

**DISERTASI**

**EVALUASI HUBUNGAN N-ACETYLASPARTATE, LAKTAT,  
MYOINOSITOL DAN CHOLINE PADA MR-SPECTROSCOPY  
TERHADAP LUARAN KLINIS PASIEN STROKE ISKEMIK AKUT**

**AN EVALUATION OF THE RELATIONSHIP OF N-ACETYL  
ASPARTATE, LACTATE, MYOINOSITOL AND CHOLINE USING MR-  
SPECTROSCOPY ON CLINICAL OUTCOMES OF ACUTE ISCHEMIC  
STROKE PATIENTS**



Nur Amelia Bachtiar

C013201004

Program Doktor Fakultas Kedokteran

Universitas Hasanuddin

Makassar

2024



Optimized using  
trial version  
[www.balesio.com](http://www.balesio.com)

**DISERTASI**  
**EVALUASI HUBUNGAN N-ACETYLASPARTATE, LAKTAT, MYOINOSITOL DAN**  
**CHOLINE PADA MR-SPECTROSCOPY TERHADAP LUARAN KLINIS PASIEN**  
**STROKE ISKEMIK AKUT**

Disertasi  
Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Doktor  
Program Studi Ilmu Kedokteran

Disusun dan diajukan oleh:

**Nur Amelia Bachtiar**

**Nomor Pokok: C013201004**

Kepada

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN**  
**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN**  
**MAKASSAR**  
**2024**



DISERTASI

EVALUASI HUBUNGAN N-ACETYLASPARTATE, LAKTAT, MYOINOSITOL  
DAN CHOLINE PADA MR-SPECTROSCOPY TERHADAP LUARAN KLINIS  
PASIEEN STROKE ISKEMIK AKUT

NUR AMELIA BACHTIAR  
NIM C013201004

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka  
Penyelesaian Studi Program Doktor Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran  
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin  
pada tanggal 26 Juni 2024  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Promotor

Prof. Dr. dr. Suryani As'ad, M.Sc., Sp.GK (K).  
Nip19600504 198601 2 002

Ko-promotor

Ko-promotor

Dr. dr. Mirna Muis, Sp.Rad (K)  
Nip 19710908 200212 2 002

Dr. dr. Jumraini Tammase, Sp.S (K)  
Nip 19680723 200003 2 001

Ketua Program Studi

Dekan Fakultas Kedokteran

Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes  
Nip 19671103 199802 1 001

Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes., Sp.PD-KGH., Sp.GK(K)  
Nip. 1680530 199603 2 001





KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN, RISET DAN TEKNOLOGI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
Perintis Kemerdekaan Kampus Tamalanrea, Km.10 Makassar 90245  
Telp. (0411) 586010, 585836, 586200 Psw. 2767 Fax. (0411) 586297

### PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Nur Amelia Bachtiar  
Nomor Induk : C013201004  
Program Studi : Doktor Ilmu Kedokteran  
Jenjang : S3 Doktor

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulis saya berjudul: **“Evaluasi Hubungan N-Acetylaspartate, Laktat, Myoinositol dan Choline pada MR-Spectroscopy terhadap Luaran Klinis Pasien Stroke Iskemik Akut”**

Adalah karya tulis saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan disertasi ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 11 Juni 2024

Yang Menyatakan,



Nur Amelia Bachtiar



## PRAKATA

Dengan nama Allah Yang Maha Pengasih dan Penyayang serta dengan memohon syafa'at Rasullullah Muhammad saw, penulis menyusun dan menyelesaikan disertasi ini sebagai salah satu prasyarat akademik untuk memperoleh gelar Doktor dalam Program Studi Ilmu Kedokteran Universitas Hasanuddin. Disertasi ini tidak lain adalah perwujudan perintah Allah SwT kepada orang-orang beriman untuk senantiasa menuntut ilmu dari buaian hingga liang lahat. Karena tiada kekayaan yang lebih utama daripada akal, tiada kesedihan yang lebih menyedihkan daripada kebodohan, dan tiada warisan yang lebih berharga daripada pendidikan.

