Jember, Indonesia

²Department of Neurosurgery, Soebandi Regional Hospital, Jember, Indonesia

³ Faculty of Medicine, University of Jember, Jember, Indonesia

Article Info

Article History:

Received: February 16, 2022

Accepted: April 16, 2022

Published: June 26, 2022

*) Corresponding author:

E-mail: komangyunita.fk@unej.ac.id

How to cite this article:

Putri, K.Y.W., Purwandhono, A., Adji, N.K., Nugraha, M.Y., El Hamzah, S.M.Z. (2022). Symptoms Improvement of Cerebral Venous Sinus Thrombosis: A Case Report. *Journal of Agromedicine and Medical Sciences*, 8(2), 68-71.

<https://doi.org/10.19184/ams.v8i2.3019>

3

Abstrak

*Cerebral venous sinus thrombosis (CVT) adalah salah satu penyebab stroke yang jarang terjadi dan mengancam jiwa, dengan tingkat kejadian sekitar 0,5-1% dari semua insidensi stroke. Berbagai presentasi klinis, faktor risiko, dan temuan hasil pencitraan dari penyakit ini dapat menyebabkan keterlambatan dalam diagnosis dini dan pengobatan CVT. Kami menyajikan kasus seorang perempuan 34 tahun yang datang di Instalasi Gawat Darurat (IGD) dengan onset kejang tonik-klonik umum dengan sakit kepala progresif di daerah oksipitotemporal. Berdasarkan *computed tomography (CT) scan* kepala, terdapat area hiperdens multipel dan infark vena serebri pada lobus parietal posterior kiri. Berdasar hasil evaluasi D-dimer, terjadi peningkatan kadar D-dimer (>10.000 ng/mL). Pasien diterapi dengan terapi utama heparin. Pasien dipulangkan setelah 15 hari dirawat di rumah sakit, tanpa gejala sisa.*

Kata Kunci: CVT, heparin, stroke

Abstract

Cerebral venous sinus thrombosis (CVT) is a rare cause of stroke, a life-threatening disorder that occurs in approximately 0,5-1% of all stroke incidents. Various clinical presentations, risk factors, and neuroimaging findings of this disease may cause a delay in the early diagnosis and treatment of CVT. We discuss a case of a 34-year-old female who was admitted to the emergency room (ER) with the onset of a generalized tonic-clonic seizure with a progressive headache in the occipitotemporal region. Based on head CT, there was multiple hyperdense and cerebral venous infarction in the posterior left parietal lobe. D-dimer evaluation, there was an increasing level of D-dimer (>10.000 ng/mL). The patient was treated with the primary therapy heparin. After 15 days of being hospitalized, the patient was discharged without any sequelae.

Keywords: CVT, heparin, stroke

Pendahuluan

*Cerebral venous sinus thrombosis (CVT) adalah salah satu gangguan serebrovaskular berupa *venous thromboembolism (VTE)* yang mengancam jiwa (Boussier & Crassard, 2012). CVT merupakan salah satu penyebab stroke dengan insidensi sekitar 1,32 per 100.000 penduduk atau 0,5-1% dari semua insiden stroke yang terjadi setiap tahunnya (Behrouzi & Punter, 2018;*

Coutinho et al., 2012). Manifestasi klinis CVT sangat bervariasi bergantung pada vena atau sinus yang terlibat. Kejang adalah gejala CVT pada 12-31,9 % pasien (Kalita et al., 2012). Faktor risiko yang terkait dengan CVT berbeda dari faktor risiko vaskular arteri biasa. Faktor risiko CVT dapat dikelompokkan menjadi dua: (1) faktor risiko sementara, termasuk penggunaan obat-obatan dengan efek protrombotik, kehamilan, atau infeksi sistem saraf pusat, sinus paranasal, telinga, dan mastoid, (2)



This is an open-access article distributed under the term of the Creative Commons Attribution License

(<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work id properly credited

faktor risiko permanen, termasuk kondisi medis protrombotik umum, kecenderungan genetik, atau keganasan (Behrouzi & Punter, 2018; Ulivi et al., 2020).

Variasi manifestasi klinis, faktor risiko, dan temuan *neuroimaging* penyakit ini dapat menyebabkan keterlambatan diagnosis dini dan pengobatan CVT. Diagnosis CVT yang tertunda mungkin menjadi penyebab berkembangnya komplikasi serius lainnya. Oleh karena itu, diperlukan pemahaman terkait anatomi dan patofisiologi dalam mendeteksi dan mengelola CVT.

