

TESIS

**HUBUNGAN NILAI CEREBRAL BLOOD FLOW (CBF) MENGGUNAKAN
MRI PERFUSI SEQUENCE ARTERIAL SPIN LABELING (MRI-ASL)
DENGAN LUARAN KLINIS BERDASARKAN MODIFIED RANKIN
SCALE (mRS) PADA STROKE ISKEMIK**

**THE RELATIONSHIP BETWEEN CEREBRAL BLOOD FLOW (CBF)
VALUE USING SEQUENCE PERFUSION MRI OF ARTERIAL SPIN
LABELING (MRI-ASL) AND CLINICAL OUTCOME BASED ON
MODIFIED RANKIN SCALE (mRS) ISCHEMIC STROKE**

DINI KUSWIANDRI



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI ILMU RADIOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

**HUBUNGAN NILAI CEREBRAL BLOOD FLOW (CBF) MENGGUNAKAN MRI
PERFUSI SEQUENCE ARTERIAL SPIN LABELING (MRI-ASL) DENGAN LUARAN
KLINIS BERDASARKAN MODIFIED RANKIN SCALE (mRS) PADA STROKE
ISKEMIK**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Dokter Spesialis-1

Program Studi Ilmu Radiologi

Disusun dan Diajukan oleh

DINI KUSWIANDRI

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI ILMU RADIOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR

**HUBUNGAN NILAI CEREBRAL BLOOD FLOW (CBF) MENGGUNAKAN
MRI PERFUSI SEQUENCE ARTERIAL SPIN LABELING (MRI-ASL) DENGAN
LUARAN KLINIS BERDASARKAN MODIFIED RANKIN SCALE (mRS)
PADA STROKE ISKEMIK**

Disusun dan diajukan oleh :

Dini Kuswiandri

Nomor Pokok : C125182002

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Program Studi Pendidikan Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 18 Oktober 2022 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping


dr. Junus Baan, Sp.Rad (K)
NIP. 19581019 1989 1 001


dr. Nikmatia Latief, Sp.Rad (K)
NIP. 19680908 199903 2 002



Ketua Program Studi


Dr. dr. Mirna Muis, Sp.Rad (K)
NIP. 19740908 200212 2 002



Dekan Fakultas


Prof. Dr. dr. Haerati Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK
NIP. 19680530 199603 2001

PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : DINI KUSWIANDRI

Nomor Mahasiswa : C125182002

Program Studi : Ilmu Radiologi

Jenjang : PPDS-1

Menyatakan bahwa tesis saya berjudul **"HUBUNGAN NILAI CEREBRAL BLOOD FLOW (CBF) MENGGUNAKAN MRI PERFUSI SEQUENCE ARTERIAL SPIN LABELING (MRI-ASL) DENGAN LUARAN KLINIS BERDASARKAN MODIFIED RANKIN SCALE (mRS) PADA STROKE ISKEMIK"** adalah benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar , 18 Oktober 2022

Yang menyatakan



METERAI
TEMPEL
10000
SARIBAKX148512908

DINI KUSWIANDRI

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kehadiran Tuhan Yang Maha Esa atas kasih karuniaNya sehingga saya dapat menyelesaikan karya akhir ini yang berjudul **“HUBUNGAN NILAI *CEREBRAL BLOOD FLOW (CBF)* MENGGUNAKAN MRI PERFUSI *SEQUENCE ARTERIAL SPIN LABELING (ASL)* DENGAN LUARAN KLINIS BERDASARKAN *MODIFIED RANKIN SCALE (MRS)* PADA STROKE ISKEMIK”** Karya akhir ini disusun sebagai tugas akhir dalam Program Studi Dokter Spesialis-1 (Sp-1) Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Saya menyadari bahwa karya akhir ini masih sangat jauh dari kata sempurna sehingga dengan segala kerendahan hati saya mengharapkan kritik, saran dan koreksi dari semua pihak. Banyak kendala yang dihadapi dalam rangka penyusunan karya akhir ini, namun berkat bantuan berbagai pihak maka karya akhir ini dapat juga selesai pada waktunya.

Pada kesempatan ini pula saya ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada :

1. dr. Junus Baan, Sp.Rad (K) selaku Ketua Komisi Penasehat
2. dr. Nikmatia Latief, Sp.Rad (K), selaku sekretaris Komisi Penasehat
3. Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, MKM selaku Anggota Komisi Penasehat
4. dr. Abdul Muis, Sp.S (K) selaku Anggota Komisi Penasehat
5. Prof. Dr. dr. Muhammad Ilyas, Sp.Rad (K) selaku Anggota Komisi Penasehat

Atas segala arahan, bimbingan dan bantuan yang telah diberikan mulai dari pengembangan minat terhadap permasalahan, pelaksanaan selama penelitian hingga penyusunan dan penulisan sampai dengan selesainya karya akhir ini. Serta ucapan terima kasih atas segala arahan , nasehat dan bimbingan yang telah diberikan selama saya menjalani pendidikan di Bagian Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin ini.

Pada kesempatan ini pula saya ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan saya kepada :

1. Rektor Universitas Hasanuddin, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Ketua TKP-PPDS FK UNHAS, Ketua Konsentrasi PPDS Terpadu FK UNHAS dan Direktur Program Pascasarjana Universitas Hasanuddin yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu di Bagian Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makasar.
2. dr. Sri Asriyani, Sp.Rad(K), M.Med.Ed, selaku Kepala Bagian Departemen Radiologi Universitas Hasanuddin, Dr. dr. Mirna Muis, Sp.Rad(K) selaku Ketua Program Studi Ilmu Radiologi Universitas Hasanuddin juga selaku Kepala Instalasi RSPTN. Universitas Hasanuddin, dr. Eny Sanre, M.Kes, Sp.Rad(K) selaku Kepala Instalasi Radiologi RS. Dr. Wahidin Sudirohusodo, Prof. Dr. dr. Bachtiar Murtala, Sp.Rad(K), Prof. Dr. dr. Muhammad Ilyas, Sp.Rad(K), dr. Nurlaily Idris, Sp.Rad(K), dr. Junus Baan, Sp.Rad(K), dr. Luthfy Attamimi, Sp.Rad, dr. Nikmatia Latief, Sp.Rad(K), dr. Dario Nelwan, Sp.Rad(K), dr. Rafika Rauf, Sp.Rad(K), M.Kes, dr. Isqandar Masóud, Sp.Rad (Alm), dr. Isdiana Kaelan, Sp.Rad, dr. Amir Sp.Rad, dr M. Abduh, Sp.Rad, dr. Sri Mulyati, Sp.Rad, dr. Taufiqqul hidayat, Sp.Rad, dr. St. Nazrah Aziz, Sp.Rad, dr. Zatriani, M.Kes, Sp.Rad, dr. Suciati Damopolii, M.Kes, Sp.Rad(K), dr. Erlin Sjahril, Sp.Rad(K), dr. Shofyah Latief, Sp.Rad(K), dr. Rosdianah, Sp.Rad, M.Kes, dr. Besse Arfiana Arif, M.Kes, Sp.Rad(K), dr. Isriyah, M.Kes, Sp.Rad(K), dr. Amelia Bactiar, Sp.Rad, M.Ph, dr. Alia Amalia, Sp.Rad serta seluruh pembimbing dan dosen luar biasa dalam lingkup Bagian Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas arahan dan bimbingan selama saya menjalani pendidikan
3. Direksi beserta seluruh staf RS Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan RSUPTN Makassar atas kesempatan yang diberikan kepada kami untuk menjalani pendidikan di rumah sakit ini.
4. Para staf Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, staf Administrasi Bagian Radiologi FK UNHAS, dan Radiografer Bagian Radiologi RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar atas bantuan dan kerjasamanya

5. Teman angkatan Januari 2019 serta seluruh teman PPDS Radiologi lainnya yang telah banyak memberikan bantuan, motivasi dan dukungan kepada saya selama masa pendidikan dan penyelesaian karya akhir ini.
6. Kedua orang tua saya Momon Kusnullukman dan Nenden Tuti Rahayu, berkat semua doa kalian saya bisa sampai pada titik ini.
7. Kepada suami dr. Unang Sunarya, Sp.An, serta kedua anak saya, Lizam Firdaus Sunarya dan Syaquilla Felisha Sunarya terimakasih atas segenap dukungan, pengorbanan dan doa yang tiada henti-hentinya yang selalu hadir pada situasi dan kondisi terbaik dan terberat.
8. Kepada saudara saya Indra Kusmiraddi Lukman, Dina Amalia Kusmardika dan Dhea Amalia kuswardhani Terima kasih untuk segala dukungan yang tiada henti-hentinya dan selalu hadir sebagai keluarga yang mendukung saya.
9. Kepada semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, yang telah memberikan bantuan baik moril maupun materil secara langsung maupun tidak langsung, saya ucapkan terimakasih.

Melalui kesempatan ini pula perkenankan saya mengucapkan mohon maaf sebesar-besarnya atas segala kesalahan dan kekhilafan saya baik disengaja maupun tidak kepada semua pihak selama menjalani pendidikan ini.

Saya berharap semoga karya akhir ini bermanfaat bagi kita semua dan dapat memberikan sumbangan bagi perkembangan Ilmu Radiologi di masa yang akan datang. Semoga Tuhan Yang Maha Esa senantiasa melimpahkan Kasih karunia-Nya serta membalas budi baik kepad asemua pihak yang telah memberikan dukungannya

Makassar, 18 Oktober 2022

Dini Kuswiandri

ABSTRAK

DINI KUSWIANDRI. *Hubungan Nilai Cerebral Blood Flow (CBF) Menggunakan MRI Perfusi Sequence Arterial Spin Labeling (MRI-ASL) dengan Luaran Klinis Berdasarkan Modified Rankin Scale (m-RS) pada Stroke Iskemik* (dibimbing oleh Junus Baan dan Nikmatia Latief).

Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan antara nilai *cerebral blood flow* (CBF) menggunakan MRI *perfusi sequence arterial spin labeling* (ASL) luaran klinis berdasarkan *modified Rankin Scale* (m-RS) pada stroke iskemik serta mendapatkan nilai *cut off* CBF relatif (r-CBF) dan CBF absolut (a-CBF) pada keluaran klinis baik dan buruk. Penelitian ini dilaksanakan di Departemen Radiologi RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dengan jumlah sampel sebanyak 30 pasien stroke iskemik pada fase akut, subakut, dan kronik. Analisis nilai r-CBF dan a-CBF dilakukan dengan pemeriksaan MRI perfusi kepala tanpa kontras dengan *sequence* ASL, menempatkan ROI pada lesi infark dan sisi kontralateral *hemisphere* yang tidak terdampak. Kemudian dilakukan evaluasi luaran klinis menggunakan m-RS setelah tujuh hari. Uji beda rata-rata untuk evaluasi r-CBF dan a-CBF luaran klinis baik dan luaran klinis buruk dilakukan menggunakan uji-T independen. Hasil penelitian menunjukkan perbedaan yang signifikan antara nilai r-CBF dan a-CBF penderita stroke iskemik dengan luaran klinis baik dan luaran klinis buruk berdasarkan m-RS (nilai $p < 0,001$). Didapatkan nilai *cut off* a-CBF 18,31 mL/100 g/menit dengan sensitivitas 92,9% dan spesifisitas 87,5% serta *cut off* r-CBF 40,68 % dengan sensitivitas 92,9%, dan spesifisitas 93,7% pada penderita stroke iskemik. Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan terdapat hubungan yang bermakna antara nilai a-CBF dan r-CBF dengan luaran klinis baik maupun buruk dengan rerata hasil a-CBF dan r-CBF umumnya lebih tinggi pada penderita stroke iskemik dengan luaran klinis baik dibandingkan dengan luaran klinis buruk.

Kata kunci: stroke iskemik, MRI perfusi, *sequence* ASL, *cerebral blood flow*, *modified Rankin Scale*



ABSTRACT

DINI KUSWIANDRI. *The Relationship between Cerebral Blood Flow (CBF) Value Using Sequence Perfusion MRI of Arterial Spin Labelling (MRI-ASL) and Clinical Outcome based on Modified Rankin Scale (mRS) Ischemic Stroke* (supervised by Junus Baan and Nikmatia Latief).

The research aims to investigate the relationship between the cerebral blood flow (CBF) value using the sequence perfusion MRI of Arterial Spin Labelling (ASL) and clinical outcome based on the modified Rankin Scale (mRS) on the ischemic stroke and to obtain a relative CBF (rCBF) and absolute CBF (aCBF) cut-off values on the good and poor clinical outcomes. The research was conducted in the Radiology Department of Central General Hospital dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar with as many as 30 ischemic stroke patients either in the acute, subacute, or chronic phases. Analysis of rCBF and aCBF values was carried out using the head perfusion MRI examination without any contrast with ASL sequence, placing ROI on the infarcted lesion and unaffected contralateral hemisphere. Then, the clinical outcome evaluation was conducted using mRS after 7 days. The mean-difference test for rCBF and aCBF evaluations of good and poor clinical outcomes was conducted using an Independent T test. The research result indicates that the significant difference between the rCBF and aCBF values of the ischemic stroke patients with the good clinical outcomes and poor clinical outcomes based on mRS (p value <0.001). The cut-off value of aCBF is 18.31 mL/100g/minute with the sensitivity of 92.9%, and the specificity of 87.5% and the cut-off of rCBF of 40.68% with the sensitivity of 92.9% and specificity of 93.7% on the ischemic stroke patients. From the research result, it can be concluded that there is the significant relationship between aCBF and rCBF values and good or poor clinical outcomes with the mean result of aCBF and rCBF which is generally higher on the ischemic stroke patients with the good clinical outcomes compared with the poor clinical outcomes.

