

Pemberian Antitrombotik pada Pasien *Acute Limb Ischaemia* dengan *Cerebral Arteriovenous Malformation* (CAM): Sebuah Laporan Kasus

Yaumi Faiza¹, Putrya Hawa^{1*}

¹ Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Pertahanan RI

Artikel Laporan Kasus

Abstrak

Kata Kunci:

Arteriovenous malformation, Acute Limb Ischaemia, anti trombotik.

Riwayat Artikel:

Dikirim: 20 Januari 2023
Diterima: 28 Januari
2024 Terbit: 31 Januari
2024

Korespondensi Penulis:

dr.putrya@gmail.com



Acute Limb Ischaemia (ALI) adalah penurunan mendadak perfusi arteri ekstremitas bawah. Pada pemeriksaan fisik bisa dijumpai hilangnya denyut nadi bagian distal oklusi, kulit dingin dan pucat, penurunan respon sensorik dan kekuatan otot. *Cerebral arteriovenous malformation* (AVM) merupakan suatu kelainan pada pembuluh darah otak. Keadaan dinding pembuluh darah otak yang terbentuk tidak sebaik dengan pembuluh darah normal sehingga mudah pecah dan menimbulkan masalah intraserebral. Seorang wanita umur 38 tahun datang ke IGD dengan nekrosis setinggi betis kiri dan kelima jari kaki kiri yang dialami sejak 1 minggu sebelum masuk RS. Pasien ini telah dilakukan PTA tanpa stent pada *A. Iliaca sinistra* (total oklusi), dan pemberian antitrombotik, dan direncanakan amputasi. Pasien menolak untuk amputasi dan menyatakan pulang paksa.

Abstract

Acute Limb Ischaemia (ALI) is a sudden decrease in arterial perfusion in the limb. The signs of ALI are paresthesia, pain, pallor, pulselessness, poikilothermia, paralysis. *Cerebral arteriovenous malformation* (AVM) is an abnormality of brain blood vessels, which are easily to be ruptured. A 38 years old female was hospitalized with necrotic left limb with for a week. Percutaneous Transluminal Angiography was undergone and it showed that there was a total occlusion in left iliaca artery. She was administered antithrombotic, and planned to amputations. But she disagreed for amputation, and discharged

1. PENDAHULUAN

Acute Limb Ischaemia (ALI) adalah kondisi dimana terjadi penurunan mendadak perfusi tungkai yang biasa melibatkan trombus dan emboli. Trombus dapat berasal dari perkembangan penyakit arteri, diseksi aorta, thrombus graft, aneurisma, hiperkoagulabilitas, iatrogenik, dan lainnya.¹ Ketika diagnosis ditegakkan, pengobatan dengan *unfractionated* heparin harus dimulai. Pemilihan terapi bergantung pada gambaran klinis, terutama apakah terdapat defisit neurologis.²

Cerebral Arteriovenous Malformation (AVM) adalah suatu keadaan anomali dari tahap perkembangan pembuluh darah di otak. Arteri dengan diameter besar yang kaya akan oksigen mengalir langsung ke vena tanpa melalui fase kapiler. Cerebral AVM dapat terbentuk di berbagai tempat tetapi lokasi paling sering adalah arteri serebri media. Keadaan dinding pembuluh darah otak

yang terbentuk tidak sebaik dengan pembuluh darah normal sehingga mudah pecah dan menimbulkan masalah intraserebral. Manifestasi klinis AVM serebral yang paling sering adalah perdarahan intraserebral (40-60 %), dan 30 % dari perdarahan intraserebral pada AVM mengalami kejang.^{3,4} Masih sedikit penelitian mengenai keamanan penggunaan antitrombotik pada pasien dengan AVM. Secara patologis, terjadi kerusakan dan kebocoran pada lapisan endotelium, yang secara teori akan meningkatkan risiko perdarahan pada pemakaian antitrombotik.^{3,4}

Laporan kasus ini akan membahas tentang risiko perdarahan akibat pemberian antitrombotik pada pasien ALI dengan AVM serebral.

2. DESKRIPSI KASUS

Pasien seorang wanita berusia 38 tahun datang ke RS dengan keluhan nyeri pada kaki kiri sejak 1 minggu sebelum masuk RS, nyeri terasa berat seperti ditusuk-tusuk. Keluhan disertai dengan kehitaman pada kaki yang sama. Awalnya kehitaman terbatas pada pergelangan kaki, makin lama makin naik sampai ke betis, dan bertambah berat sejak 2 hari terakhir. Sebelumnya diawali dengan kebas dan dingin di jari kaki kiri sejak 2 minggu sebelum masuk RS, kemudian jari mulai kehitaman, dan menjalar ke betis. Nyeri dirasakan terus menerus baik istirahat maupun saat digerakkan sehingga pasien tidak dapat berjalan. Kaki kanan tidak ada keluhan. Demam sejak 1 hari sebelum masuk RS, demam tidak tinggi, tidak menggigil ataupun keringat banyak.