Studi Kasus

Seorang perempuan 34 tahun dibawa ke IGD dengan kejang tipe *generalized tonic clonic*. Kejang berlangsung kurang dari 5 menit, setelah itu pasien mengalami kelemahan di keempat ekstremitas. Dari hasil anamnesis didapatkan sebelumnya pasien mengalami sakit kepala progresif sejak satu minggu yang lalu. Sakit kepala di daerah oksipitotemporal dan memburuk dari waktu ke waktu. Pasien sempat mengalami muntah sebelum dibawa ke IGD. Berdasarkan anamnesis riwayat penyakit dahulu, pasien diketahui memiliki riwayat penyakit diabetes mellitus tipe 2 (DMT2) yang tidak terkontrol dan hipertensi setelah persalinan spontan sekitar 16 bulan yang lalu.

Hasil pemeriksaan fisik di IGD didapatkan keadaan umum pasien lemah dengan skor *Glasgow Coma Scale* E3M5V5. Dari hasil pemeriksaan tanda vital tekanan darah 140/87 mmHg sedangkan tanda vital lain dalam batas normal. Hasil pemeriksaan neurologi didapatkan pupil isokor dan rangsang cahaya positif bilateral. Tidak didapatkan kaku kuduk. Kekuatan otot tidak dapat dinilai namun tidak ditemukan tanda lateralisasi pada kedua lengan ataupun tungkai. Sensasi rangsang sensorik tidak dapat dievaluasi.

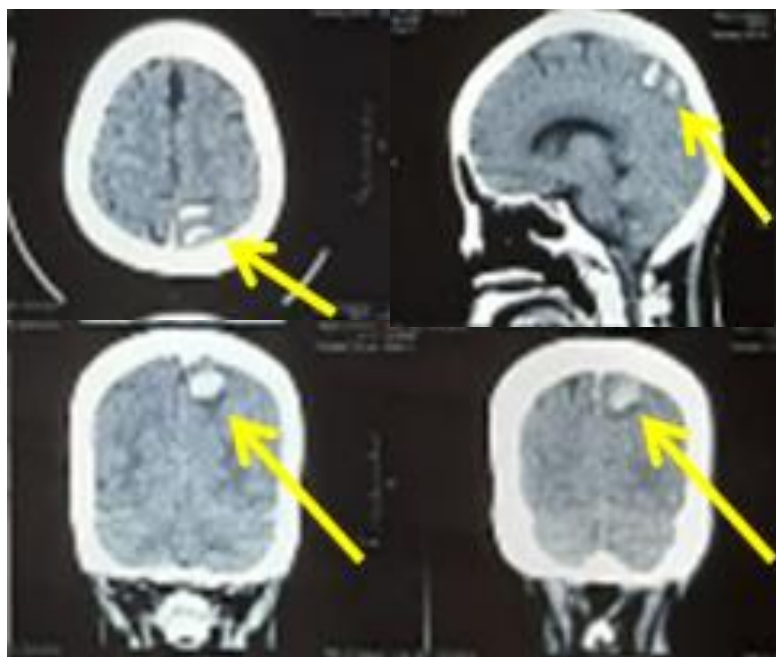
Selanjutnya dilakukan pemeriksaan laboratorium untuk menegakkan diagnosis. Dari hasil pemeriksaan darah lengkap,

serum elektrolit, tes fungsi hati, dan tes fungsi ginjal dalam batas normal. Dari hasil pemeriksaan glukosa plasma darah acak (GDA) didapatkan hiperglikemia (371 mg/dL). Berdasarkan hasil pemeriksaan radiologi menggunakan *axial computed tomography* (CT) scan menunjukkan area hiperdens multipel dan infark vena serebri pada lobus parietal posterior kiri (Gambar 1). Untuk memastikan penyebab perdarahan, pasien direncanakan untuk dilakukan CT angiografi. Sebagai tatalaksana awal, pasien diterapi dengan obat anti kejang (fenitoin) dan obat anti diabetes.