Key words: ischemic stroke, perfusion MRI, ASL sequence, cerebral blood flow, modified Rankin Scale



DAFTAR ISI

	Halaman
SAMPUL DEPAN	i
KARYA AKHIR	ii
LEMBAR PENGESAHAN (TUGAS AKHIR).....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN	iv
KATA PENGANTAR.....	v
ABSTRAK.....	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR SINGKATAN.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang Masalah.....	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum.....	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Hipotesis Penelitian.....	4
1.5 Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
II.1 Stroke	6
II.1.1 Definisi dan klasifikasi.....	6

II.1.2 Epidemiologi.....	6
II.1.3 Etiologi.....	7
II.1.4 Faktor resiko.....	8
II.2 Anatomi.....	8
II.2.1 Anatomi vaskularisasi otak.....	8
II.2.2 Anatomi teritoriti vascular.....	11
II.3 Patofisiologi.....	13
II.4 Manifestasi klinis dan severity score	17
II.5 Pencitraan pada stroke iskemik.....	18
II.5.1 Menilai parenkim.....	19
II.5.2 Menilai pembuluh darah.....	26
II.5.3 Menilai perfusi.....	27
II.6 Tatalaksana.....	33
II.7 Luaran klinis.....	34
BAB III KERANGKA PENELITIAN.....	36
III.1 Kerangka Teori.....	38
III.2 Kerangka Konsep.....	37
BAB IV METODE PENELITIAN.....	38
IV.1 Desain Penelitian.....	38
IV.2 Tempat dan Waktu	38
IV.3 Populasi Penelitian	38
IV.4 Sampel dan Cara Pengambilan Sampel Penelitian.....	38
IV.5 Perkiraan Jumlah Sampel.....	38
IV.6 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	40
IV.6.1 Kriteria Inklusi	40

IV.6.2 Kriteria Eksklusi	40
IV.7 Izin Penelitian dan <i>Ethical Clearance</i>	40
IV. 8 Alokasi subjek dan cara kerja	40
IV.9 Alur Penelitian dan pengumpulan data	43
IV.10 Identifikasi variabel	44
IV.11 Definisi Operasional	44
IV.12 Pengolahan dan Analisa Data.....	47
BAB V HASIL PENELITIAN.....	48
V.1 Karakteristik sampel penelitian	48
V.2 Analisis statistic variable penelitian	52
V.3 Uji Receiver Operating Characteristic (ROC)	53
BAB VI. PEMBAHASAN.....	55
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	59
VI.1 Kesimpulan.....	59
VI.2 Saran.....	59
DAFTAR PUSTAKA.....	61
LAMPIRAN	66

DAFTAR TABEL

Nomor		Halaman
1	Protokol dan Penilaian Pencitraan MRI Stroke Iskemik	22
2	Panduan Untuk Menentukan Usia stroke Iskemik Pada Pencitraan MRI	23
3	Evaluasi dan Manajemen Awal Stroke Iskemik	33
4	The Modified Rankin Scale (mRS)	35
5	Definisi Operasional	44
6	Distribusi Sample Berdasarkan Karakteristik Umum	49
7	Distribusi Sample Berdasarkan Perhitungan Nilai CBF	50
8	Deskripsi Variabel Nilai CBF Absolut dan CBF Relatif Berdasarkan Luaran Klinis	51
9	Hasil Pengujian Normalitas Dengan Menggunakan Saphiro Wilks	52
10	Hubungan aCBF dan rCBF Dengan Luaran Klinis Berdasrkan Kategori mRS	52
11	Hasil Pengujian ROC Curve Penilaian aCBF dan rCBF Dalam Memprediksi Luaran Klinis Berdasaran Kategori mRS	53

DAFTAR GAMBAR

Nomor		Halaman
1	Pembuluh darah <i>intracranial</i> , <i>Circulus Willisii</i>	9
2	<i>Digital Substraction Angiography (DSA)</i> dari ICA.	10
3	<i>DSA</i> dari sirkulasi <i>vertebrobasilar</i>	11
4	<i>Vaskular teroriti</i>	12
5	Ilustrasi dari konsep penumbra	14
6	Skema ambang iskemik	15
7	Alberta Stroke Program Early CT score	20
8	Sistem ASPECT	20
9	pcASPECT	21
10	Sensitifitas superior DWI dalam mendeteksi infark akut	21
11	Intensitas sinyal pada T2WI dan DWI berdasarkan periode waktu	25
12	Seorang pria 49 tahun, 4 jam setelah onset (hiperakut stroke)	25
13	Oklusi vaskular terdeteksi oleh CTA, MR 3D-TOF, dan DSA	28
14	Skema autoregulasi serebral	27
15	Pencitraan Cerebral blood flow (CBF) menggunakan MRI-Arterial Spin Labeling (ASL)	31
16	MRI kepala pada pasien dengan Stroke iskemik akut	32
17	Perempuan 46 tahun, dengan hemiplegia sisi kiri	33
18	ROC curve dari penilaian aCBF dan rCBF dalam memprediksi luaran klinis berdasarkan kategori mRS	54

DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Keterangan
CBF	: <i>Cerebral blood flow</i>
MRI	: <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
CT	: <i>Computed Tomography</i>
PET	: <i>Tomografi emisi positron</i>
CBV	: <i>Cerebral Blood Volume</i>
ASL	: <i>Arterial spin labelling</i>
DWI	: <i>Diffusion-weighted imaging</i>
DSC	: <i>Dynamic susceptibility contrast</i>
ROI	: <i>Region of interest</i>
mRS	: <i>Modified Rankin Scale</i>
WHO	: <i>World Health Organization (WHO)</i>
CCA	: <i>Arteri common carotid</i>
ICA	: <i>Arteri carotis interna</i>
ACA	: <i>Arteri cerebri anterior</i>
MCA	: <i>Arteri cerebri media</i>
VA	: <i>Arteri vertebra</i>
BA	: <i>Arteri basilar</i>
PCA	: <i>Arteri cerebri posterior</i>
ROC	: <i>Receiver Operating Characteristic</i>
AUC	: <i>Area Under Curve</i>
PICA	: <i>Arteri posterior inferior cerebellar</i>
CMRO ₂	: <i>Cerebral Metabolic Rate for Oxygen</i>
ATP	: <i>Adenosin triphosphate</i>
ADP	: <i>Adenosin diphosphate</i>
NIHSS	: <i>National Institutes of Health Stroke Scale</i>
ASPECTS	: <i>Alberta Stroke Program Early CT Score</i>
SWI	: <i>Susceptibility-weighted imaging</i>
FLAIR	: <i>Fluid-attenuated inversion recovery</i>
MRA	: <i>Magnetic Resonance Angiography</i>

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor		Halaman
1	Contoh sample penilaian infark dan perfusi CBF pada penderita stroke iskemik menggunakan MRI kepala tanpa kontras	67
2	Rekomendasi Persetujuan Etik	73
3	<i>Curriculum Vitae</i>	74

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang Masalah

Penyakit stroke merupakan penyebab utama kematian dan kecacatan di seluruh dunia. Stroke adalah kerusakan pada otak yang muncul mendadak, progresif, dan cepat akibat gangguan peredaran darah otak non traumatik. Gangguan tersebut secara mendadak menimbulkan gejala antara lain kelumpuhan sisi wajah atau anggota badan, bicara tidak lancar, bicara tidak jelas (pelo), perubahan kesadaran, gangguan penglihatan, dan lain-lain. (Aracki-Trenkic, et al., 2020; Riskesdas 2018)

Berdasarkan data *Global Burden of Disease Stroke Statistics* tahun 2019, setiap tahunnya ada 12,2 juta kasus baru stroke dan 6,5 juta kematian akibat stroke. Pada tahun 2018 di Indonesia, stroke pada penduduk umur ≥ 15 tahun sebesar 10,9%, atau diperkirakan sebanyak 713.783 orang (Riskesdas, 2018). Sedangkan di Sulawesi Selatan, prevalensi stroke sebesar 10%. Umumnya, stroke iskemik menyumbang sekitar 80% dari kasus stroke, dan stroke hemoragik menyumbang 20%. (WSO, 2019; PUSDATIN, 2019)

Stroke iskemik adalah episode disfungsi neurologik yang disebabkan oleh fokal infark pada sistem saraf pusat yang disebabkan oleh thrombosis atau embolisasi arterial atau hipoperfusi. (Hui, et al 2021) Perfusi darah bertanggung jawab untuk pengiriman oksigen yang diperlukan dalam metabolisme oksidatif neuronal. *Cerebral blood flow* (CBF) penting untuk fungsi dan kelangsungan hidup otak. Dalam keadaan hipoperfusi atau hiperperfusi dapat menyebabkan kerusakan otak berupa cedera iskemik, diawali kerusakan sawar darah-otak, yang kemudian dapat menyebabkan kejang, sakit kepala, ensefalopati dan stroke iskemik atau hemoragik. (Fantini, et al., 2016)

CBF adalah salah satu parameter yang dapat dihasilkan oleh teknik perfusi (perfusi CT dan perfusi MRI). CBF didefinisikan ukuran laju pengiriman darah arteri ke kapiler di jaringan otak selama periode waktu tertentu, umumnya mililiter darah per menit per 100 g jaringan otak. (Fantini, et al., 2016) CBF rata-rata

normal pada manusia dewasa adalah sekitar 50 ml/(100 gr/min), dengan nilai yang lebih rendah di *white matter* (20 ml/(100 g/min) dan nilai yang lebih besar di *gray matter* (80 ml/(100 g/min)).(Fantini, et all.,2016;Cipolla, 2009) Penurunan CBF sebesar 20-30% dari nilai rata-rata CBF dikaitkan dengan gangguan fungsi otak termasuk hilangnya sinyal EEG pada manusia, kegagalan sintesis protein seluler, dan disfungsi kognitif.(Slessarey, et all., 2021) Nilai kritis yang menyebabkan iskemia jaringan adalah sekitar 23 mL/100 g/menit. Jika nilai CBF menurun di bawah 12 mL/100gr/menit, terjadi kerusakan fungsional dan struktural yang ireversibel.(Aracki-Trenkic, et all., 2020)

Harston GW, et al (2017) membuktikan peningkatan CBF dalam defisit perfusi yang ada berkorelasi dengan pemulihan dan luaran klinis pada 1 minggu pertama.(Harston, et all., 2017) Begitu juga dengan penelitian *Llwyd O,et al* (2018) yang membuktikan adanya korelasi antara CBF dengan *outcome* pasien AIS berdasarkan NIHSS ($p=0.04$).(*Llwyd, et all., 2018*)

Tomografi emisi positron (PET) adalah standar emas karena memungkinkan visualisasi akurat dari *core* infark dan hipoperfusi jaringan. CBF di bawah 12 ml/100g/min didefinisikan area *core* infark, aliran 12–22 ml/100g/menit berisiko mengalami infark dalam kasus oklusi pembuluh persisten, dan CBF lebih besar dari 22 ml/100g/min didefinisikan area oligemia, yaitu jaringan hipoperfusi tanpa risiko infark. Meskipun sangat akurat, pencitraan PET tidak praktis dalam pemeriksaan stroke iskemik akut.

MRI maupun CT memungkinkan untuk pencitraan stroke iskemik, namun relatif kurang akurat dibandingkan PET. Pada CT, *core* ditentukan melalui Cerebral Blood Volume (CBV) dan area perfusi dengan pencitraan perfusi. Penentuan *core* infak lebih akurat dilakukan dengan MRI, *core* dapat dilihat pada sequence DWI dan hipoperfusi dengan sequence *Arterial spin labelling* (ASL) dan Dynamic susceptibility contrast (DSC).

Berbagai temuan pencitraan dari *sequencing Magnetic Resonance Imaging* (MRI) dapat membantu menentukan mekanisme stroke, yang mempengaruhi prognosis, dengan demikian berperan penting dalam keputusan pengobatan.(Althaus, et all., 2021). Salah satu teknik perfusi MRI yang baru adalah *Arterial spin labelling* (ASL), memungkinkan pengukuran perfusi otak

secara non-invasif pada tingkat jaringan dan tanpa kontras eksogen. Karena teknik ini didasarkan pada pelabelan putaran arteri dari pelacak yang dapat didifusikan secara bebas, ASL memungkinkan penilaian CBF kuantitatif. (Haller, et al., 2016) CBF kuantitatif dapat diukur secara non invasif dengan MRI-ASL CBF pada level kontralateral (tidak terpengaruh) dapat mempengaruhi kapasitas aliran kolateral dan luaran pasien. (Thamm, et al., 2019)

Dalam kebanyakan kasus aliran darah otak sulit untuk diukur secara absolut, dan CBF relatif (rCBF) dihitung sebagai gantinya. Nilai absolute CBF (aCBF) pada perfusi ASL ditentukan dengan menempatkan region of interest (ROI) pada lesi iskemik. Tidak ada tambahan pasca-pemrosesan yang diperlukan, sedangkan nilai relatif CBF (rCBF) pada perfusi ASL dilakukan dengan menempatkan sumbu melalui bidang anteroposterior dan menempatkan ROI pada lesi. Nilai pada sisi kontralateral yang tidak terpengaruh diperoleh dengan pemilihan perangkat lunak secara otomatis, yaitu dengan pengukuran simetris pada permukaan yang sama. nilai rCBF diperoleh dengan menentukan rasio variabel yang diukur, dan ditampilkan sebagai persentase. (Aracki-Trenkic, et al., 2020)

Skala Rankin yang dimodifikasi (mRS) adalah skala yang umum digunakan untuk mengukur tingkat kecacatan atau ketergantungan dalam aktivitas sehari-hari pada penderita stroke atau penyebab kecacatan neurologis lainnya yang menjadi ukuran luaran klinis dan paling banyak digunakan untuk uji klinis stroke. Tingkat ketergantungan fungsional dan kecacatan dinilai berdasarkan mRS terdiri dari enam tingkat keparahan dan kecacatan mulai dari 0-1(tidak ada gejala) 2-4 (cacat ringan hingga sedang) 5 (cacat parah yang membutuhkan perawatan berkelanjutan) dan 6 (kematian).