Kejang berulang dimana kejang terjadi 20 hari sebelum masuk RS, terjadi tiba-tiba saat pasien sedang istirahat, dimana kejang terjadi selama 2-3 menit. Sebelum kejang pasien merasakan kesemutan pada tangan kanan 1-15 detik, kemudian diikuti dengan kelonjotan pada tangan kanan yang dirasakan menjalar sampai ke wajah 1-2 menit. Saat kejang mulut mencong ke kiri, mata mendelik keatas. Saat kejang dan setelah kejang pasien tetap sadar. Kejang berulang dengan pola yang sama sebanyak 3 kali dengan jarak antar kejang $\frac{1}{2}$ sampai 1 jam. Selanjutnya kejang berulang dengan pola awal yang sama namun menjalar sampai seluruh tubuh. Awalnya pasien masih sadar, namun saat kejang seluruh tubuh pasien tidak sadar. Setelah kejang pasien sadar kembali dan terlihat kelelahan. Keluhan disertai dengan kelemahan anggota gerak kanan dirasakan sejak 3 hari sebelum kejang. Kejang terkontrol dengan karbamazepin 2x200 mg dan topiramat 2x50 mg (po/per oral).

Riwayat kejang sejak pasien berumur 18 tahun, yaitu tahun 1998, dengan pola kejang yang sama, jika kejang berlanjut ke seluruh tubuh pasien tidak sadar, dan pasien telah didiagnosa dengan epilepsi. Terapi yang dikonsumsi karbamazepin, fenitoin, gabapentin, luminal. Pasien tidak kontrol teratur. Riwayat hipertensi dengan tekanan darah sistolik tertinggi 150 mmHg, tidak kontrol teratur, Riwayat DM sejak 5 tahun yang lalu dengan GDS tertinggi 300, mendapat terapi glimepirid, tidak kontrol teratur. Pada pemeriksaan fisik, keadaan umum sedang dengan kesadaran compos mentis kooperatif, tekanan darah 150/80 mmHg, frekuensi nadi 112 kali permenit, nafas 24 kali permenit dan suhu 38⁰ C. Pemeriksaan nervus kranialis, dalam batas normal, kekuatan motorik hemiparese dekstra dengan kekuatan 4/4/4/4 ekstremitas superior dan inferior, eotonus eutrofi, dan kekuatan 5/5/2/2 pada ekstremitas superior dan inferior sinistra. Pemeriksaan reflek fisiologis dan patologis dalam batas normal.

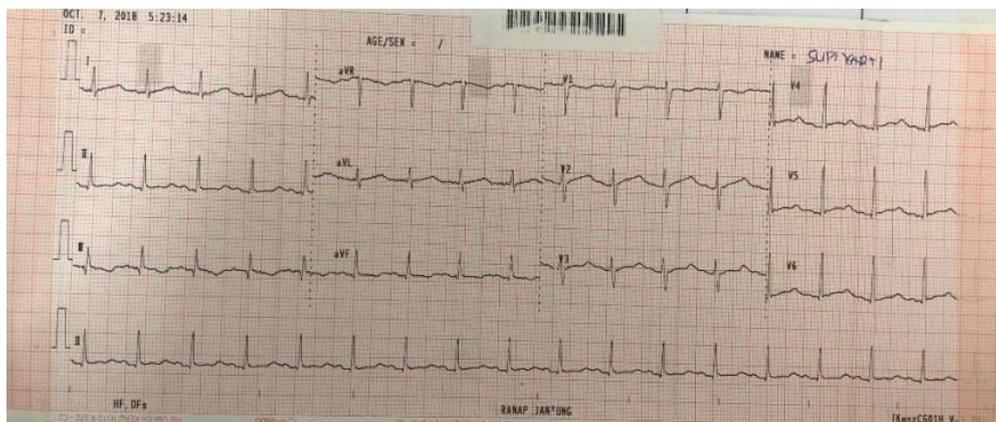
Pada pemeriksaan ekstremitas tungkai kiri bawah : teraba dingin $\frac{1}{2}$ bawah, berwarna kehitaman dan nyeri. Pulsasi pada a. Femoralis sinistra (+), namun pulsasi pada a. Poplitea, a. Tibialis, dan a. Dorsalis pedis sinistra (-). Pulsasi arteri pada ekstremitas inferior dekstra (+).



Gambar 1. Ekstremitas Tungkai Kiri Bawah

Berdasarkan pemeriksaan elektrokardiogram (EKG) didapatkan irama sinus, laju QRS 100 kali per menit, sumbu jantung normal, gelombang P normal, interval PR 160 ms, durasi QRS 60 ms, inversi gelombang T pada sadapan III, dan aVF. Pembesaran ventrikel kanan dan kiri (-).