Judul yang diangkat dalam disertasi ini adalah **“Evaluasi Hubungan N-Acetylaspartate, Laktat, Myoinositol dan Choline pada MR-Spectroscopy terhadap Luaran Klinis Pasien Stroke Iskemik Akut”**. Judul ini merupakan suatu upaya untuk memulai penelitian di bidang pencitraan molekuler menggunakan teknik pemeriksaan *in-vivo* dan *non-invasive* untuk menilai kadar metabolit otak dengan pemeriksaan Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS) pada pasien stroke iskemik akut di institusi pendidikan Universitas Hasanuddin. Besar harapan penulis agar penelitian ini dapat menjadi rujukan teoretis berbasis bukti untuk penelitian di bidang pencitraan molekuler di masa depan.

Dengan segala kerendahan hati, penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih yang tidak terhingga kepada promotor **Prof. Dr. dr. Suryani As'ad, M.Sc,Sp.GK (K)**, co-promotor **Dr. dr. Mirna Muis, Sp.Rad (K)** dan **Dr. dr. Jumraini**



**(K)** atas segala arahan, bimbingan dan bantuan yang diberikan mulai gan konsep, pelaksanaan penelitian, hingga penyelesaian manuskrip

dan publikasi penelitian ini. InsyaAllah amal jariyah akan selalu mengalir dari ilmu yang telah beliau diberikan.

Penulis juga mengucapkan banyak terima kasih kepada penguji eksternal **Prof. Dr. Hamzaini Bin Abdul Hamid** dan penguji internal **Prof. Dr. dr. Muhammad Ilyas, Sp.Rad (K), Dr. dr. Devi Wuysang, M.Si, Sp.S, dan dr. Gita Vita Soraya, Ph.D.** atas segala masukan dan pengayaan penulisan, dari metodologi hingga validasi statistik yang berharga dalam penyelesaian disertasi ini.

Doa terbaik penulis kirimkan untuk kontributor terbesar dalam segala pencapaian penulis, yaitu ayahanda **Prof. Dr. dr. Bachtiar Murtala, Sp.Rad(K)** dan ibunda **Dra. Hj. Rahmah Ide Said, M.Si** yang telah mewariskan segala komponen genetik terbaik maupun semangat untuk menuntut ilmu dan mengembangkan diri dalam diri penulis hingga mencapai titik hari ini.

Disertasi ini juga tidak akan selesai tanpa dukungan penuh dari suami tersayang **Hari Paramuda, S.E.** yang telah mencurahkan segala perhatian, waktu, kasih sayang, dan dukungan moril tanpa batas untuk menguatkan penulis di saat penulis tidak yakin dengan kemampuan dirinya sendiri, semoga Allah senantiasa merawat dan meridhoi kebersamaan ini hingga akhir nanti.

Dukungan yang tulus dari adik-adikku, **Dr. Muhammad Harsya Bachtiar, Lc., M.A., drg. Ibnu Rusyd,** dan **Muhammad Hanif Bachtiar, S.H.** serta ipar yang baik hati **dr. Andi Nuzul Jumhari** dan **drg. Adila Helsinki** yang senantiasa saling memompa semangat dalam jalan penuntut ilmu juga menjadi salah satu pilar penting dalam terwujudnya disertasi ini. Sesungguhnya kehadiran kalian dan keponakan-



yang (**Muhammad Albani Harsya, Khadijah Al-Kaysah, Maher Al-ayn Syafiq Ibnu Rusyd**) selalu dapat menghadirkan secercah lam hari-hari yang mungkin tidak selalu cerah.

Kepada segenap keluarga besar Bone **Prof. Dr. H. M. Ide Said, M.Pd** dan **(alm) Hj. St. Nisah**. Penulis ucapkan rasa bangga dan terima kasih karena telah menjadi keluarga besar yang begitu suportif dan bersemangat dalam perjuangan pengembangan diri penulis. Terima kasih juga penulis sampaikan kepada segenap keluarga besar Takalar **(alm) H.Murtala Dg. Ngemba** dan **(alm) Hj. Sikirna Dg. Lino**, dan terkhusus kepada **dra. Rosliah dg.Ati** yang senantiasa menyelipkan penulis di dalam doa-doa beliau.