Pada hari kedua rawat inap, kesadaran pasien membaik, *compos mentis*, tetapi masih mengalami kejang tonik selama tiga kali dengan durasi kurang dari lima menit. Berdasarkan evaluasi ulang fungsi motorik didapatkan hemiparese kanan dan penurunan tonus otot. Selanjutnya pasien dilakukan pemeriksaan CT angiografi untuk mencari penyebab perdarahan. Hasil CT angiografi kepala menunjukkan temuan adanya infark vena serebral di lobus parietal kiri posterior dan trombus di sinus sagitalis superior, sebagai tanda terjadinya CVT. Kemudian pasien direncanakan pemeriksaan D-dimer untuk mengevaluasi fungsi koagulasi pasien.

Pada hari ketiga perawatan, pasien masih mengalami kejang dan tingkat kesadaran menurun (GCS E1M1V2). Berdasarkan evaluasi D-dimer, terjadi peningkatan kadar D-dimer (>10.000 ng/mL). Kemudian pasien diterapi *unfractionated heparin* (UFH) dengan dosis 80 IU/ kg IV bolus dilanjutkan dengan *pump heparin* dosis 18 IU/kg/jam. Sebelum pemberian heparin, pasien diperiksa kadar INR untuk mengevaluasi apakah ada risiko perdarahan selama perawatan. Tingkat INR pasien dalam batas normal dan tidak ada risiko perdarahan.

Setelah pemberian terapi heparin, keadaan umum pasien terus meningkat (GCS E4M6V5). Tidak ada kejang hingga hari kedelapan rawat inap. Pada hari kesembilan, pasien mengalami kejang dengan waktu kurang dari satu menit, tetapi pasien



Gambar 1. CT scan kepala tanpa kontras didapatkan adanya perdarahan (area *hyperdense*) multipel di lobus parietal posterior kiri

kemudian sadar kembali. Kejang berulang selama tiga hari berikutnya tanpa penurunan kondisi umum. Kemudian pada hari ke-13 dicoba diberikan antikoagulan oral warfarin 2 mg. Pasien kemudian dievaluasi untuk tes fungsi homeostasis, dan tidak ada risiko perdarahan. Pasien dipulangkan setelah 15 hari dirawat di rumah sakit. Pasien menerima obat anti kejang oral dan warfarin untuk dikonsumsi di rumah

Pembahasan

Diagnosis CVT dapat dibuat dengan mempertimbangkan manifestasi klinis dan dikonfirmasi dengan pemeriksaan penunjang *neuroimaging* dan pemeriksaan laboratorium. Mengingat manifestasi klinis yang bervariasi dan gejala yang unik, dokter harus memiliki kecurigaan terhadap kondisi langka dan berpotensi mengancam jiwa ini. Berdasarkan studi epidemiologi, CVT harus dicurigai pada pasien stroke yang diderita oleh anak-anak dan dewasa muda (Behrouzi & Punter, 2018; Ulivi et al., 2020), juga pada pasien dengan faktor risiko trombotik vena serebral, seperti wanita *postpartum*, mereka dengan trombofilia genetik atau didapat, dan saat ini juga sering dijumpai pada pasien dengan COVID-19 (Cavalcanti et al., 2020).

Pada 30% kasus, CVT muncul secara akut dan gejalanya muncul dalam waktu kurang dari 48 jam. Pada 50% kasus, penyakit ini muncul secara sub-akut dan gejalanya muncul antara 48 jam dan 30 hari. Bentuk kronis sesuai dengan 20% kasus, dan gejalanya berkembang selama lebih dari 30 hari hingga 6 bulan (Luo et al., 2018). Manifestasi klinis CVT seringkali bervariasi, tergantung pada lokasi dan luasnya trombotik. Secara anatomis, vena intrakranial mengandung 70% dari volume darah serebral yang terdiri atas vena sinus dura dan vena serebral dalam-superfisial. Manifestasi klinis yang paling umum berupa sakit kepala, yang muncul pada hampir 90% pasien CVT dengan tipikal menyeluruh dan progresif. Nyeri kepala terjadi karena peningkatan tekanan intrakranial akibat dari trombotik pada sinus vena besar seperti sinus sagital. Gejala visual seperti diplopia dan *papilledema* juga dapat menyertai nyeri kepala (Coutinho, 2015). Kelemahan kekuatan motorik berupa monoparesis atau hemiparesis terjadi akibat trombotik sistem vena dalam. Selain itu kejang termasuk gejala utama CVT pada 12-31,9% pasien. Kejang terjadi akibat adanya lesi hemoragik pada area supratentorial, sinus sagital superior atau trombotik vena kortikal. Dalam sebuah studi prospektif besar, 39,3% pasien dengan CVT mengalami kejang (Kalita et al., 2012). Risiko kejang secara signifikan lebih tinggi pada CVT dibandingkan dengan stroke hemoragik atau iskemik. Kejang pada CVT umumnya disebabkan oleh lesi hemoragik meskipun mekanismenya belum sepenuhnya dipahami (Conrad et al., 2013).