Kesan : dalam batas normal



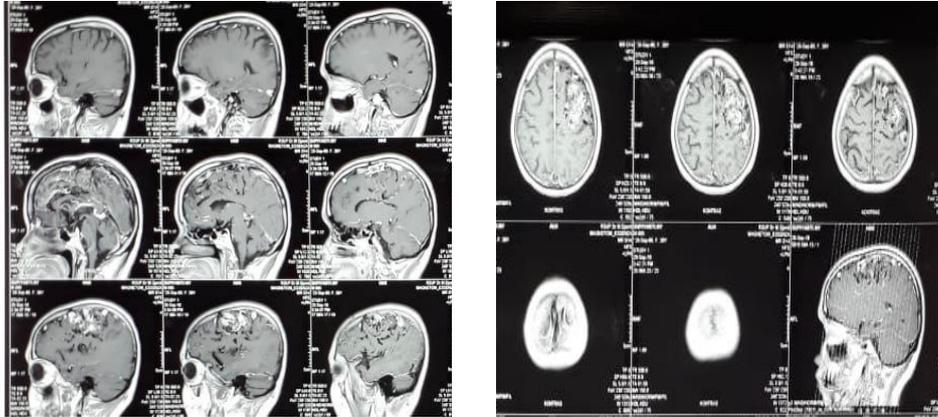
Gambar 2. Gambaran EKG saat Masuk

Dari pemeriksaan laboratorium darah didapatkan hemoglobin 11.2 gr/dL, leukosit 22.810 sel/mm³, hematokrit 32 % dan trombosit 309.000 sel/mm³. Kadar gula darah 434 mg/dL, ureum 30 mg/dL, kreatinin 0.7 mg/dL. Kadar natrium pasien 131 Mmol/L, kalium 3.4 Mmol/L, kalsium 8.8 mg/dL dengan klorida 97 Mmol/L. Total protein 6,6 g/dl, albumin 2.9 g/dl, globulin 3,7 g/dl, bilirubin total 0,4 mg/dl ; SGOT 41 u/L, SGPT 21 u/L. PT 16.5 dtk, APTT 46.9 dtk, INR 1.59. Pada pemeriksaan urin, warna keruh, leukosit 4-5/LPB, eritrosit 2-3/LPB, yeast (+), protein (+), glukosa (++) , benda keton (+++)

Brain Ct scan tanpa kontras: Kesan: Atrofi serebri di lobus parietal sinistra dengan edema serebri, dengan kalsifikasi multipel di lobus prietal sinistra DD/ Lesi vaskuler DD/ SOL. Anjuran : Brain CT dengan kontras. Pada pemeriksaan MRI dengan kontras dan MRA: Pada regio frontotemporal kiri, tampak gambaran multipel serpigenous, tortous vaskuler dan flow void dan nidus, dan sesudah pemberian kontras tampak enhance in homogen. Tidak ada midline shift. Tidak ada perifocal udem, sulci tidak melebar. Sistem ventikel lateralis ventrikel 3, 4 baik dan tidak melebar, sisterna basalis, quadregeminal baik, ganglia basa, thalamus, capsula interna baik, medula oblongata, pons, cerebelum dan CPA baik. Sella tursika, clivus, pituitary gland baik, tidak ada herniasi tonsil cerebelum. Tidak

tampak adanya perdarahan intracranial, Pada MRA, tampak gambaran multipel vasculer pada cabang a. Cerebri media dan a. Serebri frontalis sisi kiri dan tampak beranastomose. Tidak tampak gambaran aneurisma.

Kesan : AVM regio frontotemporal kiri.



Gambar 3. Brain MRI Pasien dengan Gambaran AVM di Frontotemporal Sinistra

Pasien didiagnosis dengan Acute Limb Ischaemia (ALI) grade 3 pedis sinistra + epilepsi simptomatik ec AVM serebral + DMT2 tidak terkontrol dengan ketosis + hipoalbuminemia + hiponatremia + susp CAP.

Pasien awalnya rawatan interna karena adanya DMT2 tidak terkontrol dengan ketosis, dan diberikan insulin sebagai terapi critical ill dan koreksi hipoalbumin dan hiponatremia. Pasien juga mendapat ceftriakson 2x1 gr (IV) dan drip heparin. Setelah 2 hari dirawat di bagian interna, pasien alih rawat ke bagian jantung dengan ALI grade 3. Saat pindah rawat, pada pemeriksaan tungkai kiri terdapat pulselessness a. Femoralis, pallor setinggi regio femoral sinistra, parestesi, paralyzing (-), muscle weak + mild-moderate. Pasien direncanakan untuk cek APTT /12 jam, dan lanjut critical ill insulin, heparin 1000 cc/24 jam, aspilet 1x80 mg, cilostazol 2x100 mg, simvastatin 1x20 mg. Pemeriksaan post terapi insulin adalah PT. 19.4 dtk, APTT 43.8 dtk.

Lalu pasien dilakukan PTA tanpa stent pada a. Iliaka sinistra dengan hasil total oklusi di a. Iliaka sinistra, dengan flow (-). Pasien direncanakan lanjut drip heparin dan konsul bedah vaskular. Pasien dikonsulkan ke bagian neurologi dengan diagnosis epilepsi sekunder ec AVM serebral dengan terapi fenitoin 3x100 mg (po) dan topiramet 2x50 mg (po). Pasien tidak ada kejang selama rawatan dengan terkontrol obat.