Terima kasih banyak juga penulis ucapkan kepada Kepala Departemen Radiologi **dr. Sri Asriyani, Sp.Rad (K)** dan seluruh jajaran dosen dan Staf Departemen Radiologi FK UNHAS yang telah mendukung secara moril maupun materil dalam terwujudnya disertasi ini. Penulis merasa sangat bangga dapat menjadi bagian dari departemen ini dan akan terus berusaha untuk memberikan kontribusi yang terbaik bagi pengembangan Departemen Radiologi di masa kini dan masa yang akan datang.

Tentu saja, penulis tidak akan mampu menyelesaikan segala tahapan doktoral ini tanpa dukungan dari Ibu Rektor Universitas Hasanuddin **Prof. Dr. Dwia Aries Tina Pulubuhu, M.A.** yang telah memberikan restu kepada penulis untuk melanjutkan pendidikan ini ke jejang doktor pada tahun 2020. Dukungan ini kemudian dilanjutkan oleh Bapak Rektor Universitas Hasanuddin saat ini **Prof. Dr. Jamaluddin Jompa, M.Sc.** beserta jajaran dan segenap sivitas akademika Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang sangat berdedikasi dalam mendukung penyelesaian studi doktoral ini demi kemajuan institusi Universitas



g kita banggakan.

irnya, penulis mengucapkan banyak terima kasih dan penghargaan yang namanya tidak dapat penulis cantumkan seluruhnya, baik dari

adik-adik mahasiswa dan kucing-kucing kesayangan penulis di rumah 23A, segenap Staf Klinik Arteri Medika, teman-teman residen terutama **dr. Rowin** dan **dr. Michael Carrey** yang telah menjadi bagian dari tim penelitian Spectroscopy, Segenap staf DPJP dan Perawat Departemen Saraf FK UNHAS, serta Tim Radiografer RS.Wahidin Sudirohusodo yang dipimpin oleh **Purwanto Dipl. Rad, S.Si.** atas segala bantuannya selama penelitian ini berjalan. Hanya Allah SwT yang mampu membalas setiap jerih payah, motivasi, dan dukungan yang telah diberikan.

Jazakumullahu khairan katsiran atas segala dukungannya.

Sebagai penutup, izinkan penulis menutup prakata ini dengan sabda Baginda Rasulullah Muhammad saw yang sangat kita cintai, agar kita senantiasa ingat dan menghargai mereka yang menyertai kita dalam segala pencapaian kita:

"Belajarlh kalian ilmu untuk ketenteraman dan ketenangan, serta rendah hatilah pada orang yang kamu belajar darinya." (HR Thabrani)

Makassar, Juni 2024

Nur Amelia Bachtiar





## ABSTRAK

NUR AMELIA BACHTIAR. *Evaluasi Hubungan N-Acetylaspartate, Laktat, Myo-Inositol, dan Choline pada Mr-Spectroscopy terhadap Luaran Klinis Pasien Strok Iskemik Akut* (dibimbing oleh Suryani As'ad, Mirna Muis, dan Jumraini Tammasse).

Penelitian ini bertujuan menilai hubungan metabolik otak terhadap luaran klinis pasien strok iskemik akut (SIA). Pencitraan MRI sebagai standar baku penegakan diagnosis SIA kini dapat menilai metabolit otak iskemik secara *in-vivo* dan *non-invasive* dengan menggunakan MR-Spectroscopy. Namun, hal ini belum banyak dieksplorasi karena keterbatasan penggunaan MRI di Indonesia. Pemeriksaan MR-Spectroscopy *short TE* (35 ms) dan *long TE* (144 ms) dilakukan pada pasien SIA onset 1-7 hari untuk mengevaluasi rasio metabolit *N-Acetylaspartate* (Naa/Cr), Laktat (Lac/Cr), *Myo-Inositol* (ml/Cr), dan *Choline* (Cho/Cr) untuk dihubungkan dengan luaran klinis skor NIHSS awal dan m-RS-discharge. Sebanyak 15 (65.2%) pasien laki-laki dan 8 (34.78%) pasien perempuan berpartisipasi dalam penelitian ini. Hasil penelitian bahwa didapatkan kategori NIHSS awal pasien adalah minor (21.73%) dan *moderate* (78.26%) dengan 17 (73.91%) di antaranya mengalami perbaikan dalam proses *follow up*. Luaran klinis m-RS-d buruk (73.91%) lebih banyak daripada baik (26.08%). *Mean* rasio metabolit yang prominen pada *short TE* adalah Naa/Cr (2.74), ml/Cr (0.47), Lac/Cr (5.67), dan *long TE* adalah Ch/Cr (1.23). Skor NIHSS awal berhubungan signifikan dengan rasio Lac/Cr ( $r = 0.552$ ,  $p = 0.006$ ) dan ml/Cr ( $r = 0.62$ ,  $p = 0.001$ ), namun tidak pada Naa/Cr dan Ch/Cr. Skor m-RS-d yang buruk berhubungan positif dengan rasio Lac/Cr ( $r = 0.559$ ,  $p = 0.005$ ) dan ml/Cr ( $r = 0.431$ ,  $p = 0.04$ ) dan berhubungan negatif dengan Naa/Cr ( $r = -0.423$ ,  $p = 0.044$ ) dengan *cut-off ROC curve* masing-masing sebesar  $>1.8 \times 0$  (AUC: 0.892,  $p = 0.005$ ) 0.31 (AUC: 0.696,  $p = 0.161$ ),  $<1.94$  (AUC: 1.774,  $p = 0$ ,  $p = 0.049$ ).