Oleh karena itu penting untuk memperkenalkan potensi ASL dalam menentukan nilai aCBF untuk area iskemik dan nilai rCBF untuk hemisphere kontralateral pada pasien stroke iskemik serta mengetahui hubungan dari nilai yang diperoleh dengan luaran klinis pasien. Selain dikarenakan masih terbatasnya penelitian ini, sehingga peneliti tertarik untuk melakukan penelitian.

I.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang masalah di atas, maka penelitian ini dilaksanakan untuk mengetahui “Bagaimana Hubungan Nilai *Cerebral Blood Flow* (CBF) menggunakan MRI Perfusi *Sequence Arterial Spin Labeling* (ASL) dengan luaran klinis berdasarkan *modified Rankin Scale* (mRS) pada Stroke Iskemik”

I.3. Tujuan Penelitian

I.3.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui hubungan antara nilai *cerebral blood flow* (CBF) menggunakan MRI Perfusi *Sequence Arterial Spin Labeling* (ASL) dengan luaran klinis berdasarkan *modified Rankin Scale* (mRS) pada stroke iskemik.

I.3.2. Tujuan Khusus

1. Menentukan nilai CBF absolut dengan pemeriksaan MRI Perfusi ASL pada penderita stroke iskemik
2. Menentukan nilai CBF relatif dengan pemeriksaan MRI Perfusi ASL pada penderita stroke iskemik
3. Mengetahui luaran klinis berdasarkan mRS pada penderita stroke iskemik
4. Mengetahui hubungan nilai CBF absolut yang diperoleh menggunakan MRI Perfusi ASL dengan luaran klinis berdasarkan mRS pada penderita stroke iskemik
5. Mengetahui hubungan nilai CBF relatif yang diperoleh menggunakan MRI-ASL perfusi dengan luaran klinis berdasarkan mRS pada penderita stroke iskemik

I.4. Hipotesis Penelitian

Hipotesa yang diajukan dalam penelitian ini adalah :

1. Terdapat nilai CBF absolut dengan pemeriksaan MRI Perfusi ASL pada penderita stroke iskemik

2. Terdapat nilai CBF relatif dengan pemeriksaan MRI Perfusi ASL pada penderita stroke iskemik
3. Terdapat hasil luaran klinis berdasarkan mRS pada penderita stroke iskemik
4. Terdapat hubungan nilai CBF absolut menggunakan MRI perfusi ASL dengan luaran klinis berdasarkan mRS pada penderita stroke iskemik
5. Terdapat hubungan nilai CBF relatif menggunakan MRI perfusi ASL dengan luaran klinis berdasarkan mRS pada penderita stroke iskemik

I.5. Manfaat Penelitian

- a. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan data ilmiah mengenai nilai *cerebral blood flow* (CBF) menggunakan MRI Perfusi *Sequence Arterial Spin Labeling* (ASL) dengan luaran klinis berdasarkan modified Rankin scale (mRS) pada pasien dengan stroke iskemik
- b. Hasil penelitian ini diharapkan dapat dijadikan referensi untuk membantu klinisi dalam menentukan penatalaksanaan yang tepat pada pasien dengan stroke iskemik sehingga dapat menghasilkan luaran klinis yang lebih baik
- c. Data penelitian ini juga diharapkan dapat memberikan kontribusi dan menjadi acuan sehingga dapat dikembangkan untuk penelitian selanjutnya

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. Stroke

II.1.1. Definisi dan klasifikasi

Stroke didefinisikan oleh *World Health Organization* (WHO) sebagai keadaan dimana ditemukan tanda-tanda klinis yang berkembang cepat berupa defisit neurologis atau gangguan fungsi otak fokal atau global yang dapat memberat dan berlangsung lama, selama 24 jam atau lebih dan atau dapat menyebabkan kematian tanpa adanya penyebab lain yang jelas selain vaskular.(Chugh, 2019)

Stroke dapat dikategorikan sebagai iskemik dan hemoragik. Stroke iskemik adalah episode disfungsi neurologis karena infark fokal pada sistem saraf pusat yang dikaitkan dengan trombosis arteri, embolisasi, atau hipoperfusi. stroke hemoragik terjadi karena rupturnya pembuluh darah yang menyebabkan adanya darah di rongga intrakranial. Tergantung pada lokasi perdarahan, stroke hemoragik dapat berupa perdarahan intracerebral atau perdarahan subarachnoid. (Hui, et all., 2021; Chugh, 2019)

Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) membagi stroke iskemik berdasarkan mekanisme patofisiologi yang didapat dari pemeriksaan klinis dan data yang dikumpulkan dari pencitraan kepala (CT/MRI), pencitraan pembuluh darah (CTA/MRA, DSA), pencitraan jantung dan pemeriksaan laboratorium. yaitu aterosklerosis arteri besar, penyakit pembuluh darah kecil (infark lakunar), *stroke cardioembolic*, stroke karena sebab yang jarang, stroke karena pathogenesis lain yang belum diketahui.(Tadi, et all., 2021, Adam, R. 2014)

II.1.2. Epidemiologi

Stroke iskemik maupun hemoragik mempengaruhi 13,7 juta orang secara global per tahun dan merupakan penyebab kematian ketiga, dengan 5,5 juta kematian per tahun. Diperkirakan 1 dari 4 orang dewasa akan mengalami stroke dalam hidupnya dan terdapat >80 juta orang yang selamat dari stroke secara

global. Penderita stroke ini mewakili populasi berisiko tinggi yang merupakan fokus dari strategi pencegahan sekunder.(Campbell, 2019)

Kejadian stroke pada orang yang lebih muda dari 65 tahun meningkat dalam beberapa dekade terakhir, dengan peningkatan insiden di seluruh dunia sebesar 25% pada kisaran usia 20 hingga 64 tahun. Ada pergeseran yang mengkhawatirkan pada insidensi stroke secara keseluruhan ke kelompok usia yang lebih muda, terutama di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah. Peningkatan faktor risiko kardiovaskular pada orang dewasa muda di beberapa wilayah seperti Rusia, Cina, dan India telah berkontribusi pada peningkatan kejadian stroke di antara populasi yang lebih muda. Sekitar 12% stroke di India terjadi pada populasi. lebih muda dari 40 tahun.(Katan, et all., 2018)

Data *World Stroke Organization* menunjukkan bahwa setiap tahunnya ada 13,7 juta kasus baru stroke dan sekitar 5,5 juta kematian terjadi akibat penyakit stroke. Stroke menyumbang 15,2 juta kematian pada tahun 2015. Sementara stroke iskemik merupakan jumlah stroke tertinggi. Secara nasional, prevalensi stroke di Indonesia tahun 2018 berdasarkan diagnosis dokter pada penduduk umur ≥ 15 tahun sebesar 10,9%, atau diperkirakan sebanyak 2.120.362 orang. Sedangkan di Sulawesi Selatan, prevalensi stroke adalah sebesar 10%. Umumnya, stroke iskemik menyumbang sekitar 80% dari kasus stroke sementara stroke hemoragik menyumbang 20% tetapi proporsi sebenarnya dari jenis stroke tergantung pada populasi.(PUSDATIN, 2019; Katan, et all., 2018; Donkor, 2018)

II.1.3. Etiologi

Etiologi stroke iskemik disebabkan oleh peristiwa trombotik atau emboli yang menyebabkan penurunan aliran darah ke otak. Pada kejadian trombotik, aliran darah ke otak terhambat di dalam pembuluh darah karena disfungsi di dalam pembuluh itu sendiri, biasanya sekunder akibat penyakit aterosklerotik, diseksi arteri, displasia fibromuskular, atau kondisi inflamasi. Pada emboli, partikel-partikel embolus dari tempat lain menghalangi aliran darah melalui pembuluh yang terkena. Etiologi stroke mempengaruhi prognosis dan hasil.(Hui, et all., 2021)

II.1.4. Faktor resiko

Terdapat dua kelompok faktor risiko yaitu faktor risiko yang dapat dimodifikasi dan faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi.(Sjahir, 2003; Kuriakose, et all., 2020)

1. Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi : Usia, Jenis kelamin, dan keturunan atau genetik
2. Faktor risiko yang dapat dimodifikasi
 - a. Faktor risiko dari pola hidup sehari-hari : Merokok, diet yang tidak sehat (lemak, garam berlebihan, asam urat, kolesterol, kurang buah), Alkohol, obat-obatan (narkoba, antikoagulan, antiplatelet, obat kontrasepsi), aktivitas yang rendah.
 - b. Faktor risiko fisiologis : Penyakit hipertensi, penyakit jantung, Diabetes melitus, gangguan ginjal, obesitas, Polisitemia, viskositas darah yang meninggi dan penyakit pendarahan, kelainan anatomi pembuluh darah, Stenosis karotis asimtomatik

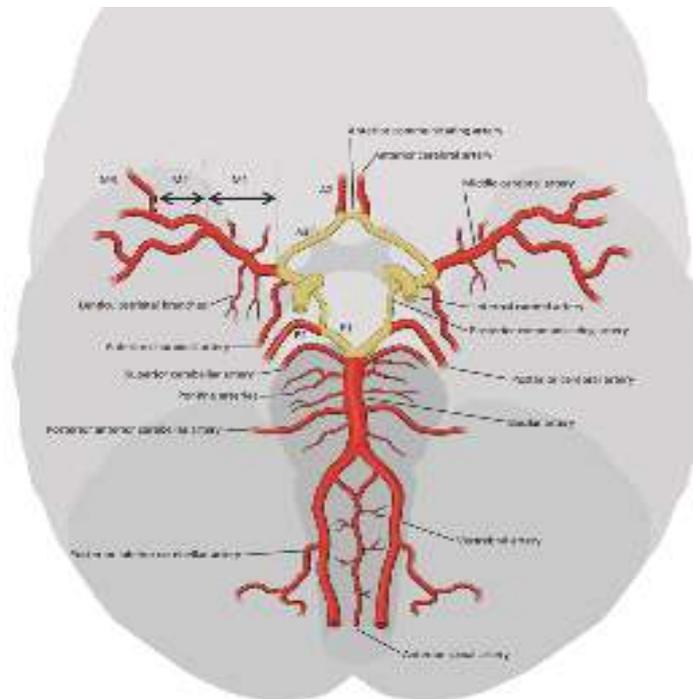
II.2. Anatomi

II.2.1. Anatomi vaskularisasi otak

Sekitar 18 % dari total volume darah dalam tubuh bersirkulasi di dalam otak, yaitu sekitar 2 % dari berat badan. Darah membawa oksigen dan substansi lainnya yang penting bagi otak dalam menjalankan fungsinya serta membawa keluar sisa hasil metabolisme. Penurunan kesadaran dapat terjadi kurang 15 detik setelah terjadinya penghentian aliran darah ke otak. Kerusakan jaringan otak setelah 5 menit tidak dapat diperbaiki lagi. Penyakit serebrovaskular atau stroke terjadi sebagai akibat gangguan aliran darah atau pendarahan, dan merupakan salah satu penyebab disabilitas neurologi yang paling sering ditemukan. Hampir 50% dari seluruh penyakit neurologi yang dirawat, penyebabnya adalah stroke. (Gofur, et all., 2021)

Circulus Willisii (diambil dari nama ahli neuroanatomi Inggris, *Sir Thomas Willis*) merupakan suatu bentuk heksagon yang terdiri dari pembuluh darah yang memperdarahi otak. *Circulus willisi* diperdarahi oleh *arteri carotis interna* dan *arteri basilar*. Pada *Circulus willisi* terdapat juga *arteri communican anterior* dan

posterior. *Circulus Willisi* bervariasi pada masing masing individu (Gambar 1). (Ryan, et al., 2011)

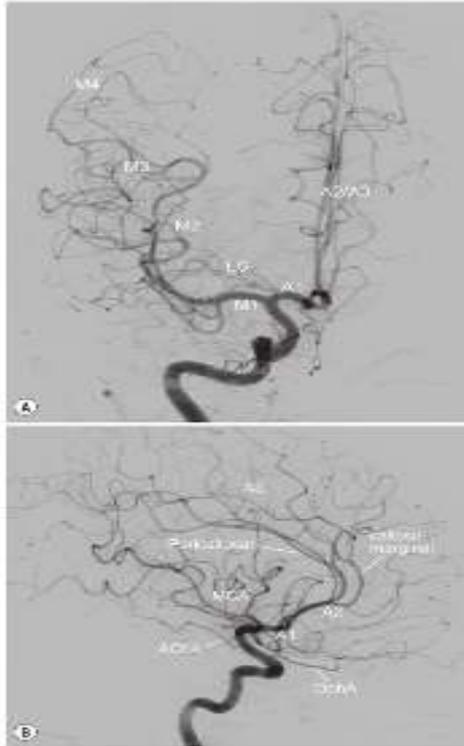


Gambar 1. Pembuluh darah intracranial, *Circulus Willisi* diadaptasi dari Stroke Guidelines of the university Hospital of the Bern 2017. (Simon, et al., 2017)

Terdapat 4 pembuluh darah besar yang memberi suplai darah ke otak yaitu *arteri carotis interna* kanan dan kiri serta *arteri vertebralis* kanan dan kiri. Struktur *fossa cranialis anterior* dan *media* mendapatkan suplai darah yang utama dari *arteri carotis interna* (sirkulasi anterior) sedangkan *fossa cranialis posterior* dan hemisfer serebri bagian posterior mendapatkan suplai darah yang utama dari *arteri vertebralis* (sirkulasi posterior). (Ryan, et al., 2011)