Setelah 5 hari rawatan di bangsal jantung, pasien menyatakan pulang atas permintaan sendiri dan menolak dilakukan tindakan amputasi. Pasien pulang dengan terapi aspilet 1x80 mg, simvastatin 1x20 mg dan obat kejang dilanjutkan.

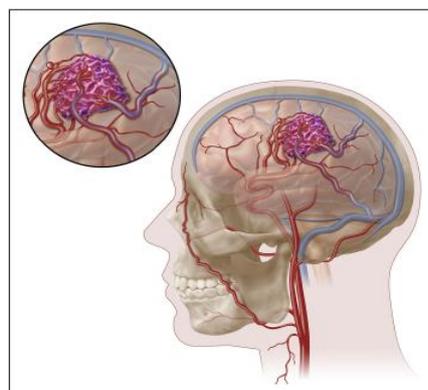


Gambar 4. PTA Pasien dengan Gambaran Oklusi Total pada A. Iliaca Sinistra

3. DISKUSI

Malformasi arteri vena pada serebral merupakan keadaan anomali pembuluh darah secara kongenital yang berasal dari *maldevelopment* dari jaringan kapiler sehingga menyebabkan terbentuknya fistula sebagai koneksi langsung antara arteri dan vena serebral tanpa adanya perantara kapiler. Dimana arteri dengan diameter besar yang kaya akan oksigen mengalir langsung ke vena tanpa melalui fase kapiler. Gejala yang paling umum adalah perdarahan serebral dan kejang. Gejala lain dapat berupa adanya defisit neurologis fokal dan nyeri kepala yang dapat berkembang secara terpisah dengan pendarahan otak. Sehingga penggunaan pemeriksaan pencitraan serebral dapat cukup luas dan malformasi arteriovena dapat ditemukan secara kebetulan.^{5,6,7}

AVM serebral memiliki karakteristik anatomi dan fisiologi hemodinamik yang unik, dengan adanya hubungan langsung antara arteri dan vena tanpa kapiler. Hubungan tersebut terdiri dari saluran abnormal yang mengalami dilatasi dan kusut, yang bukan berasal dari jaringan arteri maupun vena. Saluran tersebut di sebut dengan nidus. Darah mengalir dari arteri ke vena melalui nidus, menghasilkan aliran darah yang lebih tinggi dari normal pada *feeding arteries* dan drainase vena dan tekanan yang lebih tinggi dari normal pada vena. Faktor lain yang berkontribusi terhadap fisiologi vaskular pada AVM yaitu laju aliran dan gaya gesek yang tinggi sehingga terjadi obstruksi aliran vena.⁸



Gambar 5. Gambaran AVM Superfisial pada Korteks⁸

Bentuk malformasi arteri vena ini dibagi menggunakan skala penilaian yang dapat digunakan untuk untuk prediksi hasil pengobatan. Skala yang paling banyak digunakan adalah Skala penilaian Spetzler – Martin (Tabel 1) yang awalnya dikembangkan untuk memprediksi hasil dari pengobatan mikrosurgikal tetapi juga bisa digunakan untuk memprediksi hasil radiosurgikal.⁶

Tabel.1 Spetzler Martin Grading Scale untuk AVM Serebral⁶

Lesion Characteristic	Points
Size	
Small (<3 cm)	1
Medium (3–6 cm)	2
Large (>6 cm)	3
Location	
Noneloquent	0
Eloquent	1
Veins	
Superficial	0
Deep	1

AVM serebral merupakan lesi vaskular yang jarang terjadi dan pada umumnya dapat terlihat dengan manifestasi perdarahan intraserebral spontan. Selain itu dapat ditemukan adanya gejala kejang, atau nyeri kepala. Gejala lain dapat berupa defisit neurologis yang disebabkan oleh adanya “*steal phenomena*” akibat perubahan perfusi pada jaringan disekitarnya.⁵

Gambaran klinis perdarahan otak dari AVM tergantung pada tingkat cedera pada struktur otak yang terlibat, fungsi dari lokasi lesi seperti fungsi motorik, sensorik, visual, dan bahasa (area korteks), serta tingkat kerusakan pada daerah subkorteks. Gambaran anatomi berhubungan dengan kejadian perdarahan diantaranya karena adanya aneurisma intrakranial atau drainase vena dalam (drainase ke dalam sistem galenik), obstruksi aliran vena, dan lokasi infratentorial. Faktor genetik dan perdarahan mikroskopis juga berhubungan dengan perdarahan.