Kata kunci: *MR-spectroscopy*, *MRI*, *N-Acetylaspartate*, laktat, *Myo-Inositol*, *Choline*, stroke iskemik akut



## ABSTRACT

NUR AMELIA BACHTIAR. *An Evaluation of the Relationship of N-acetylaspartate, Lactate, Myoinositol, and Choline Using MR-spectroscopy on Clinical Outcomes of Acute Ischemic Stroke Patients* (supervised by Suryani As'ad, Mirna Muis, and Jumraini Tammase)

This study aims to determine brain metabolites relationship to AIS patients' clinical outcomes. As the gold standard for diagnosing acute ischemic stroke (AIS), MRI can assess brain metabolites in-vivo and non-invasively using MR-Spectroscopy. The methods used were short TE (35 ms) and long TE (144 ms) MR-Spectroscopy examinations that were performed on AIS patients with 1 to 7 days onset to evaluate the metabolites ratio of N-acetyl aspartate (Naa/Cr), Lactate (Lac/Cr), Myo-Inositol (ml/Cr) and Choline (Cho/Cr) to be associated with clinical outcomes of NIHSS score and mRS discharge. A total of 15 (65.2%) male and 8 (34.78%) female participated in this study. The results show that the initial NIHSS categories of patients are minor (21.73%) and moderate (78.26%) with 17 (73.91%) of them experiencing improvement in the follow-up process. Unfavorable mRSd outcome (73.91%) are more often than Favorable mRSd (26.08%). The mean ratio of metabolites that are prominent in short TE is Naa/Cr (2.74), ml/Cr (0.47), Lac/Cr (5.67), and long TE is Ch/Cr (1.23). The initial NIHSS score is significantly related to the Lac/Cr ratio ( $r = 0.552$ ,  $p = 0.006$ ) and ml/Cr ( $r = 0.620$ ,  $p = 0.001$ ) but insignificant for Naa/Cr or Ch/Cr. Poor mRSd scores are positively correlated to the Lac/Cr ratio ( $r = 0.559$ ,  $p = 0.005$ ) and ml/Cr ( $r = 0.431$ ,  $p = 0.040$ ) and negatively correlated to Naa/Cr ( $r = -0.423$ ,  $p = 0.044$ ) with ROC curve cut-offs of  $> 1.810$  (AUC: 0.892,  $p = 0.005$ ),  $> 0.31$  (AUC: 0.696,  $p = 0.161$ ),  $< 1.94$  (AUC: 0.774,  $p = 0.049$ ) respectively.