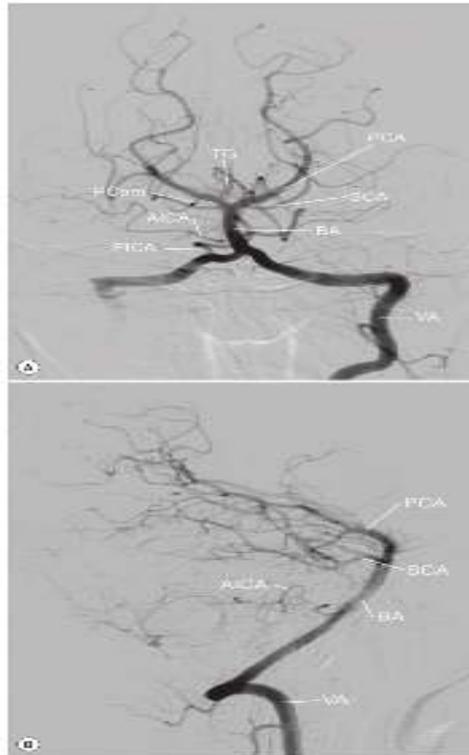
Sirkulasi vaskular pada otak dibagi atas sirkulasi anterior dan posterior, yang beranastomosis pada *circulus willisi*. Aorta atau *arteri brachiocephalic* mempercabangkan *arteri common carotid* (CCA) kemudian bercabang dua menjadi *arteri carotis interna* (ICA) dan *arteri carotis eksterna*. Sirkulasi anterior terbentuk dari ICA yang bercabang dua menjadi cabang-cabang utama : *arteri cerebri anterior* (ACA) dan *arteri cerebri media* (MCA). ACA saling berhubungan melalui *arteri comunican anterior*. MCA terbagi menjadi dua cabang utama yaitu

superior dan inferior. Kedua *arteri carotis interna* mensuplai darah pada mayoritas hemisfer serebri, termasuk *lobus frontal*, *lobus parietal*, *lobus temporal lateral* dan *anterior* bagian terdalam dari hemisfer serebri. (Radzik, 2007)



Gambar 2. Digital Subtraction Angiography (DSA) dari ICA. (A) posisi AP. (B) Posisi Lateral. Tampak segmen dari MCA (M1-4) dan ACA (A1-3). Arteri choroidal anterior (AChA0), Arteri ophthalmic (OphA), arteri lenticulostriste (LS). (Bhattacharya, et al., 2015)

Sirkulasi *posterior* dibentuk dari *arteri vertebra* (VA), yang bergabung membentuk *arteri basilar* (BA), kemudian berjalan keatas hingga bercabang menjadi *arteri cerebri posterior* kanan dan *arteri cerebri posterior* kiri (PCA). Sebagai cabang dari IC dan PCA, *arteri comunican posterior* menghubungkan sirkulasi *anterior* dan *posterior*. *Arteri cerebellar posterior inferior* adalah cabang dari *arteri vertebra* dan *arteri basilar* mempercabangkan *arteri cerebellar anterior inferior* dan *arteri cerebellar superior*. Sirkulasi *posterior* mengangkut darah dari *arteri vertebra bilateral* (VA). Yang memperdarahi batang otak, *cerebellum lobus occipital*, *lobus temporal medial* dan bagian hemisfer posterior terdalam terutama *thalamus*. (Ryan, et al., 2011)



Gambar 3. DSA dari sirkulasi vertebrobasilar. (A) AP dan (B) lateral. Arteri vertebral (VA), Arteri basilar (BA), arteri cerebellar posterior inferior (PICA), Arteri cerebellar anterior inferior (AICA), arteri cerebellar superior (SCA), Arteri cerebral posterior (PCA), arteri communicating posterior (PCom), Arteri thalamogeniculoate perforating (TG). (Bhattacharya, et all., 2015)

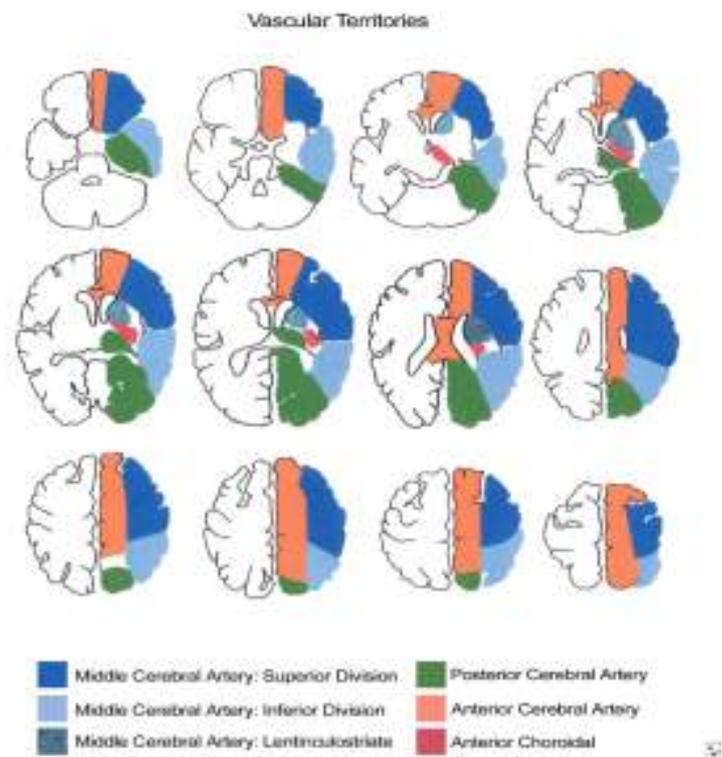
II.2.2. Anatomi teritoriti vaskular

Penyakit serebrovaskular, dengan anatominya yang kompleks, dan adanya iskemik pada bagian otak yang berbeda dapat menimbulkan defisit neurologis yang sama. Pada beberapa penelitian didapatkan bahwa manifestasi klinis untuk infark di teritori *anterior* dan *posterior* hampir sama. Manifestasi klinis yang paling sering ditemukan adalah defisit motorik dan sensorik, *parese nervus oculomotorius*, gangguan lapangan pandang. (Tao, et all., 2012)

Pengetahuan mengenai teritoriti vaskular sangat penting, karena dapat membantu mengenali infark pada wilayah arteri yang memperdarahinya, infark dikarenakan sistem vena, dan juga membedakan infark dari patologi lainnya

- *Arteri posterior inferior cerebellar* (PICA): Permukaan *cerebellum*
- *Arteri superior cerebellar*: permukaan superior dan *tentorial cerebellum*
- Cabang-cabang arteri *vertebra* dan *basilar*: *Medula oblongata* dan *pons*

- *Arteri Choroideal Anterior (AchA): hippocampus, capsula interna dan lateral hingga bagian posterior dari cella medial dari lobus frontal dan parietal*
- *Arteri lenticulo-striate: ganglia basal*
- *Arteri cerebral anterior (ACA): bagian medial dari lobus frontal dan parietal dan bagian posterior dari corpus callosum, ganglia basal dan capsula interna*
- *Arteri cerebri media (MCA): permukaan lateral dari hemisfer kecuali bagian medial dari lobus frontal dan parietal*
- *Arteri posterior cerebri (PCA): midbrain, thalamus, cabang kortikal dari PCA memperdarahi bagian inferomedial dari lobus temporal, occipital, visual cortex, dan splenium dari corpus callosum. (Ryan, et al., 2011)*



Gambar 4. Vaskular terorit. (Ryan, et all., 2011)

II.3. Patofisiologi

Patofisiologi stroke sangat kompleks dan melibatkan banyak proses, termasuk: eksitoksisitas, stres oksidatif, gangguan sawar darah otak (BBB), peradangan, nekrosis atau apoptosis dan lainnya. (Guo, et al., 2013)

Secara umum daerah regional otak yang iskemik terdiri dari bagian inti (core) dengan tingkat iskemia terberat dan berlokasi di sentral. Daerah ini akan menjadi nekrotik dalam waktu singkat jika tidak ada reperfusi. Di luar daerah core iskemik terdapat daerah penumbra iskemik. Sel sel otak dan jaringan pendukungnya belum mati akan tetapi sangat berkurang fungsinya dan menyebabkan defisit neurologis. Tingkat iskemiknya makin ke perifer makin ringan. Daerah penumbra iskemik inilah yang menjadi sasaran terapi stroke iskemik akut supaya dapat direperfusi dan sel-sel otak berfungsi kembali. Reversibilitas tergantung pada faktor waktu dan jika tidak terjadi reperfusi, daerah penumbra dapat berangsur-angsur mengalami kematian. (Misbach, et al., 2011)

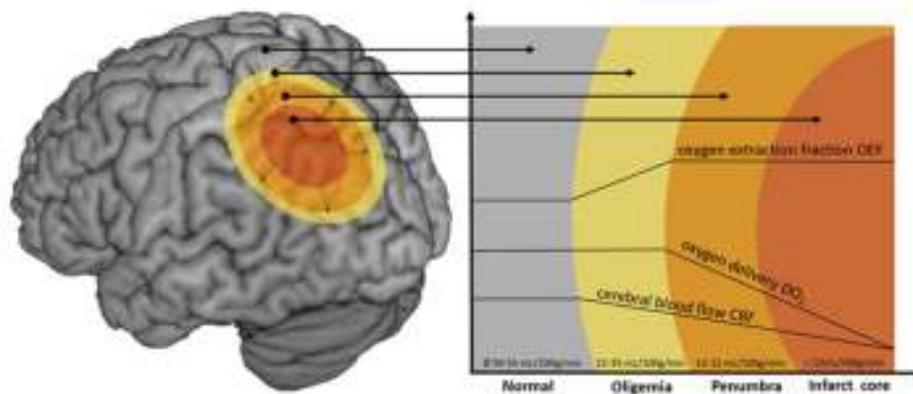
Iskemik otak dapat bersifat fokal atau global. Terdapat perbedaan etiologi keduanya. Pada iskemik global, aliran otak secara keseluruhan menurun akibat tekanan perfusi, misalnya karena syok irreversible akibat henti jantung, perdarahan sistemik yang masif, fibrilasi atrial berat, dan lain-lain. Sedangkan iskemik fokal terjadi akibat menurunnya tekanan perfusi otak regional. Keadaan ini disebabkan oleh sumbatan atau tertutupnya aliran darah sebagian atau seluruh lumen pembuluh darah otak. (Kanyal, 2015)

Iskemia dibagi lagi menjadi tiga mekanisme yang berbeda: trombosis, emboli, dan penurunan perfusi sistemik. (Kanyal, 2015)

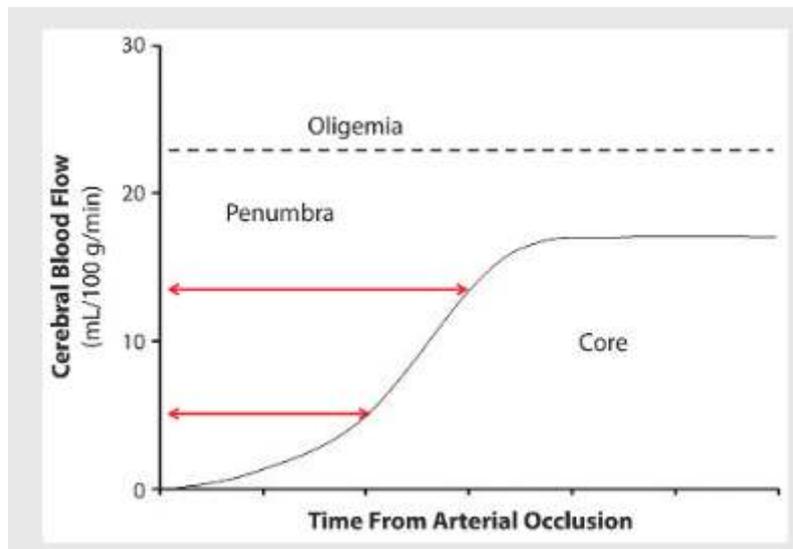
Pada iskemia otak yang luas tampak daerah yang tidak homogen akibat perbedaan tingkat iskemik, yang terdiri dari 3 lapisan (area) yang berbeda:

1. Lapisan inti yang sangat iskemik (*ischemic-core*) terlihat sangat pucat dikarenakan CBF rendah. Tampak degenerasi neuron, pelebaran pembuluh darah tanpa aliran darah. Kadar asam laktat di daerah ini tinggi dengan tekanan parsial oksigen (PO₂) yang rendah. Daerah ini akan mengalami nekrosis.

2. Daerah di sekitar *ischemic-core* dengan nilai CBF yang juga rendah, tetapi masih lebih tinggi daripada *ischemic-core*. Walaupun sel-sel neuron tidak sampai mati, fungsi sel terhenti, dan menjadi fungsional paralysis. Pada daerah ini PO₂ rendah, tekanan parsial karbondioksida (PCO₂) tinggi dan asam laktat meningkat. Tentu saja terdapat kerusakan neuron dalam berbagai tingkat, edema jaringan akibat bendungan dengan dilatasi pembuluh darah dan jaringan berwarna pucat. Area ini disebut sebagai *ischemic penumbra*. Daerah ini masih mungkin diselamatkan dengan resusitasi dan manajemen yang tepat.
3. Daerah di sekeliling penumbra tampak berwarna kemerahan dan edema. Pembuluh darah mengalami dilatasi maksimal, PCO₂ dan PO₂ tinggi dan kolateral maksimal. Pada daerah ini nilai CBF sangat meninggi sehingga disebut sebagai daerah dengan perfusi berlebihan (*luxury perfusion*). (Simon, et al., 2017)



Gambar 5. Ilustrasi dari konsep penumbra, infark core (merah), penumbra (orange) jaringan yang perlu diselamatkan yang beresiko terjadi infark terutama pada kasus oklusi pembuluh darah yang menetap, oligemia (kuning) jaringan yang hipoperfusi tanpa resiko untuk infark. Arah CBF semakin menurun mengikuti arah infark core, penurunan aliran darah dapat dikompensasi dengan peningkatan oxygen extraction fraction dan vasolidatasi dari pembuluh darah kolateral yang cukup pada oligemia tapi tidak untuk penumbra (Simon, et al., 2017)



Gambar 6. Skema ambang iskemik. Ketika aliran darah serebral lokal turun di bawah 22 mL/100 g/mnt, terjadi kelumpuhan reversibel (penumbra). Durasi infark ireversibel tergantung pada aliran darah serebral lokal (panah). Bahkan iskemia yang dalam bersifat reversibel untuk waktu yang singkat. Panah mewakili interval waktu yang bervariasi ketika penumbra menjadi iskemik core tergantung pada aliran darah otak. (Lin MP, Liebeskind DS., 2016)

Iskemik otak mengakibatkan perubahan dari sel neuron otak secara bertahap, yaitu (Sjahrir,2003):

Tahap 1 :

- A.** Penurunan aliran darah. CBF normal adalah 50 ml/100 gr/menit. Jika aliran darah 20 ml/100 gr/menit, gambaran aktifitas elektroensefalogram (EEG) akan terganggu. *Cerebral Metabolic Rate for Oxygen* (CMRO₂) mulai turun jika CBF turun dibawah 20 ml/100 gr/menit. Sel membran dan fungsi sel akan terganggu sangat parah bila CBF turun dibawah 10 ml/100 gr/menit.
- B.** Pengurangan O₂. CMRO₂ normal adalah 3,5 cc/100 gr otak/menit. Keadaan hipoksia akan mengakibatkan produksi molekul oksigen tanpa pasangan elektron. Keadaan ini disebut *oxygen-free radicals*. Radikal bebas ini menyebabkan oksidasi asam lemak dalam organela sel dan plasma yang mengakibatkan disfungsi sel.