Empat pendekatan terapeutik untuk mengobati malformasi arteri: operasi, radiosurgery, embolisasi, dan perawatan konservatif. Terdapat empat masalah utama yang menyulitkan pengambilan keputusan klinis dalam tatalaksana yaitu variasi di antara malformasi arteri di otak sehubungan dengan ukuran, lokasi, dan anatomi pembuluh darah terperinci.⁵

Resiko perdarahan malformasi arteriovenosa serebral adalah sekitar 3% setiap tahunnya, tetapi tergantung pada gambaran klinis dan anatomi dari malformasi, risikonya mungkin serendah 1% atau setinggi 33%. Resiko serebral perdarahan meningkat jika pasien mengalami episode perdarahan sebelumnya atau jika malformasi berada jauh di dalam otak atau batang otak atau dicirikan oleh drainase vena eksklusif yang dalam. Atas dasar berbagai model, pasien yang tidak memiliki faktor risiko ini, memiliki risiko sangat rendah untuk perdarahan otak (<1% per tahun), pasien dengan salah satu faktor ini berisiko rendah (3 hingga 5% per tahun), pasien dengan dua faktor berisiko sedang (8 sampai 15% per tahun), dan pasien dengan ketiga faktor berisiko tinggi (> 30% per tahun). Fitur anatomi lain yang dikaitkan dengan perdarahan termasuk a berry aneurisma pada arteri yang memberi makan malformasi arteri dan pembatasan drainase vena dari malformasi. Pembatasan drainase vena terjadi dari penyempitan atau oklusi satu atau lebih dari urat nadi utama dari malformasi arteriovenosa. Karena itu, pembatasan aliran keluar vena dikaitkan dengan risiko tertinggi saat malformasi lainnya memiliki satu vena penguras.⁶

Penelitian prospektif observasional menunjukkan bahwa manifestasi klinis berupa kejang berhubungan dengan lokasi AVM pada lobus temporal dan lobus frontal dan pada lokasi superfisial

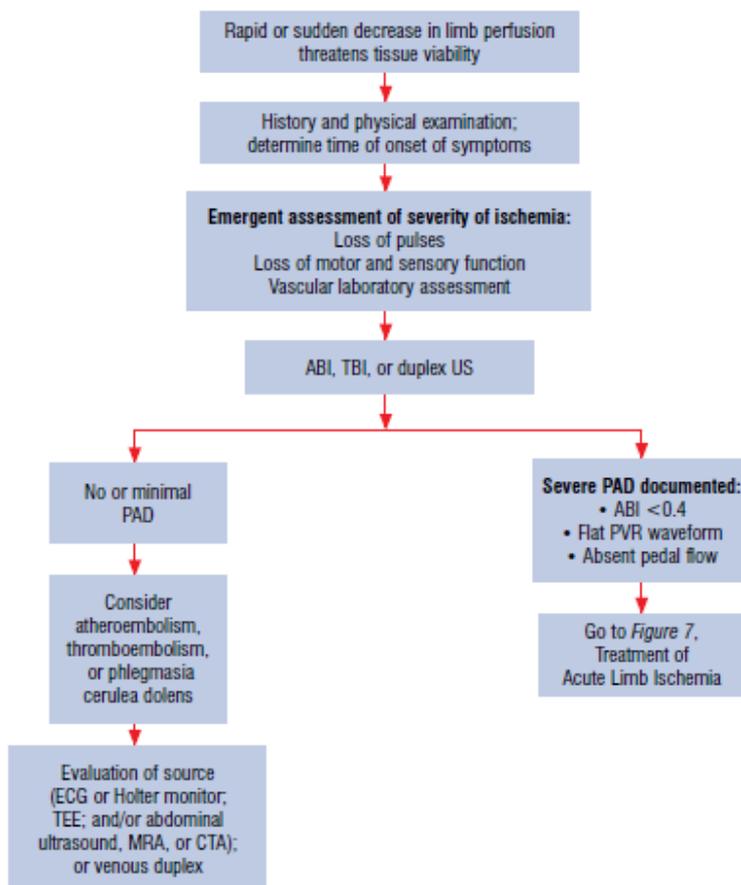
dari serebral dimana hubungan yang sangat bermakna pada lokasi di lobus temporal. Pada kasus AVM serebral yang tidak pecah juga menambahkan bahwa drainase vena superfisial dan adanya varises pada drainase vena akan berhubungan dengan kejang, sedangkan lokasi pada fossa posterior dan lokasi yang dalam secara statistik berhubungan dengan tidak terjadinya kejang.⁹

Pada kasus ini, pasien sudah dikenal dengan epilepsi sejak 20 tahun yang lalu dan telah mendapatkan terapi dari spesialis saraf, namun kontrol tidak teratur, pasien telah minum obat anti epilepsi secara teratur, namun pasien masih mengalami kejang dengan frekuensi 1 kali per bulan sampai 1-2 kali per tahun. Kejang pertama kali pada saat usia 18 tahun pasien tidak dilakukan pemeriksaan imaging. Brain CT dan MRI dilakukan setelah pasien berumur 38 tahun dengan indikasi adanya kelemahan anggota gerak kanan.