Keywords: MR-spectroscopy, MRI, N-Acetyl aspartate, lactate, myo-Inositol, choline, acute ischemic stroke



## DAFTAR ISI

SAMPUL .....	
LEMBAR PENGESAHAN DISERTASI .....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI .....	iii
PRAKATA .....	iv
ABSTRAK .....	viii
ABSTRACT .....	ix
DAFTAR ISI .....	x
DAFTAR GAMBAR .....	xiv
DAFTAR TABEL .....	xv
DAFTAR LAMPIRAN .....	xvi
DAFTAR SINGKATAN .....	xvii
<b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	5
1.3 Tujuan Penelitian .....	5
1.4 Hipotesis Penelitian .....	7
1.5 Manfaat Penelitian .....	8
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	<b>10</b>
2.1 Stroke Iskemik .....	10
2.1.1 Patofisiologi .....	10
2.1.2 Gejala Klinis.....	12
2.1.3 Pemeriksaan HSS .....	13
2.1.4 Pemeriksaan Klinis Modified Rankin Scale .....	14
2.1.5 Pelaksanaan .....	15



2.1.6 Fisiologi Pascastroke .....	18
2.2 Ketosis.....	21
2.2.1 Peran Ketosis pada Penyakit Neurodegeneratif.....	21
2.2.2 Fisiologi Ketogenesis .....	24
2.2.3 Pemeriksaan Laboratorium Pada Kondisi Ketosis .....	28
2.3 MRI Stroke Iskemik.....	30
2.3.1 Skor Modified DWI-ASPECTS dan Skor DWI-PC-ASPECTS.....	35
2.3.2 Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS) Stroke Iskemik .....	39
2.3.3 Metabolit MR Spectroscopy .....	44
2.4 Kerangka Teori .....	50
2.5 Kerangka Konsep .....	51
<b>BAB III METODE PENELITIAN .....</b>	<b>52</b>
3.1 Desain Penelitian .....	52
3.2 Populasi Penelitian .....	52
3.3 Sampel dan Cara Pengambilan Sampel .....	52
3.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi Pasien .....	55
3.5 Izin Penelitian dan Ethical Clearance .....	56
3.6 Identifikasi Jenis dan Skala Pengukuran Variabel .....	57
3.7 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif Variabel .....	59
3.8 Alat dan Bahan .....	63
3.9 Alur Penelitian .....	64
<b>BAB IV HASIL PENELITIAN</b>	
4.1 Karakteristik Demografis Subjek .....	65
4.2 Risiko dan Profil Klinis Subjek .....	66
4.3 Analisis Klinis Subjek Berdasarkan Skor NIHSS .....	67



4.4 Luaran Klinis Subjek Berdasarkan Skor Modified Rankin Scale .....	69
4.5 Hasil Pemeriksaan MRI Standar .....	70
4.6 Hasil Pemeriksaan MRI Sequence Tambahan .....	71
4.7 Skor Modified DWI-ASPECT dan DWI PC-ASPECT .....	72
4.8 Hasil Evaluasi MR-Spectroscopy .....	73
4.9 Hubungan Skor NIHSS terhadap Variabel Independent .....	74
4.10 Hubungan Skor Modified Rankin Scale terhadap Variabel Independent ...	75
<b>BAB V PEMBAHASAN .....</b>	<b>80</b>
5.1 Karakteristik Demografis Subjek .....	80
5.2 Faktor Resiko dan Profil Klinis Responden .....	81
5.2.1 Status Gizi .....	81
5.2.2 Tekanan Darah .....	82
5.2.3 Diabetes Melitus .....	82
5.2.4 Dislipidemia .....	83
5.2.5 Riwayat Merokok dan Alkohol .....	83
5.2.6 Gejala Stroke .....	84
5.2.7 Onset Hingga Pemeriksaan MRI .....	85
5.2.8 Hasil Pemeriksaan CT-Scan .....	86
5.3 Profil Keton Subjek .....	87
5.4 Skor NIHSS Subjek .....	88
5.5 Skor mRS Subjek .....	89
5.6 Hasil Pemeriksaan MRI.....	90
5.6.1 Lokasi Lesi .....	90
5.6.2 Profil Otak dan White Matter Lesion .....	91
5.6.3 Volume Infark dan Onset MRI .....	91