- C. Kegagalan energi. Otak hanya menggunakan glukosa sebagai substrat dasar metabolismenya. Metabolisme glukosa menghasilkan *adenosin triphosphate* (ATP) dari *adenosin diphosphate* (ADP). Suplai produksi ATP yang konstan penting untuk mempertahankan integritas neuron dan untuk mempertahankan ion kalsium dan natrium. Produksi ATP sangat efisien dengan adanya O₂. Otak normal membutuhkan 500 cc O₂ dan 75-100 mg glukosa tiap menitnya, total 125 gram glukosa tiap harinya. Jika suplai O₂ berkurang (hipoksia), proses glikolisis anaerob akan terjadi dalam pembentukan ATP dan laktat sehingga akhirnya produksi energi menjadi kecil dan terjadi penumpukan asam laktat, baik di dalam sel saraf maupun di luar sel saraf (*lactic acidosis*). Akibatnya fungsi metabolisme sel saraf terganggu.
- D. Terminal depolarisasi dan kegagalan hemostasis ion.

Tahap 2 :

- A. Eksitoksisitas dan kegagalan hemostasis ion. Pada keadaan iskemik, aktifitas neurotransmitter eksit
- B. Glutamat, aspartate dan asam kainat meningkat, Peningkatan pelepasan glutamat berakibat neuron lebih peka untuk rusak karena sifat toksik glutamat mengakibatkan kematian sel.
- C. *Spreading depression*. Derajat keparahan iskemik yang disebabkan blokade arteri bervariasi dalam zona yang berbeda di daerah yang disuplai oleh arteri tersebut. Pada *ischemic core* aliran darah sangat rendah (0-10 ml/100 gr/menit) dan kerusakan iskemik sangat parah sehingga dapat menyebabkan nekrosis. Proses ini disebut *core of infarct*. Di daerah pinggir zona tersebut aliran darah agak lebih besar, sekitar 10-20 ml/ 100 gr/menit karena adanya aliran kolateral sekitarnya, sehingga menyebabkan kegagalan elektrik tanpa disertai kematian sel permanen. Daerah ini disebut iskemik penumbra, keadaan antara hidup dan mati, sel neuron keadaan paralisis menunggu aliran darah oksigen yang adekuat untuk restorasi. Di sebelah luar daerah penumbra disebut *oligemia*.

Tahap 3 : Inflamasi

Respon inflamatorik pada stroke iskemik akut mempunyai pengaruh buruk yang memperberat bagi perkembangan *infark cerebri*. Berbagai penelitian menunjukkan adanya perubahan kadar sitokin pada penderita stroke iskemik akut. Sitokin adalah mediator peptida molekuler, merupakan protein atau glikoprotein yang dikeluarkan oleh suatu sel dan mempengaruhi sel lain dalam suatu proses inflamasi. Adanya IL-8 tersebut merupakan diskriminator terkuat yang membedakan kasus stroke dengan non stroke. Produksi Sitokin yang berlebih mengakibatkan *bulging microvascular cerebral* dan pelepasan mediator vasokonstriktif *endothelin* sehingga memperberat penurunan aliran darah, juga mengakibatkan eksaserbasi kerusakan *blood brain barrier* dan parenkim melalui pelepasan enzim hidrolitik, proteolitik dan produksi radikal bebas. yang akan mengakibatkan kematian sel otak.

Tahap 4 : *Apoptosis* atau kematian sel.(DeSai, 2021)

II.4. Manifestasi klinis dan severity score

Manifestasi klinis stroke tergantung pada area otak yang terkena oklusi pada pembuluh darahnya. AHA/ASA (*American Heart Association/American Stroke Association*) telah mempopulerkan algoritma FAST untuk mendiagnosis stroke pra-rumah sakit. FAST (*Facial droop, Arm weakness, Slurred speech* dan *Time of onset*). (Powers, et al., 2018)

Cara mudah lainnya untuk mengingat tanda-tanda stroke adalah metode 6S, *Sudden* (gejala biasanya mulai tiba-tiba), *Slurred speech* (bicara tidak jelas), *Side weak* (wajah, lengan atau kaki atau ketiganya bisa menjadi lemah), *Spinning* (vertigo), *Severe headache*, *Seconds* (perhatikan saat gejala mulai dan bergegas ke rumah sakit) atau metode BEFAST *Balance* (kehilangan keseimbangan/pusing), *Eyes* (gangguan penglihatan pada satu atau kedua mata), *Face* (wajah terkulai), *Arm* (kelemahan) dan *Speech* (cadel) (Chugh, 2019)

Pemeriksaan neurologis dilakukan untuk mengidentifikasi wilayah vaskular yang terkena, dengan menggunakan *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS)

NIHSS adalah skala penilaian defisit neurologis yang paling umum digunakan, dengan skor maksimum 42. Keuntungan pemeriksaan ini diakui sebagai alat pemeriksaan yang umum digunakan untuk menilai stroke. Waktu pemeriksaan yang cepat (≤ 10 menit) dan sebagai sarana komunikasi antar tim. Keterbatasan pemeriksaan ini yaitu kurang terwakilinya gambaran defisit hemisfer nondominan, seperti *apraxia* atau *anosognosia*, dan sensitifitas rendah untuk defisit sirkulasi posterior. (Hurford, et al., 2020)

Berikut interpretasi NIHSS:

- Skor 0–5 = serangan iskemik transient (NIHSS = 0 dan tidak ada tanda-tanda pada pemeriksaan) atau stroke ringan (NIHSS 1-5)
- Skor 6–10 = stroke dengan kelumpuhan sedang
- Skor 11–20 = stroke dengan kelumpuhan sedang hingga berat
- Skor >20 = stroke berat yang mengancam jiwa.

II.5. Pencitraan pada stroke iskemia

Neuroimaging sangat penting untuk penilaian stroke. *Protokol Computed Tomography (CT) dan Magnetic Resonance Imaging (MRI)* merupakan alat diagnostik yang sangat baik untuk evaluasi stroke iskemik. (Vilela, 2017)

Computed Tomography (CT) adalah modalitas yang direkomendasikan oleh AHA dikarenakan prosesnya cepat dan biaya yang lebih murah. *Magnetic Resonance Imaging (MRI)*, khususnya *Diffusion Weighted Imaging (DWI)*, lebih sensitif, namun memiliki kekurangan dalam biaya dan waktu scan.

Penentuan usia stroke iskemik dapat menjadi penting dalam sejumlah penatalaksanaan klinis dan medikolegal. Baik CT dan MRI dapat membantu dalam menentukan kapan stroke terjadi karena pola pencitraan berkembang dengan cara yang cukup dapat diprediksi. Ada heterogenitas substansial dalam terminologi yang menunjukkan waktu dari awal. (Allen, et al., 2012)

- Hiperakut awal : 0-6 jam
- Hiperakut lanjut: 6-24 jam

- Akut : 24 jam -1 minggu
- Subakut : 1 – 3 minggu
- Kronik : lebih dari 3 minggu

Tujuan pencitraan pada stroke ada dua yaitu untuk menilai pasien apakah terapi reperfusi dapat berguna ataukah membahayakan. Secara tidak langsung, pencitraan juga merupakan media prognostik. Strategi pencitraan pada stroke iskemik memiliki empat tujuan yang dinyatakan oleh 4P (Parenkim, Pembuluh darah, Perfusi, dan Penumbra). (Vilela, 2017., Kumar, 2018)

II.5.1. Menilai parenkim

A. *Computed Tomography (CT)*

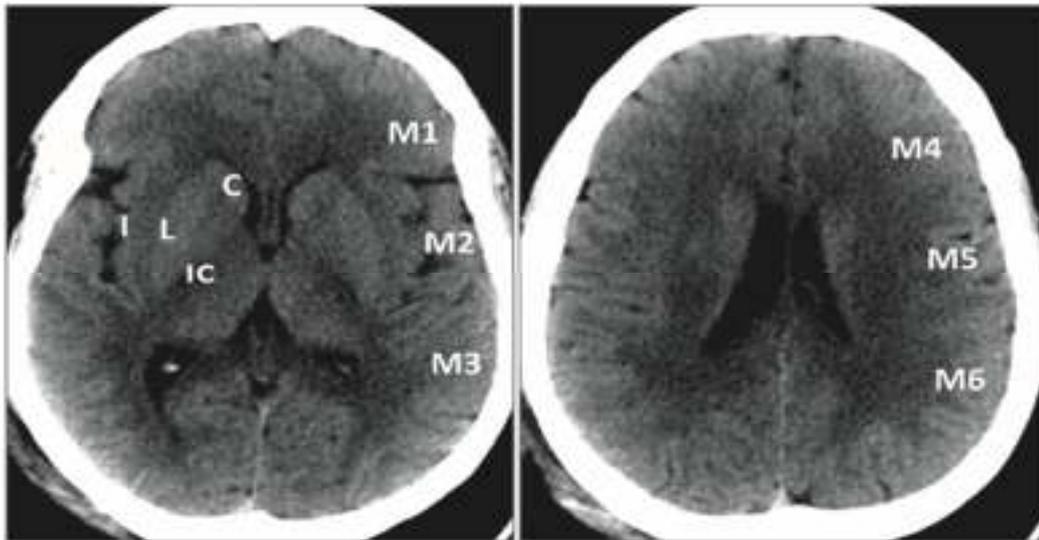
Computed Tomography tanpa kontras tetap menjadi satu-satunya modalitas pencitraan yang sangat diperlukan dalam pemeriksaan stroke iskemik akut untuk menyingkirkan perdarahan akut sebelum melanjutkan dengan terapi reperfusi. CT angiografi direkomendasikan segera. Untuk mengidentifikasi dan mengevaluasi pembuluh darah intra dan ekstra kranial agar dapat dilakukan pengelolaan dengan baik dan mengetahui bentuk serangan berupa iskemik *transient* atau stroke ringan dan stroke iskemik mayor, jika tidak dapat segera dilakukan, dapat dilakukan beberapa hari berikutnya. (Hasan, et al., 2018)

Tanda-tanda iskemik yang dapat muncul yaitu *insular ribbon sign*, *lentiform obscuration sign*, *disappearing basal ganglia sign*, *focal hypoattenuation*, dan *cortical sulcal effacement and obscuration of the sylvian fissure*. (Kurz, et al., 2016)

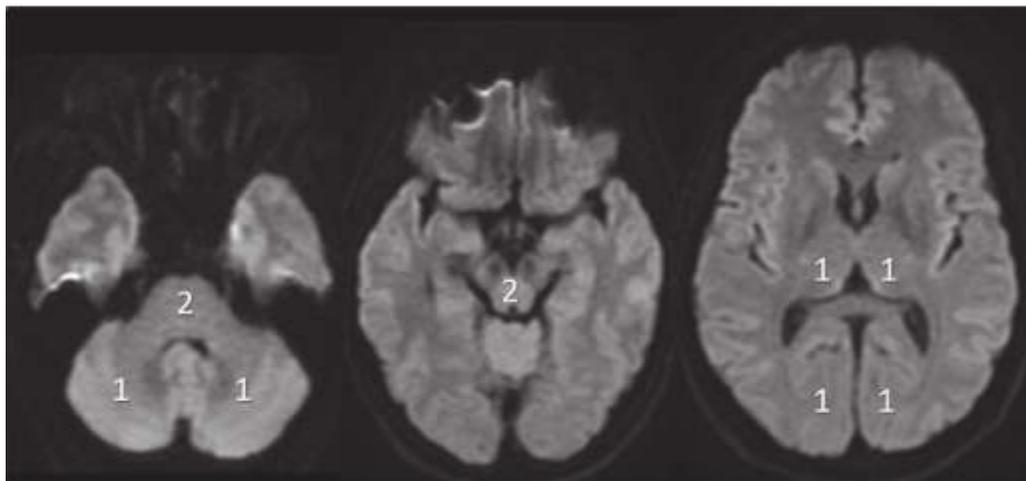
Setelah tanda-tanda stroke ditetapkan, langkah selanjutnya adalah mengukur tingkat kehilangan teritorial. *Alberta Stroke Program Early CT Score* (ASPECTS) digunakan untuk memperkirakan perluasan infark yang telah terjadi. Skor terdiri dari 10 wilayah yang dilihat pada dua tingkat yaitu ganglionik dan supraganglion. Keterlibatan setiap area menghasilkan 1 tanda dikurangi dari skor maksimum 10. Oleh karena itu ASPECTS merupakan pengganti untuk volume *core*, yang dengan sendirinya merupakan prediktor respons terhadap pengobatan. (Nagesh, 2018)