Terdapat berbagai macam pemeriksaan penunjang untuk mengidentifikasi adanya CVT, diantaranya adalah *digital subtraction angiography* (DSA), *magnetic resonance imaging* (MRI) ditambah *magnetic resonance venography* maupun CT scan dengan CT venografi. Namun demikian, CT dan CVT lebih sering digunakan karena sarana tersebut sudah banyak tersedia di berbagai rumah sakit dan lebih mudah dikerjakan pada instalasi gawat darurat (Behrouzi & Punter, 2018; Ferro et al., 2017). Evaluasi kondisi faktor protrombotik sangat disarankan terutama untuk mengukur kadar D-dimer pasien (Meng et al., 2014).

Kasus ini mendukung beberapa teori yang dipahami terkait dengan CVT. Pasien datang ke IGD dengan onset kejang baru. Pasien juga mengeluh sakit kepala yang memburuk. Selain itu, CT scan kepala potongan aksial menunjukkan area hiperdens multipel di lobus parietal posterior kiri yang mengindikasikan perdarahan yang awalnya diduga akibat ruptur AVM namun CT angiografi kepala menunjukkan infark vena serebral di lobus parietal kiri posterior, dan evaluasi D-dimer menunjukkan peningkatan kadar D-dimer, yaitu >10.000 ng/mL, yang merupakan suatu faktor prediktif terhadap CVT (Mahale et al., 2016).

Pembentukan trombus pada vena terdiri dari fibrin dan sel darah merah sehingga disebut "red thrombi". Hal ini akan berpengaruh pada terapi. Trombotik vena diterapi dengan antikoagulan yang targetnya adalah protein pada kaskade koagulasi, sedangkan untuk mencegah pertumbuhan dari trombus arteri, terapinya adalah antiplatelet (Mackman, 2012). Berdasarkan penelitian sebelumnya, heparin direkomendasikan sebagai obat pilihan dalam merawat pasien dewasa dengan CVT akut (Misra et al., 2012). Bukti terkait penggunaan antikoagulan oral hingga saat ini masih terbatas namun terbukti aman dan cukup efisien sehingga juga dianjurkan untuk menggunakan antikoagulan oral selama 3-12 bulan untuk mencegah CVT berulang dan kejadian tromboemboli vena (VTE) lainnya (Bose et al., 2021; Wasay et al., 2019). Selama perawatan di rumah sakit, pasien mendapatkan fenitoin dan heparin intravena yang dilanjutkan dengan menggunakan fenitoin oral dan warfarin oral saat pasien dipulangkan. Tidak didapatkan keluhan kejang dan nyeri kepala saat pasien kontrol di pelayanan rawat jalan.

Pada studi jangka panjang terhadap 161 pasien CVT dalam periode 1987-2013 didapatkan keluaran klinis fungsional yang baik (84%), meskipun gejala residual seperti kejang, nyeri kepala, gangguan penglihatan, depresi masih cukup sering ditemukan. Penggunaan obat antitrombotik seperti antikoagulan dan aspirin dapat menurunkan risiko terjadinya kekambuhan (Hiltunen et al., 2016).

Kesimpulan

Diagnosis CVT seringkali tertunda karena variasi gejala dan faktor risiko sehingga dapat berkembang menjadi komplikasi serius. Pentingnya memahami riwayat perjalanan klinis pasien dan pemeriksaan penunjang yang tepat untuk mendiagnosis CVT. Pemberian antikoagulan cukup aman dan rasional meskipun didapatkan adanya perdarahan intrakranial.

Deklarasi konflik kepentingan

Tidak ada konflik kepentingan dalam penulisan laporan kasus ini.

Ucapan Terima Kasih

Kami mengucapkan terima kasih kepada Fakultas Kedokteran Universitas Jember dan RSD dr. Soebandi Jember.

Kontribusi Penulis

Konsep dan desain penelitian disusun oleh Komang Yunita Wiryaning Putri, Azham Purwandono dan Novan Krisno Adji berkontribusi dalam merevisi manuskrip. Pengumpulan data dan penyusunan manuskrip dilakukan oleh Muhammad Yuda Nugraha dan Salsabila Maula El Hamzah.