5.6.4 Evaluasi Pendarahan Mikro dan Vaskularisasi Otak .....	92
5.6.5 Skor Modified DWI-ASPECT dan DWI-PC-ASPECT .....	94
5.7. Hasil Pemeriksaan MR-Spectroscopy.....	95
5.7.1 N-Acetylaspartate .....	96
5.7.2 Laktat .....	97
5.7.3 Choline .....	97
5.8. Hubungan Skor NIHSS Terhadap Variabel Independent	
5.8.1 Hubungan NIHSS terhadap Metabolit Otak .....	98
5.8.2 Hubungan NIHSS terhadap Keton Darah dan Urin .....	101
5.8.3 Hubungan NIHSS terhadap Volume infark dan Skor DWI-ASPECT.	103
5.8.4. Hubungan NIHSS terhadap rCBF dan Variable Klinis .....	105
5.9. Hubungan Skor mRS terhadap Variabel Independent .....	107
5.9.1 Hubungan Skor mRS terhadap Variabel Klinis dan MRI .....	107
5.9.2 Hubungan Skor mRS terhadap metabolit otak .....	108
5.9.3 Kurva ROC metabolit Prediktor Luaran Klinis .....	109
5.10 Kekuatan Penelitian .....	110
5.11 Keterbatasan Penelitian .....	111
5.12 Ringkasan Penelitian .....	113
<b>BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>117</b>
6.1 Kesimpulan .....	119
6.2 Saran Penelitian .....	119
Referensi .....	120



## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar 2.1</b> Reorganisasi Neuroanatomi Pascastroke.....	19
<b>Gambar 2.2</b> Jalur sintesis Katabolisme Badan Keton.....	25
<b>Gambar 2.3</b> Interpretasi Ketonuria .....	28
<b>Gambar 2.4</b> Evolusi MRI Stroke Iskemik Berbagai Sequence .....	34
<b>Gambar 2.5</b> Format Skor ASPECTS.....	36
<b>Gambar 2.6</b> Modified DWI ASPECTS .....	38
<b>Gambar 2.7</b> MR Spectroscopy Single Voxel .....	41
<b>Gambar 2.8</b> MR Spectroscopy Multi Voxel.....	42
<b>Gambar 2.9</b> Struktur Kimia NAA .....	44
<b>Gambar 4.1</b> Kurva ROC Lac/Cr terhadap mRS .....	78
<b>Gambar 4.2</b> Kurva ROC Naa/Cr terhadap mRS.....	79
<b>Gambar 4.3</b> Kurva ROC ml/Cr terhadap mRS .....	79



## DAFTAR TABEL

<b>Tabel 2.1</b> Gambaran MRI Pasien Stroke Iskemik Akut .....	31
<b>Tabel 2.2</b> Gambaran MRI Pasien Stroke Iskemik Fase Subakut dan Kronik.....	32
<b>Tabel 2.4</b> Perbedaan Single-Voxel dan Multi-Voxel MRS .....	43
<b>Tabel 4.1</b> Karakteristik Demografis Subjek .....	65
<b>Tabel 4.2</b> Faktor Resiko dan Profil Klinis Subjek .....	66
<b>Tabel 4.3.1</b> Kondisi Klinis Subjek Berdasarkan Skor NIHSS .....	67
<b>Tabel 4.3.2</b> Kategorisasi Skor NIHSS Subjek.....	68
<b>Tabel 4.4</b> Luaran Klinis Subjek Berdasarkan Skor Modified Rankin Scale .....	69
<b>Tabel 4.5</b> Hasil Pemeriksaan MRI Standar .....	70
<b>Tabel 4.6</b> Hasil Pemeriksaan MRI Sequence Tambahan .....	71
<b>Tabel 4.7</b> Skor Modified DWI-ASPECT dan DWI PC-ASPECT .....	72
<b>Tabel 4.8</b> Hasil Evaluasi MR-Spectroscopy .....	73
<b>Tabel 4.9</b> Hubungan Skor NIHSS terhadap Variabel Independent .....	76
<b>Tabel 4.10</b> Hubungan Skor mRS terhadap Variabel Independent.....	77






## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Persetujuan Etik .....	136
Lampiran 2 SK Hibah Penelitian .....	137
Lampiran 3 Publikasi ( <i>Accepted Manuscript</i> ) .....	141
Lampiran 4 Publikasi ( <i>Under Review</i> ) .....	142
Lampiran 5 Case Report Form .....	143