Region	Value
cortical	
M1	-1
M2	-1
M3	-1
M4	-1
M5	-1
M6	-1
insular cortex (I)	-1
subcortical	
caudate (C)	-1
lentiform nucleus (L)	-1
internal capsule (IC)	-1

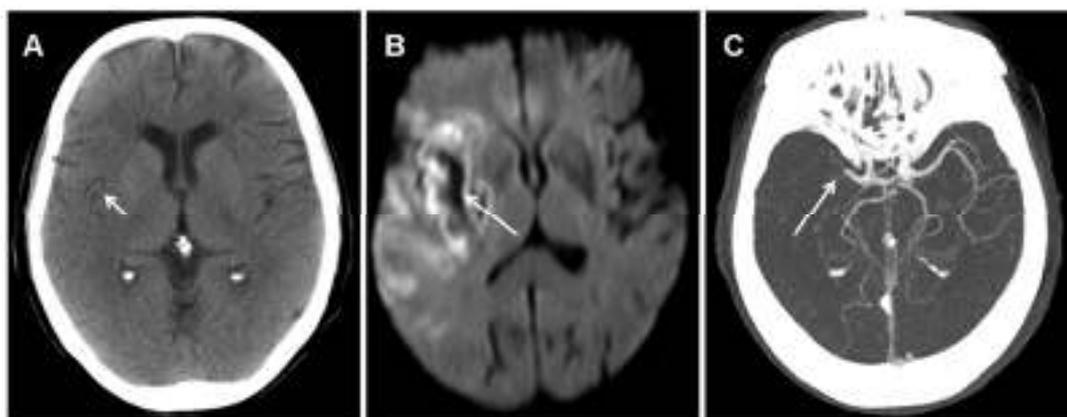
Gambar 7. Alberta Stroke Program Early CT score. (Nagesh, 2018)



Gambar 8. sistem ASPECT. Dari maksimum 10, 1 poin dikurangi untuk setiap area yang terlibat. Area kortikal ditunjuk sebagai M1–3 dan M4–6 masing-masing pada tingkat ganglion dan supraganglion. Insula (I), (C : cauda, L: nukleus lentiform), dan capsula internal (IC) adalah struktur lainnya.(Nagesh, 2018)



Gambar 9. pcASPECT. Kedua thalamus dan regio occipital berhubungan dengan teritori PCA diberikan nilai masing-masing 1. Midbrain dan pons yang terdiri dari gray matter dan white matter, masing-masing diberikan nilai 2, hemisfer cerebellum, masing-masing diberikan nilai 1, seperti ASPECT, setiap nilai dikurani dari nilai maximum 10. (Nagesh, 2018)



Gambar 10. Sensitifitas superior DWI dalam mendeteksi infark akut. A: Gambar NCHCT aksial diperoleh saat masuk menunjukkan pengaburan halus korteks insular kanan (panah). B: DWI aksial menunjukkan lesi hiperintens di wilayah MCA kanan-korteks frontal lateral kanan dan ganglia basal kanan-konsisten dengan infark akut (panah). Hipodensitas sentral kemungkinan mewakili perdarahan petekie. C: Proyeksi intensitas maksimum CTA aksial mengkonfirmasi oklusi segmen M1 dari MCA kanan (panah).(Nagesh, 2018)

B. *Magnetic Resonance Imaging (MRI)*

MRI harus segera dilakukan pada pasien stroke. Setiap penundaan 30 menit meningkatkan risiko hasil fungsional yang buruk sebesar 14%. Basic sequence MRI meliputi DWI, susceptibility-weighted imaging (SWI), fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR), dan arterial spin labeling (ASL) dan time of flight (TOF) yang merupakan angiografi kranioservikal.(Nagesh, 2018)

Tabel 1. Protokol dan penilaian pencitraan MRI Stroke Iskemik

Sequence	Kegunaan
DWI	<ul style="list-style-type: none"> - Core : ASPECT, Volume, Eloquent area yang terlibat
SWI	<ul style="list-style-type: none"> - Oklusi : letak oklusi dan Panjang thrombus - Perdarahan : mengecualikan ICH primer, transformasi hemoragik - Penumbra : DWI-SWI mismatch
FLAIR	<ul style="list-style-type: none"> - Menilai jaringan pada MRI berdasarkan waktunya : tidak hiperintens = 4,5 jam - Status kolateral - Leukoariosis-prognosticator - Infark kronik : petunjuk tentang kemungkinan etiology
MRA TOF/CEMRA	<ul style="list-style-type: none"> - Letak oklusi : (Panjang thrombus hanya pada SWI) - Menilai diameter lumen dan oklusi
PWI (ASL/DSC)	<ul style="list-style-type: none"> - Menilai CBF secara noninvasif dengan memberi label secara magnetis pada darah yang mengalir pada ASL - Mismatch - Penumbra vs oligemia

Singkatan : ASL, arterial spin labelling; ASPECTS, Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Scores; CEMRA, contrast enhanced MRA; DSC, dynamic

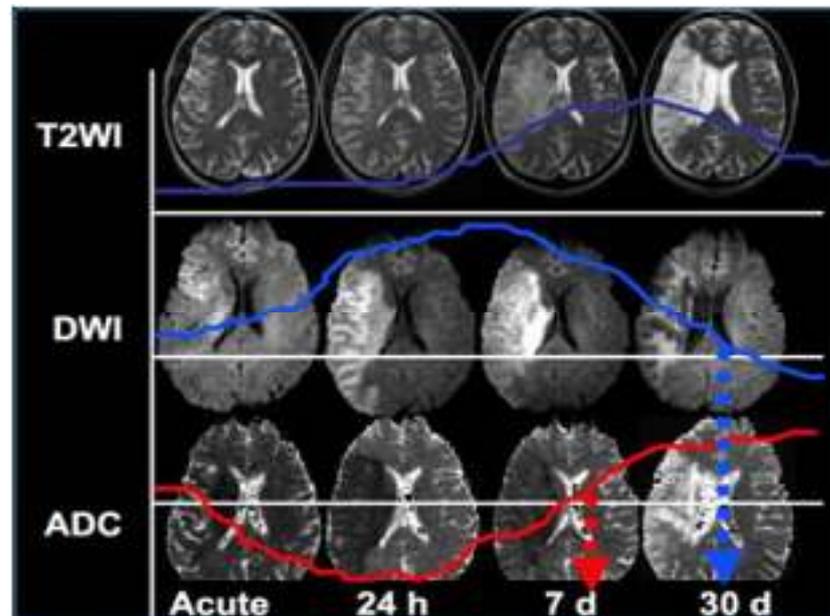
susceptibility contrast; FLAIR, fluid attenuated inversion recovery; DWI, diffusion-weighted imaging; ICH, intracerebral hemorrhage; MRA, magnetic resonance angiography; MRI, magnetic resonance imaging; PWI, perfusion weighted imaging; SWI, susceptibility-weighted imaging; TOF, time of flight. (Nagesh, 2018)

Stroke dapat diklasifikasikan sebagai hiperakut awal, hiperakut lanjut, akut, subakut, atau kronik. Pasien datang ke rumah sakit pada berbagai waktu setelah stroke iskemik. Kemampuan untuk menentukan usia stroke iskemik memberikan informasi klinis yang berguna bagi pasien, keluarga dan tim medis. (Allen, 2012)

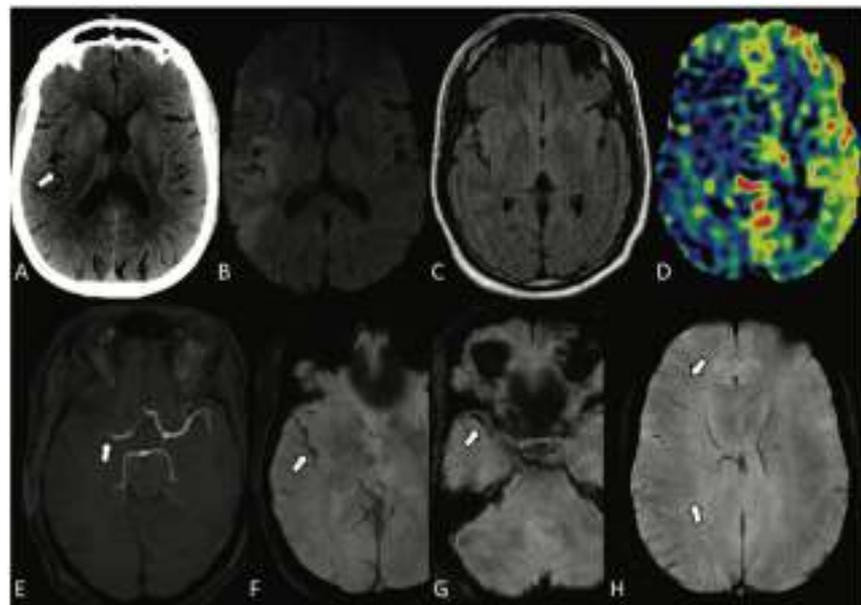
Tabel 2. Panduan untuk menentukan usia stroke iskemik pada pencitraan MRI (Allen, 2012)

Sequence	Hiperakut awal		Hiperakut lanjut	Akut
ADC	Hipointens		Hipointens	Hipointens
Diffusion-weighted (DWI)	Hiperintens		Hiperintens	Hiperintens
FLAIR	Beragam-intensitas : biasanya tinggi setelah 6 jam; arteri ipsilateral dapat tinggi pada 0-2 jam		Umumnya hiperintens	Hiperintens
T1-weighted	Isointens		Umumnya hipointens setelah 16 jam	Hipointens; hiperintens dengan nekrosis kortikal dapat terlihat setelah 3-5 hari
T1-weighted dengan kontras	Penyempitan arteri dapat terjadi setelah 0-2 jam, penyempitan kortikal parenkim dapat terjadi 2-4		Penyempitan arteri dapat terjadi ; penyempitan kortikal parenkim dapat terlihat pada infark yang	Penyempitan arteri dan meningeal dapat terjadi#; penyempitan parenkim dapat terjadi

	jam pada infark incomplete		incomplete, penyangatan* meningeal dapat terjadi	setelah 5-7 hari pada complete infark
T2-weighted	Isointens; dapat terlihat kehilangan aliran di ipsilateral arteri carotis 0-2 jam pada kasus-kasus stroke luas		Bermacam-macam; umumnya tinggi setelah 8 jam	Hiperintens
Suceptibility-weighted (SWI) atau gradient-echo	Dapat terlihat transformasi perdarahan dalam 0-12 jam		Dapat terlihat transformasi perdarahan dalam 0-12 jam	Transformasi perdarahan pada umumnya dalam 48 jam; resiko tetap lebih dari 5 hari
<p>Catatan : Suseptibility-weight imaging (SWI) dapat membantu membedakan transformasi perdarahan dari nekrosis kortikal, dan diffusion-weighted imaging (DWI) dapat false negatif pada pasien dengan hiperakut atau akut sirkulasi posterior atau stroke lacunar. Pada derajat hiperakut, area dengan penyangatan luas pada grey matter yang dalam atau basal ganglia dapat mengindikasikan impending transformasi hemoragik.</p> <p>*Peningkatan penyangatan parenkimal dapat berhenti sekitar 48 jam setelah stroke #Penyangatan aretrial dan meningeal seharusnya berhenti sekitar 1 minggu setelah stroke</p>				



Gambar 11, Intensitas sinyal pada T2WI dan DWI berdasarkan periode waktu (Allen, 2012)



Gambar 12. Seorang pria 49 tahun, 4 jam setelah onset. (A) CT polos menunjukkan hilangnya diferensiasi basal ganglia grey-white matter dan insular ribbon di sisi kanan (panah). (B) DWI menunjukkan restriksi difusi di area ini yang belum terlalu menonjol FLAIR hyperintense (C) konsisten dengan onset <4,5 jam. (D) ASL menunjukkan area hipoperfusi yang melebihi area restriksi difusi yang

konsisten dengan penumbra. (E) MRA menunjukkan oklusi MCA kanan (panah). (F,G) SWI mengungkapkan kerentanan intravaskular di daerah M1 dan M2 (panah) serta vena hypointense asimetris (AHVs) yang menonjol di belahan otak kanan (H, panah). Perhatikan korelasi erat antara SWI-AHV dan ASL(Nagesh, 2018)

II.5.2. Menilai pembuluh darah

Angiography non invasif seperti CT atau MRI telah menjadi dasar dalam mengevaluasi dugaan stroke diakibatkan oklusi pembuluh darah besar. CTA dapat digunakan untuk beberapa fungsi seperti untuk mengidentifikasi lokasi oklusi, memungkinkan kuantifikasi dan perfusi infark, memprediksi hasil *clot burden score* (CBS), dan memungkinkan penilaian aliran kolateral. Kecepatan CTA adalah keuntungan khusus dalam evaluasi stroke.(Nagesh, 2018)

Magnetic Resonance Angiography (MRA) dapat dikombinasikan dengan MRI kepala pada pemeriksaan stroke untuk membantu memandu pengambilan keputusan dalam terapi. MRA dapat mendeteksi lesi *atherosclerosis* derajat tinggi pada leher dan kepala. MRA juga dapat mendeteksi penyebab yang kurang umum dari stroke iskemik seperti diseksi arteri vertebra dan carotis, *fibromuscular dysplasia* dan *venous thrombosis*. (Smith, 2017)

MRI dengan *sequence susceptibility-weighted imaging* (SWI) dan *gradient echo* dapat menilai hemoragik dan *microhemoragic*, SWI juga dapat berguna untuk menilai panjang *thrombus* pada MCA, pada beberapa penelitian memiliki sensitifitas 95.5% dan berhubungan kuat antara lokasi *thrombus* yang diidentifikasi dengan SWI dan MRA *Time-of-Flight* (MRA TOF). SWI sangat sensitif untuk identifikasi *cerebral microhaemorrhagic*, yang dapat berhubungan dengan peningkatan resiko perdarahan intracerebral setelah terapi *thrombolysis*.