Acute limb ischaemia (ALI) adalah masalah vaskular yang membutuhkan perhatian khusus. Pertama karena membutuhkan revaskularisasi trombolitik atau pembedahan amputasi yang terjadi pada 10-20 % selama rawatan, dan sebagian besar diatas lutut. Kedua, angka kematian dan komplikasi cukup tinggi dimana sekitar 15-20 % meninggal dalam 1 tahun. Setelah 2 tahun amputasi di bawah lutut, 30 % meninggal dan 15 % butuh amputasi atas lutut, 15 % yang amputasi kontralateral, dan hanya 40 % yang bisa mobilisasi penuh. Ketiga, aterosklerosis merupakan penyakit sistemik, yang bisa menyebabkan coronary artery disease dan penyakit serebrovaskular.¹⁰

Antikoagulan merupakan terapi intervensi dalam pengobatan dan preventif untuk trombosis, termasuk *Acute Limb Ischaemia* (ALI), *Deep Vein Thrombosis* (DVT), atrial fibrilasi, *acute coronary syndrome* (ACS) dan pasien post-operasi jantung. Kelalaian dalam penggunaan antikoagulan dapat menyebabkan *medical error*. Perdarahan merupakan komplikasi utama dari terapi antikoagulan, bahkan saat diberikan dalam rentang terapi yang aman.¹¹ Pemberian heparin pada pasien ini diindikasikan untuk penatalaksanaan *Acute Limb Ischemia* (ALI), sesuai dengan guideline AHA tentang penatalaksanaan *Peripheral artery disease* (PAD).

Adanya gejala 6P (*paresthesia, pain, pallor, pulselessness, poikilothermia, paralysis*) merupakan pertanda adanya sumbatan pembuluh darah akut. Sebaliknya, sumbatan kronik ditandai adanya perubahan pada kulit, rambut, atrofi kulit dan jaringan subkutan serta otot. Pemeriksaan fisik pada ALI akan ditemukan hilangnya pulsasi arteri, perabaan yang dingin dan warna kulit yang pucat, adanya ulkus iskemik dan atau ganggren. Evaluasi vaskular dengan palpasi dan auskultasi dopper vaskular dan harus dihitung ratio *ankle-brachial index* (ABI) untuk menentukan tekanan perfusi (Purcell D, Salzberg M, Kan V, 2015). Adanya rasa nyeri, tungkai yang teraba dingin dan hilangnya pulsasi arteri setinggi A. iliaka sinistra merupakan poin diagnosis yang mengarah adanya PAD yaitu *Acute Limb Ischemia*.



Gambar 6. Alur Penegakan Diagnosis *Acute Limb Ischemia* ¹²

Setelah diagnosis ditegakkan dari pemeriksaan fisik, maka ada beberapa pemeriksaan penunjang untuk ALI, tidak hanya untuk menentukan lokasi pasti dari oklusi, tapi juga untuk menentukan pilihan terapi untuk pasien. Pemeriksaan USG Doppler 2 dimensi merupakan yang terbanyak digunakan. Gold standar untuk pemeriksaan kerusakan vaskular adalah *Digital Subtraction Angiography* (DSA). *Magnetic Resonance Angiography* (MRA) dan CT-Angiografi dengan kontras merupakan pemeriksaan imaging non invasive untuk melihat sirkulasi arteri dengan resolusi yang sangat tinggi (Dvorak M,2010). Telah dilakukan pemeriksaan Doppler Vaskuler pada tungkai kiri pasien dan didapatkan kesan trombus di arteri – vena femoralis. Lalu dilakukan *Percutaneous Trombectomy Aspiration* (PTA) setinggi A. Iliaca sinistra, didapatkan total oklusi di a. iliaca sinistra dengan pemberian heparin 7000 iu saat dilakukan tindakan. Setelah tindakan, pasien sadar, nyeri kepala (-), dan tekanan darah 120/70 mmHg.

Saat pasien dicurigai menderita *Acute Limb Ischemia*, maka harus segera didiskusikan dengan dokter bedah vaskular. Waktu sangat menentukan prognosis dari pasien, semakin cepat penanganannya maka peluang keberhasilan menyelamatkan ekstremitas dan nyawa pasien semakin besar. Jika tidak ada kontraindikasi (seperti *acute aortic dissection or multiple trauma*, ataupun trauma kepala berat) maka pemberian heparin intravena berguna untuk membatasi pembentukan trombus dan menjaga sirkulasi kolateral.¹³

Data dari sebuah penelitian yang cukup besar menyebutkan bahwa >10% pasien yang mendapat UFH akan mengalami komplikasi berupa perdarahan yang cukup banyak, termasuk perdarahan

intrakranial, perdarahan retroperitoneal dan gastrointestinal. Penggunaan heparin hendaknya menggunakan normogram sesuai berat badan pasien.¹⁴ Pada pasien ini dengan diagnosis ALI grade 3 dengan AVM serebral di frontotemporal sinistra, telah diberikan antitrombotik yaitu heparin 1000 u sebagai antikoagulan dan aspirin 1x80 mg serta cilostazol sebagai antiagregasi trombosit.