## DAFTAR SINGKATAN

Ace	: Acetone
AcAc	: Acetoacetate
ADC	: Apparent Diffusion Coefficient
ASL	: Arterial Spin Labelling
ASPECTS	: Alberta Stroke Program Early CT-Score
BBB	: Blood-brain Barrier
BHB	: $\beta$ -hydroxybutyric acid
CBF	: Cerebral Blood Flow
CBV	: Cerebral Blood Volume
Cho	: Choline
Cr	: Creatine
DWI	: Diffusion Weighted Imaging
FLAIR	: Fluid Attenuated Inversion Recovery
GE	: Gradient Echo
Lac	: Lactate
ml	: Myo-inositol
MRI	: Magnetic Resonance Imaging
MRP	: Magnetic Resonance Perfusion
MRS	: Magnetic Resonance Spectroscopy
MRSI	: Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging
mRS	: Modified Rankin Scale
mRSd	: Modified Rankin Scale Discharge
PC-ASPECT	: Posterior Circulation ASPECT
PPM	: Parts-per-million
rCBF	: Relative Cerebral Blood Flow
SVS	: Single-Voxel Spectroscopy
	l-Acetylaspartate
	ational Institutes of Health Stroke Scale
	usceptibility-Weighted Imaging

TE : Time Echo  
TR : Time Repetition  
T1WI : T1-Weighted Imaging  
T2WI : T2-Weighted Imaging



Optimized using  
trial version  
[www.balesio.com](http://www.balesio.com)

# BAB I

## Pendahuluan

### 1.1 Latar Belakang

Stroke merupakan penyebab kematian kedua tertinggi di dunia dengan jumlah kematian sebesar 5.5 juta pada tahun 2016. Stroke juga merupakan penyebab kecacatan tertinggi kedua dengan insidens tertinggi pada regio Asia Timur, dan Eropa Timur (Gorelick, 2019). Pada tahun 2030, WHO memprediksi penyakit stroke akan tetap menjadi penyebab kematian tertinggi kedua setelah penyakit jantung iskemik dengan persentase sebesar 10.3% dari seluruh kematian (Mathers, 2005).

Karena kondisinya yang akut, penegakan diagnosis stroke saat ini masih sangat bergantung pada gejala klinis. Namun kenyataannya, 19 – 30% etiologinya berasal dari penyakit yang bukan stroke. Dalam sebuah penelitian metaanalisis yang melibatkan 8.839 pasien dari 29 penelitian didapatkan beberapa jenis penyakit yang sering menyerupai stroke. Di antaranya adalah epilepsi (20%), hilang kesadaran akibat penurunan tekanan darah (15%), sepsis atau penyakit infeksi sistemik (12%), penyebab fungsional yang tidak dapat diketahui (9%), sakit kepala primer (9%), tumor (9%), gangguan metabolik (6%), lesi pada spinal cord (4%), gangguan vestibular perifer (4%), demensia (3%), dan efek obat-obatan atau alcohol (2%). (Gibson, 2013).

Sebuah penelitian lain melakukan analisis gambaran MRI pada 1.360 pasien yang dicurigai stroke iskemik akut dan menemukan bahwa hanya 62% (n =



seluruh pasien tersebut yang terbukti mengalami gangguan r. Dari 840 pasien tersebut, hanya 529 di antaranya yang benar-benar roke iskemik akut. Sementara itu, pada 38% (n =521) pasien lainnya,

ditemukan berbagai kondisi menyerupa stroke yaitu sakit kepala biasa (18.6%), gangguan psikologis (16.7%), vertigo perifer (11.9%), dan epilepsi (10.6%) (Quenardelle, 2016).

Dengan banyaknya kemungkinan differensial diagnosis stroke yang telah disebutkan di atas, ditambah dengan meningkatnya ketersediaan modalitas MRI, terdapat potensi yang sangat besar untuk menjadikan pemeriksaan MRI sebagai modalitas utama untuk menegakkan diagnosis dengan akurasi yang lebih tinggi (Quenardella, 2016. Kim, 2014).

Selain memiliki sensitivitas dan spesivitas yang tinggi dalam penegakan diagnosis stroke, saat ini MRI bidang neuroradiologi banyak mengalami perkembangan ke arah pencitraan molekuler sejak ditemukannya *magnetic resonance spectroscopy* (MRS) pada tahun 1980. Kemampuan MRS dalam mendeteksi proton (atom hydrogen 1 [ $^1\text{H}$ ]) yang terdapat pada berbagai metabolit otak, membuat teknik ini menjadi modalitas yang menarik untuk mendeteksi perubahan metabolit pada otak yang normal maupun sakit. Namun, kurangnya penelitian mengenai kegunaan MRS pada pasien klinis, membuat modalitas ini masih menjadi modalitas pencitraan yang asing bagi para praktisi kesehatan (Öz, 2014).