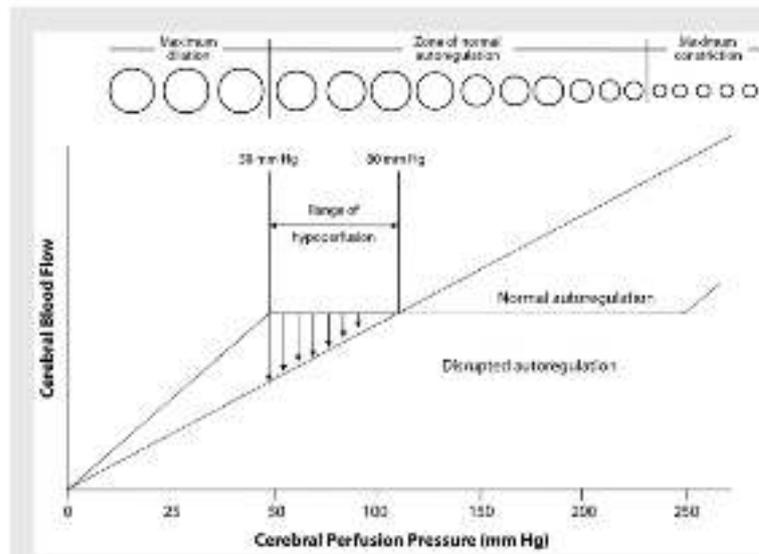
TOF dan *contrast enhanced* MRA (CEMRA) sangat efektif dalam menilai vaskularisasi intrakranial dan ekstrakranial. Pada CEMRA dilakukan pemberian intravena *Gadolinium* yang dapat menjadi kontraindikasi pada beberapa pasien, Maka cukup di lakukan TOF. Seperti CTA, MRA dapat mengidentifikasi lokasi dan perluasan oklusi thrombus serta mengidentifikasi lesi-lesi tandem pada *level cervical*. Sensitifitas MRA TOF untuk total oklusi pada *arteri carotis internal* menunjukkan 92% dengan sensitifitas 100%. (Smith, 2017)



Gambar 13. Oklusi vaskular terdeteksi oleh CTA, MR 3D-TOF, dan DSA. A: Proyeksi intensitas maksimum CTA menunjukkan stenosis parah di segmen M1 MCA kanan (panah). Ada pengisian retrograde dari bagian distal MCA kanan oleh kolateral. B: Gambar MR 3D-TOF menunjukkan perkiraan stenosis dan menunjukkan tidak adanya aliran antegrade di MCA kanan distal dari stenosis. C: Angiogram DS menunjukkan segmen pendek stenosis ketat di MCA kanan proksimal (panah) dengan kolateral. (Tong, et al., 2014)

II.5.3. Menilai perfusi

Definisi perfusi serebral atau CBF adalah jumlah darah yang dipasok ke kapiler dan ruang interstisial otak yang dinyatakan dalam satuan $\text{mL}_{\text{darah}} / (100 \text{ gr jaringan} / \text{menit})$. CBF rata-rata normal pada manusia dewasa adalah sekitar $50 \text{ ml} / (100 \text{ g min})$, dengan nilai yang lebih rendah di *white matter* ($20 \text{ ml} / 100 \text{ g/min}$) dan nilai yang lebih besar di *grey matter* ($80 \text{ ml} / 100 \text{ g/min}$). Perfusi serebral terkait dengan fungsi otak melalui autoregulasi oleh metabolik jaringan lokal untuk mempertahankan suplai oksigen dan nutrisi yang konstan ke otak. CBF pertama kali diukur oleh Kety dan Schmidt pada tahun 1945 menggunakan inhalasi *nitrous oxide* (N_2O) sebagai pelacak eksogen karena bebas berdifusi antara kompartemen vaskular dan jaringan. (Fantini, et al., 2016)



Gambar 14. Skema autoregulasi serebral. Arterioler melebar atau menyempit sebagai respons terhadap perubahan tekanan darah dan tekanan intrakranial untuk mempertahankan aliran darah otak (Lin MP, Liebeskind DS., 2016)

A. Arterial Spin Labelling (ASL)

Pencitraan perfusi ASL dapat dilakukan dengan waktu pencitraan klinis kurang dari 5 menit, tanpa menggunakan radiasi pengion atau bahan kontras, sehingga ideal untuk digunakan dalam praktik klinis sebagai tambahan untuk pencitraan anatomi standar. Waktu akuisisi yang relatif singkat memungkinkannya untuk ditambahkan ke protokol MRI stroke tanpa menunda pengobatan secara signifikan. Jika angiografi MRI nonkontras juga dilakukan, evaluasi komprehensif dari pembuluh darah otak dapat dicapai dalam satu pengaturan tanpa perlu pemberian bahan kontras. (Zaharchuk, 2014., Lee, et al., 2020)

Sifat kuantitatif ASL memungkinkan pengenalan keadaan hipoperfusi regional dan global yang tidak mudah terlihat dengan teknik perfusi relatif. Selain itu, kemampuan ASL untuk mengukur perfusi absolut memungkinkan pencitraan serial. Teknik perfusi ASL selektif pembuluh darah memungkinkan pemetaan wilayah vaskular di otak, kuantifikasi perfusi keseluruhan pada masing-masing teritori, dan pengukuran kontribusi setiap feeding artery ke wilayah tersebut.

Sebagian besar teknik pencitraan perfusi serebral ASL menggunakan sinyal frekuensi radio (RF) untuk secara magnetis memberi label (menandai) proton air di pembuluh darah di luar otak. Setelah memberikan periode waktu

untuk darah berlabel mencapai pembuluh darah mikroskopis dan ruang interstisial otak yang dikenal sebagai postlabeling delay (PLD), sinyal dari darah berlabel di otak diukur dan digunakan untuk menentukan CBF. (Lee, et al., 2020)

Pencitraan parenkim dilakukan dalam kondisi berlabel maupun kontrol (tidak berlabel), gambar yang dilakukan penandaan (label) disubstraksi dari gambar kontrol untuk menghilangkan sinyal jaringan statis dan mengisolasi sinyal yang berasal dari darah yang ditandai (label)

Pelabelan dapat terbentuk dengan beberapa cara. Dua jenis utama ASL dibedakan satu sama lain berdasarkan apakah ada atau tidaknya label (tanda) diterapkan selama sinyal tunggal dengan durasi pendek (Pulse ASL) atau selama periode yang berkelanjutan (continuous ASL). Meskipun teknik CASL memiliki rasio signal-to-noise (SNR tinggi), mereka memiliki keterbatasan dalam praktek klinis karena deposit energi radiofrekuensi yang tinggi dan lebih memerlukan persyaratan dari hardware scanner. Dikarenakan alasan ini teknik PASL menjadi pilihan pertama untuk pemeriksaan klinis rutin, namun saat ini dengan pendekatan hybrid dikenal juga teknik pulse continuous atau pseudocontinuous ASL (pCASL) yang telah populer dimana beberapa sinyal RF dengan durasi yang pendek dapat digunakan untuk menandai darah arteri secara efektif dalam durasi yang lama. Metode ini mengkombinasikan efisiensi pelabelan yang tinggi pada CASL dengan menurunkan kebutuhan hardware pada pCASL. (Haller, et al 2016)

Waktu post-labelling delay (PLD) adalah parameter penting pada PASL dan CASL, Yang merupakan durasi waktu untuk berputar melewati bidang atau volume pelabelan ke irisan pencitraan dan biasanya antara 1500-2000 ms. Dikarenakan stroke iskemik diartikan sebagai penurunan aliran darah melalui jalur proksimal, aliran yang tersisa ke jaringan biasanya disuplai melalui jalur kolateral, yang mengakibatkan peningkatan waktu pelabelan.

PLD harus optimal untuk pCASL. Parameter ini disesuaikan kasus demi kasus dasar dan sedekat mungkin pada waktu yang diperlukan untuk menandai proton agar mencapai wilayah yang diperhatikan (ROI). Jika PLD terlalu pendek, seluruh darah arteri yang di tandai mungkin tidak punya waktu untuk sepenuhnya mengintergrasikan parenkim untuk dieksplorasi khususnya pada daerah junctional. Hal ini dapat menyebabkan hilangnya sinyal lokal yang signifikan dan keliru

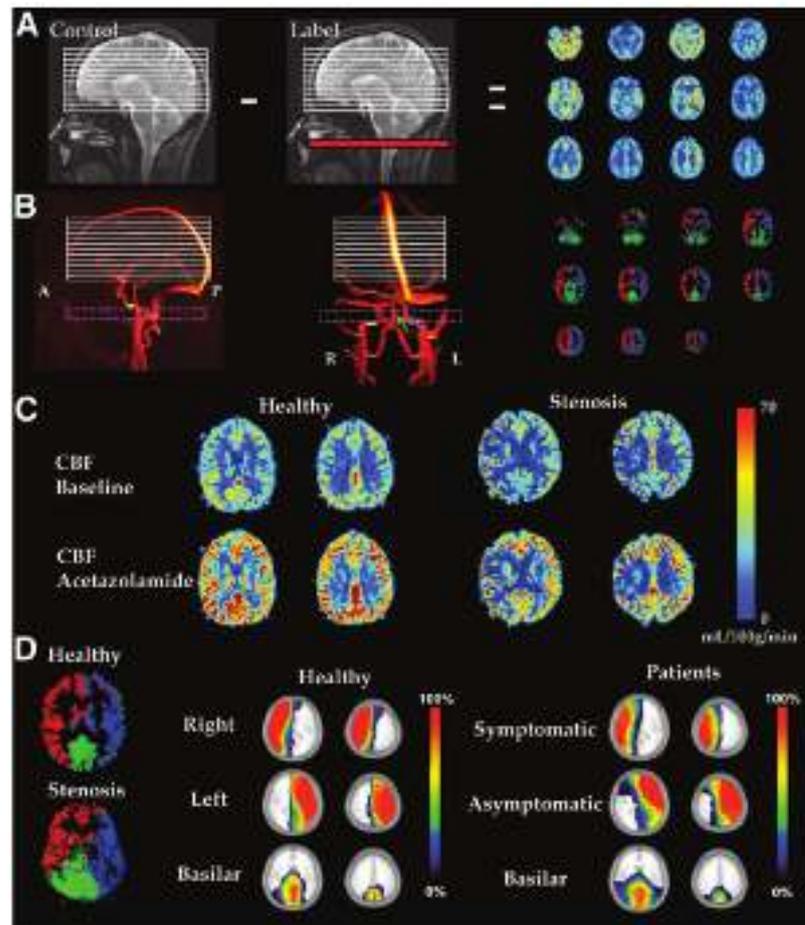
diartikan sebagai area hipoperfusi. Faktor yang berhubungan dengan pasien juga dapat menyebabkan area hipoperfusi yang salah. Contohnya stenosis trunkus supra-aortic, yang mengakibatkan waktu transit yang lebih lama antara zona pelabelan dan wilayah yang diamati (ROI) pada kasus ini, sulit untuk dibedakan antara hipoperfusi sebenarnya dan yang salah, oleh karena itu sequence lainnya, seperti DWI atau MR angiography dapat membantu untuk mengkonfirmasi diagnosis. PLD menjadi parameter yang penting disesuaikan dengan status sirkulasi pasien. (Haller, et al.2016)

Nilai standard PLD pasien telah divalidasi sesuai kondisi patologi dan usia pasien : 1500ms untuk anak-anak, 1800 ms untuk usia dewasa yang sehat < 70 tahun, dan 2000 ms untuk dewasa > 70 tahun atau pasien-pasien dengan dugaan kondisi neurologis. (Haller, et al.2016)

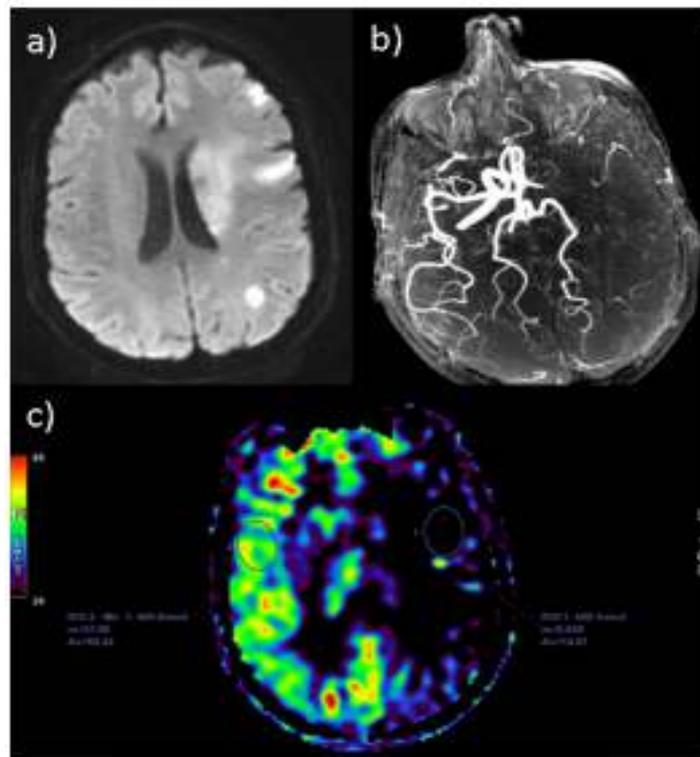
Berapa penelitian menggunakan MRI 3T telah memberikan bukti objektif hubungan antara CT-perfusi, DSC-MRI dan ASL untuk menentukan zona parenkim yang hipoperfusi pada stroke akut. Dengan demikian ASL menyediakan penilaian volume penumbra yang dapat diandalkan berdasarkan nilai CBF dibawah ini:

- ASL-CBF < 20 ml/100gr/menit. Hal ini berhubungan dengan MTT> 10 s pada DSC-MRI.
- ASL-CBF 40% lebih rendah dari jaringan kontralateral yang sehat. Volume lesi yang ditentukan berkorelasi dengan volume yang diukur dengan CT perfusi maps (T_{mx} 5.5 s) dan DSC-MRI (T_{max} = 6s) begitu juga dengan lesi di DWI dalam 24 jam pada pasien-pasien tanpa reperfusi). (Haller, et al.2016)

Waktu sangat penting pada protokol stroke akut. Umumnya protokol stroke berdasarkan MRI yang diterbitkan memerlukan 8-10 menit dari waktu pencitraan, yang di terjemahkan menjadi 15-20 menit dari waktu sebenarnya dimana termasuk transfer pasien dan persiapan di ruang MRI. (Zaharchuk,2014)

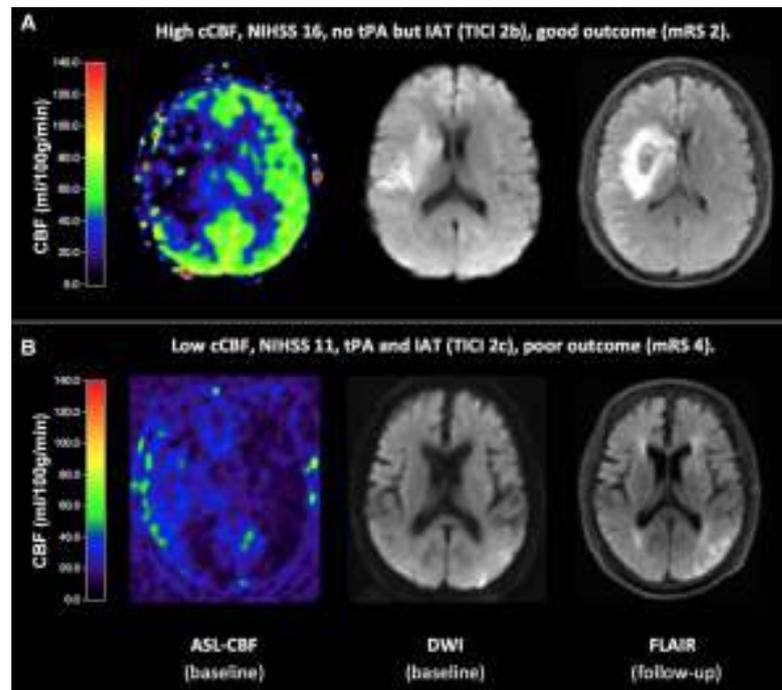


Gambar 15. Pencitraan Cerebral blood flow (CBF) menggunakan MRI-Arterial Spin Labeling (ASL), A. Pseudocontinuous ASL (pCASL) melalui pendekatan pemetaan CBF yang diperoleh dari substraksi akuisisi air darah yang diberikan label (merah) dan akuisisi kontrol yang tidak dilakukan label (penandaan). B, ASL selektif pembuluh darah dengan menandai air darah secara terpisah pada arteri carotis interna kanan (ICA) warna merah, ICA kiri (biru), arteri basilar (hijau); kanan, sesuai pemetaan CBF yang dihasilkan. C, contoh pCASL-maps CBF pada individu sehat tanpa dan dengan pemberian acetazolamide dan pasien dengan simptomatis stenosis ICA kanan. D, pCASL selektif pembuluh darah menunjukkan perubahan aliran teritority kanan dan posterior pada pasien dengan stenosis ICA kanan. Kanan, potongan axial teritority maps CBF diproyeksikan pada atlas yang terstandarisasi untuk individu yang sehat, dan pasien dengan simptomatik stenosis ICA kanan. (Donahue, 2012)



Gambar 16. MRI kepala pada pasien dengan Stroke iskemik akut: (a) aksial DWI menunjukkan difusi terbatas di wilayah arteri serebral tengah kiri (MCA); (b) MRA TOF 3D menunjukkan oklusi arteri karotis interna kiri (ICA) dan MCA; (c) Perfusi 3D ASL menunjukkan hipoperfusi hemisfer serebral kiri yang besar dengan penempatan yang simetris ROI. (Aracki-Trenkic, et al., 2020)

Setelah oklusi pembuluh darah akut, perfusi penumbra iskemik ditopang oleh aliran kontralateral. Evaluasi hemodinamik hemisfer otak ipsilateral yang terdampak pada penderita stroke adalah untuk mengidentifikasi pasien yang tepat dilakukan intra-arteri terapi (IAT). Tingginya CBF pada kontralateral (cCBF) hemisfer mungkin berhubungan dengan kapasitas yang lebih besar untuk memobilisasi aliran kontralateral ke hemisfer ipsilateral yang terdampak atau sebagai penanda cardiac output dan hal ini dapat berhubungan dengan outcome neurologis yang baik. (Thamm, 2019)



Gambar 17. A, perempuan 46 tahun, dengan hemiplegia sisi kiri, kelemahan parsial facial, kelemahan sensory sedang dan complete hemianopia, NIHSS 16, luas infark pada DWI 37 mL, cCBF 58,1 mL per 100gr/menit, tPA (-), IAT (+), mRS 2. B, laki-laki 66 tahun, aphasia berat, partial facial paralysis, dan bilateral hemianopia, NIHSS 11, luas infark pada DWI 0 mL, cCBF 28,3 mL per 100gr/menit, tPA (+), IAT(+), mRS 4. (Thamm, 2019)

II.6. Tatalaksana

Evaluasi dan manajemen awal stroke iskemik akut dapat dilihat pada tabel dibawah ini:⁽⁵⁵⁾

Tabel 3. Evaluasi dan Manajemen Awal Stroke Iskhemik

1	Pemeriksaan <i>circulation, airway</i> dan <i>breathing</i> (C-A-B)
2	Pemasangan cairan I.V = 0.9% normal saline
3	Jika dibutuhkan, dapat melakukan intubasi
4	Manajemen tekanan darah
5	Skrining untuk disfagia

6	Profilaksis DVT dengan <i>device</i> mekanik
7	Profilaksis G.I dengan <i>H2 blockers</i> atau <i>proton pump inhibitors</i> (PPI)
8	Pemeriksaan suhu tubuh <32,7°C dengan menggunakan asetaminofen atau ibuprofen atau alat pendingin eksternal pada kasus refrakter
9	Target gula darah antara 140-180 mg/dl

Perawatan yang paling efektif untuk stroke iskemik akut adalah reperfusi segera dari oklusi pembuluh darah penyebab melalui *r-tPA* atau *trombektomi* mekanis. Reperfusi meningkatkan hasil dengan mengurangi volume cedera jaringan otak. (Musuka, 2015)

Terapi *thrombolitik* menggunakan *aktivator plasminogen* tipe jaringan (rtPA) memotong plasminogen pada permukaan trombus untuk membentuk plasmin, suatu *enzim fibrinolitik endogen* yang kuat. *rtPA (alteplase) intravena* terbukti meningkatkan hasil fungsional pada stroke iskemik akut hingga 4,5 jam setelah onset gejala. Efek pengobatan sangat bergantung pada waktu. Pasien yang datang pada 4,5-6 jam harus dipertimbangkan secara individual untuk pengobatan ini. (Hurford, et all 2020)

II.7. Luaran klinis

Modified Rankin Scale (mRS) merupakan suatu alat pengukuran keterbatasan fungsional pasca stroke. Alat ukur ini lebih global bila dibandingkan dengan *Barthel Index* (BI) dan mempunyai reliabilitas dan validitas yang cukup baik. mRS memiliki beberapa kekuatan utama yaitu mencakup seluruh rentang hasil fungsional dari tidak ada gejala hingga kematian, kategorinya intuitif dan mudah dipahami oleh dokter dan pasien. Validitas ditunjukkan oleh korelasi yang kuat dengan ukuran patologi stroke (misalnya, volume infark) dan dengan skala stroke lainnya, serta penggunaannya telah menentukan terapi stroke akut yang efektif dan tidak efektif dalam beberapa penelitian dengan ukuran sampel yang tepat. (Broderick, 2017)

Modified Rankin Scale memiliki realibilitas yang kuat dalam melakukan penilaian *outcome*. Berbagai penelitian menemukan bahwa validitas mRS berhubungan dengan berbagai indikator fisiologis seperti tipe stroke, lokasi lesi dan gangguan neurologi. Analisa saat ini ditemukan bahwa untuk penelitian terapi stroke akut yang dihubungkan dengan penilaian mRS membutuhkan jumlah sampel yang lebih kecil dibandingkan apabila menggunakan penilaian *Barthel Index* (BI). (Harrison, 2016)

Modified Rankin Scale mempunyai rentang total nilai mulai dari nilai 0 (tidak ada gangguan) sampai dengan 5 (hanya terbaring di tempat tidur dengan perawatan menetap) dan 6 (meninggal/fatal). Nilai mRS 1-2 dikategorikan *outcome* baik, 3-6 dikategorikan *outcome* buruk. (Osmani, 2010).

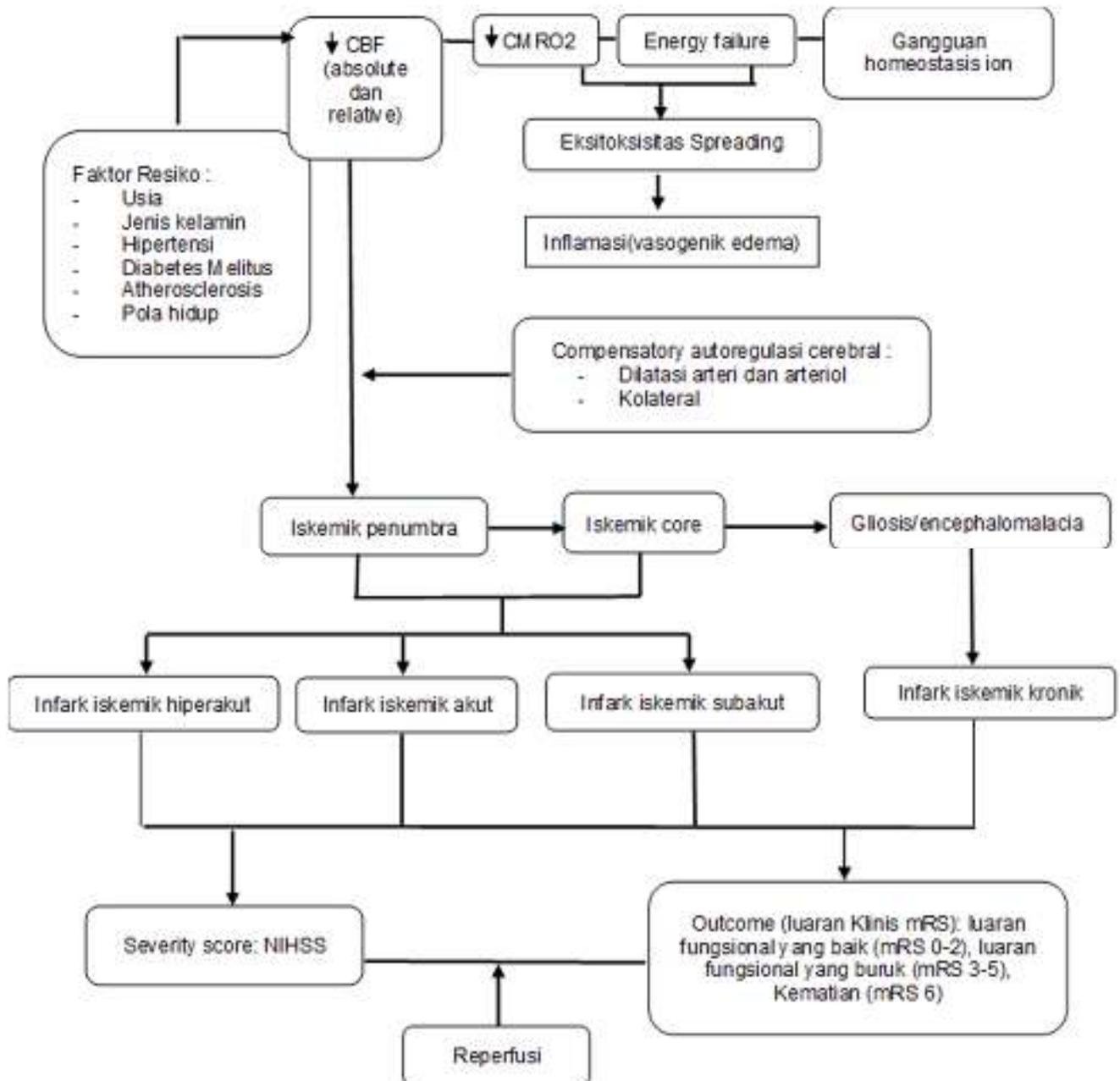
Tabel 4. The Modified Rankin Scale (mRS)

Skala dari 0 hingga 6, mulai dari tanpa gejala hingga kematian.	
0	Tidak ada gejala
1	Tidak ada kecacatan yang signifikan. Mampu melakukan semua aktivitas seperti biasa, meskipun ada beberapa gejala
2	Disabilitas ringan. Mampu mengurus urusan sendiri tanpa bantuan, tetapi tidak mampu melakukan semua aktivitas sebelumnya
3	Disabilitas sedang. Membutuhkan bantuan, tetapi dapat berjalan tanpa bantuan.
4	Disabilitas sedang hingga berat. Tidak dapat memenuhi kebutuhan tubuh sendiri tanpa bantuan, dan tidak dapat berjalan tanpa bantuan.
5	Disabilitas berat. Membutuhkan perawatan dan perhatian yang konstan, terbaring di tempat tidur, mengompol.
6	Meninggal

BAB III

KERANGKA PENELITIAN

III.1. Kerangka Teori



III.2. Kerangka Konsep