Sekitar 2% semua perdarahan intraserebral disebabkan oleh rupturnya AVM. Suatu penelitian berbasis populasi menyebutkan bahwa 35-50% pasien AVM mengalami perdarahan intraserebral, yang menyebabkan 80% morbiditas pada tahun pertama, 40% dengan disabilitas permanen, dan 15% mortalitas.¹⁵

Secara teori, AVM serebral mempunyai kecenderungan sekitar 2% terjadinya ruptur sehingga menjadi perdarahan intraserebral. Namun belum ada data yang cukup untuk mendukung teori tersebut. Beberapa penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa tidak terdapat peningkatan kejadian perdarahan intraserebral spontan pada AVM pada pemberian antitrombotik. Penelitian yang dilakukan oleh Schneble menyebutkan bahwa 16 pasien AVM yang diteliti dengan stroke iskemik ataupun infark miokard, dimana 11 pasien mendapat terapi antiplatelet dan 5 orang mendapat terapi antikoagulan jangka panjang, tidak satupun mengalami perdarahan intraserebral hingga follow up 5 tahun, baik itu lesi AVM tunggal ataupun multipel. Sehingga penelitian tersebut menganjurkan untuk tidak menunda pemberian antitrombotik pada pasien AVM dengan stroke iskemik ataupun infark miokard.¹⁶

Walaupun beberapa studi sebelumnya menghubungkan perdarahan intraserebral dan AVM, namun apakah penggunaan antitrombotik aman pada AVM masih belum diketahui. Pada pasien dengan AVM yang membutuhkan antitrombotik, para klinisi berpedoman hanya berdasarkan pengalaman pribadi, dan pendapat ahli, dan belum ada guideline khusus mengenai hal ini.¹⁷

Pada penelitian yang dilakukan oleh Carmelo, terdapat 10 pasien AVM yang mendapat terapi antitrombotik, dan di follow up selama 4 tahun, tidak satupun yang mengalami perdarahan intraserebral. Oleh karena itu dibutuhkan penelitian lebih lanjut dengan populasi yang lebih besar.¹⁸ Sebuah laporan kasus menyebutkan bahwa 2 pasien AVM yang diberi terapi fibrinolitik, satu pasien mengalami perdarahan intraserebral dari AVM dan satu kasus yang lainnya dengan pemberian *intravenous tissue plasminogen activator* karena stroke iskemik, tidak mengalami ruptur pada AVM nya.¹⁹

Pada penelitian yang dilakukan oleh Kelly et al, 40 pasien membutuhkan antitrombotik setelah terdiagnosa AVM. Dari 40 pasien stroke hemoragik yang diteliti, 4 pasien (10%) dengan AVM multipel. Terdapat 32 pasien mendapat antiplatelet saja, 6 pasien dengan terapi antikoagulan, dan 2 pasien lainnya mendapat antiplatelet dan antikoagulan.²⁰

Sebuah kasus yang dilaporkan oleh Proner J, menyebutkan bahwa pada pasien AVM dengan infark miokard akut dan diberi 6 mg bolus tissue plasminogen activator dan dilanjutkan dengan infus 54 mg/jam selama 1 jam lalu 20 mg/jam selama 2 jam. Heparin 5000 iu bolus diberikan 1 jam pertama, dilanjutkan dengan 1000 iu/jam. Setelah 7 jam protokol, pasien tiba-tiba menjadi hemiplegi sinistra dan penurunan kesadaran. Brain CT menunjukkan adanya perdarahan intraserebral luas.²¹

Laporan kasus oleh Sumner menyebutkan bahwa 1 pasien dengan AVM serebral dengan emboli paru luas yang diterapi dengan rTPA, menunjukkan tidak terjadi ruptur AVM setelah terapi yang dibuktikan dengan brain CT scan. Namun penulis tetap untuk tidak menganjurkan pemberian trombolisis pada pasien AVM ataupun aneurisma, meskipun berapa besar risiko trombolisis yang

memicu perdarahan intraserebral belum diketahui. Dan keputusan pemberian trombolisis sistemik pada pasien dengan AVM sebaiknya dipertimbangkan dan hanya bersifat individu.^{23,24,25}

Pada kasus ini, pasien diberikan antitrombotik yaitu aspirin dan heparin selama 4 hari. Pada saat pemberian heparin dan 4 hari pasca pemberian antitrombotik hingga pasien pulang, tidak didapatkan tanda-tanda dan gejala adanya ruptur AVM. Hal ini sinkron dengan beberapa penelitian dan laporan kasus yang telah dijabarkan di atas. Memang sampai saat ini belum ada penelitian yang menjelaskan hubungan antara risiko perdarahan pada AVM dengan pemberian antitrombotik. Untuk itu, dibutuhkan penelitian lebih lanjut dengan populasi yang lebih besar untuk menjelaskan mekanisme asosiasi tersebut.

Studi kasus serial yang telah dilakukan sebelumnya, menunjukkan bahwa pemakaian antiplatelet dan antikoagulan sebagai antitrombotik pada pasien dengan AVM serebral tidak berkaitan dengan peningkatan risiko perdarahan. Sementara pemakaian fibrinolitik meningkatkan risiko perdarahan pada AVM, sehingga tidak dianjurkan pemberian fibrinolitik pada AVM serebral.

4. SIMPULAN

Berdasarkan kasus ini, terapi antitrombotik pada pasien dengan brain AVM tidak meningkatkan angka kejadian perdarahan intraserebral spontan yang berkaitan dengan AVM. Namun apakah terapi antitrombotik ini secara umum tidak berkaitan dengan kejadian perdarahan intraserebral, belum ada penelitian yang cukup untuk mendukung hipotesa ini. Pemberian antitrombotik pada brain AVM seharusnya tidak dihindari jika memang ada indikasi yang kuat untuk terapi antitrombotik tersebut.