Daftar Pustaka

- Behrouzi, R., & Punter, M. (2018). Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis. *Clinical Medicine (London, England)*, 18(1), 75–79. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.18-1-75>
- Bose, G., Graveline, J., Yogendrakumar, V., Shorr, R., Fergusson, D. A., Le Gal, G., ... Dowlathshahi, D. (2021). Direct oral anticoagulants in treatment of cerebral venous thrombosis: a systematic review. *BMJ Open*, 11(2), e040212. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-040212>
- Bousser, M.-G., & Crassard, I. (2012). Cerebral venous thrombosis, pregnancy and oral contraceptives. *Thrombosis Research*, 130 Suppl 1, S19–22. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2012.08.264>
- Cavalcanti, D. D., Raz, E., Shapiro, M., Dehkharghani, S., Yaghi, S., Lillemoe, K., ... Nelson, P. K. (2020). Cerebral Venous Thrombosis Associated with COVID-19. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 41(8), 1370–1376. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6644>
- Conrad, J., Pawlowski, M., Dogan, M., Kovac, S., Ritter, M. A., & Evers, S. (2013). Seizures after cerebrovascular events: risk factors and clinical features. *Seizure*, 22(4), 275–282. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2013.01.014>
- Coutinho, J M. (2015). Cerebral venous thrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis : JTH*, 13 Suppl 1, S238–44. <https://doi.org/10.1111/jth.12945>
- Coutinho, J.M., Zuurbier, S. M., Aramideh, M., & Stam, J. (2012). The incidence of cerebral venous thrombosis: a cross-sectional study. *Stroke*, 43(12), 3375–3377. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.671453>
- Ferro, J. M., Bousser, M.-G., Canhã, P., Coutinho, J. M., Crassard, I., Dentali, F., ... Stam, J. (2017). European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis - endorsed by the European Academy of Neurology. *European Journal of Neurology*, 24(10), 1203–1213. <https://doi.org/10.1111/ene.13381>
- Hiltunen, S., Putaala, J., Haapaniemi, E., & Tatlisumak, T. (2016). Long-term outcome after cerebral venous thrombosis: analysis of functional and vocational outcome, residual symptoms, and adverse events in 161 patients. *Journal of Neurology*, 263(3), 477–484. <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7996-9>
- Kalita, J., Chandra, S., & Misra, U. K. (2012). Significance of seizure in cerebral venous sinus thrombosis. *Seizure*, 21(8), 639–642. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2012.07.005>
- Luo, Y., Tian, X., & Wang, X. (2018). Diagnosis and Treatment of Cerebral Venous Thrombosis: A Review. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10, <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00002>
- Mackman, N. (2012). New insights into the mechanisms of venous thrombosis. *The Journal of Clinical Investigation*, 122(7), 2331–2336. <https://doi.org/10.1172/JCI60229>
- Mahale, R., Mehta, A., John, A. A., Buddaraju, K., Shankar, A. K., Javali, M., & Srinivasa, R. (2016). Acute seizures in cerebral venous sinus thrombosis: What predicts it? *Epilepsy Research*, 123, 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2016.01.011>
- Meng, R., Wang, X., Hussain, M., Dornbos, D. 3rd, Meng, L., Liu, Y., ... Ji, X. (2014). Evaluation of plasma D-dimer plus fibrinogen in predicting acute CVST. *International Journal of Stroke : Official Journal of the International Stroke Society*, 9(2), 166–173. <https://doi.org/10.1111/ijss.12034>
- Misra, U. K., Kalita, J., Chandra, S., Kumar, B., & Bansal, V. (2012). Low molecular weight heparin versus unfractionated heparin in cerebral venous sinus thrombosis: a randomized controlled trial. *European Journal of Neurology*, 19(7), 1030–1036. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2012.03690.x>
- Ulivi, L., Squitieri, M., Cohen, H., Cowley, P., & Werring, D. J. (2020). Cerebral venous thrombosis: a practical guide. *Practical Neurology*, 20(5), 356 LP – 367. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2019-002415>
- Wasay, M., Khan, M., Rajput, H. M., Farooq, S., Memon, M. I., AlRukn, S. A., ... Awan, S. (2019). New Oral Anticoagulants versus Warfarin for Cerebral Venous Thrombosis: A Multi-Center, Observational Study. *Journal of Stroke*, 21(2), 220–223. <https://doi.org/10.5853/jos.2019.00150>