DAFTAR PUSTAKA

1. Antono D. Hamonangan R. 2014. Penyakit Arteri Perifer. Dalam Buku Ajar Penyakit Dalam edisi VII. 1516-26
2. Sobel M. 2008. Antithrombotic therapy for peripheral artery occlusive disease. American College of Chest Physicians Evidence Based Clinical Practical Guidelines 8th ed. Chest.815S-43S.
3. Lindsay KW & Bone I.2003. Neurology and Neurosurgery Illustrated. UK, Churchill Livingstone. 288-89
4. Pozzati E. 2006. Bleeding of familial cerebral cavernous malformation after prophylactic anticoagulant therapy. Neurosur focus. 21 (1)
5. Baskaya MK et al. 2006. Cerebral Arteriovenous Malformations. Clinical Neurosurgery • Volume 53. CHAPTER 13.pp 114-144. Lippincott Williams & Wilkins
6. Solomon RA , and Connolly ES, 2017. Arteriovenous Malformations of the Brain. The new england journal of medicine. Pp 1859-1866. New York
7. Pramudita EA,2016. Transcranial Doppler Pada Serebral Arteriovenous Malformation.Berkala ilmiah Duta Wacana volime 02 nomor 01; 307-314.
8. Derdeyn CP et al, 2017. Management of Brain Arteriovenous Malformation. A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. American Heart Association, Inc.;200-224
9. Esther J. Kim. 2014. A review of cerebral arteriovenous malformations and treatment with stereotactic radiosurgery. Transl Cancer Res ;3(4):399-410.

10. ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery disease. 2011. Europe. *Heart J*. 2011;32:2851-906
11. Crowther, M. A., & Warkentin, T. E. 2008. Bleeding risk and the management of bleeding complications in patients undergoing anticoagulant therapy: focus on new anticoagulant agents. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 111(10), 4871-4879.
12. Roger, V. L., Go, A. S., Lloyd-Jones, D. M., Adams, R. J., Berry, J. D., Brown, T. M., & Wylie-Rosett, J. 2011. Heart disease and stroke statistics—2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 123(4), e18-e209.
13. Callum, K., & Bradbury, A. (2000). Acute limb ischaemia. *Bmj*, 320(7237), 764-767.
14. Krishnaswamy, A., Lincoff, A. M., & Cannon, C. P. (2011). Bleeding complications of unfractionated heparin. *Expert opinion on drug safety*, 10(1), 77-84.
15. Sturiale CL, Puca A, Calandrelli R, D'Arrigo S, Albanese A, Marchese E, Alexandre A, Colosimo C, Maira G. 2013. Relevance of bleeding pattern on clinical appearance and outcome in patients with haemorrhagic brain arteriovenous malformations. *J Neurol Sci* 324:118–123
16. Schneble et al. 2012. Antithrombotic therapy and bleeding risk in a prospective cohort study of patients with cerebral cavernous malformations. *Aha journals*;43:3196-3199.
17. Fok EW, Poon WL, Tse KS, Lau HY, Chan CH, Pan NY, Cho HY, Yeung TW, Wong YC, Leung KW, Khoo JL, Tang KW. 2015. Angiographic factors associated with haemorrhagic presentation of brain arteriovenous malformation in a Chinese paediatric population. *Hong Kong Med J* 21:401–406.
18. Carmelo L.S et al. 2018. Antithrombotic therapy and intracranial bleeding in subjects with sporadic brain arteriovenous malformations: preliminary results from a retrospective study. *Internal and Emergency Medicine*;018:1918-7
19. Henninger N, Ahmad N, Morris JG. 2010. : Intravenous thrombolysis in a patient with known cavernous malformation: a first case report. *Am J Emerg Med* 28:117, e1–e3
20. Kelly D, et al. 2013. Use of antithrombotic agents in patients with intracerebral cavernous malformations. *Clinical article. J Neurosurg* 118:43-46.
21. Grenon S, Gagnon J, Hsiang Y. (2009). Ankle–Brachial Index for Assessment of Peripheral Arterial Disease. *New England Journal of Medicine*, 361(19), p.e40.
22. Proner, J., Rosenblum, B. R., & Rothman, A. 1990. Ruptured arteriovenous malformation complicating thrombolytic therapy with tissue plasminogen activator. *Archives of neurology*, 47(1), 105-106.
23. Sumner CJ, Golden JA, Hemphill JC. 2002. Should thrombolysis be contraindicated in patients with cerebral arteriovenous malformations?. *Critical care med.* 30(10);2539-62.
24. Purcell D, Salzberg M, Kan V. 2015. *Acute Limb Ischemia: Pearls and Pitfalls*. Foamed edition 35th edition.
25. Walker, T. Gregory. 2009. "Acute Limb Ischemia". *Techniques in Vascular and Interventional Radiology* 12.2: 117-129.