Peran MRS dalam bidang neuroradiologi terdapat pada kemampuannya dalam menganalisis berbagai metabolit otak secara non-invasif. Teknik ini dapat menganalisis konsentrasi berbagai metabolit intrasellular dalam jaringan otak seperti *N-acetylaspartic acid* (NAA), *choline* (Cho), *creatine* (Cr), *myo-Inositol* (ml),



t. Dalam berbagai penelitian di bidang neuroradiologi, metabolit yang r diteliti adalah **NAA**. Metabolit NAA adalah suatu marker densitas g didapatkan dari sintesis mitokondrial neuron. Hal inilah yang

menjadikan NAA sebagai metabolit yang sangat baik untuk menggambarkan kondisi fungsional sel-sel neuron. Sementara itu, metabolit **lipid dan laktat (Lac)** adalah metabolit akhir yang terbentuk akibat suatu proses metabolisme anaerobik, sehingga ia sangat baik dalam menggambarkan proses nekrosis yang terjadi pada sel otak yang mengalami iskemik. (Lin, 2014, Muñoz, 2008).

Saat ini, terapi yang banyak digunakan untuk stroke hanya berfokus pada pencegahan dan penghancuran bekuan darah untuk mempertahankan patensi pembuluh darah. Tetapi terapi biokimia untuk meningkatkan plastisitas otak masih belum banyak dilakukan. Pada kondisi stroke, aliran darah otak akan mengalami penurunan sehingga menyebabkan terjadinya krisis energi (glukosa) yang akan berujung pada kerusakan dan kematian sel otak (Koppel, 2018).

Dalam kondisi kurangnya sumber energi dari glukosa, badan keton muncul sebagai metabolit cadangan yang dapat diandalkan sebagai sumber energi yang efisien untuk mencegah proses kerusakan otak pada berbagai penyakit neurodegeneratif. Berbagai data prelinik menunjukkan manfaat kondisi ketosis dalam memperbaiki berbagai kondisi penyakit neurodegeneratif seperti Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease, dan cedera pada *spinal cord*. (Dhamija, 2013. Maalouf, 2009. Koppel, 2018). Kemampuan badan keton yang mampu menjadi energi alternatif ini sangat penting perannya terutama pada pasien yang mengalami gangguan metabolisme glukosa otak seperti pada penyakit Alzheimer's disease (AD), Parkinson's disease (PD), dan epilepsi (Hashim, 2014).



Penelitian eksperimental lain menunjukkan bahwa proses stress oksidatif, dan apoptosis yang terjadi pada stroke iskemik dapat diatasi dengan kondisi ketosis (Shaafi, 2014).

Selain menjadi sumber energi cadangan, terdapat penelitian yang menunjukkan bahwa badan keton mungkin merupakan sumber energi yang lebih disukai oleh otak. Hal ini dibuktikan pada penelitian oleh Courchesne-Loyer (2017) yang menganalisis efek diet ketogenik pada metabolisme otak dengan menggunakan pencitraan *positron emission tomography (PET)*. Penelitian ini menunjukkan bahwa pada kondisi di mana glukosa maupun keton sama-sama tersedia, *Cerebral metabolic rate acetate (CMRa)* akan mengalami peningkatan sesuai dengan meningkatnya kadar keton di darah, sementara itu kadar *Cerebral metabolic rate glucose (CMRglc)* akan menurun secara proporsional sesuai dengan peningkatan kadar keton otak. (Courchesne-Loyer, 2017).

Berdasarkan berbagai informasi di atas, dapat disimpulkan bahwa:

1. Terdapat kebutuhan akan eksplorasi manfaat modalitas pencitraan molekuler MRS terhadap penanganan kasus-kasus klinis penyakit neurodegeneratif seperti stroke iskemik akut
2. Meskipun manfaat ketosis terhadap penyakit neurodegeneratif telah diperkenalkan sejak satu abad yang lalu, ilmu pengetahuan mengenai efek ketosis terhadap stroke iskemik masih sangat sedikit diteliti
3. Saat ini modalitas MR-spectroscopy memiliki kemampuan untuk mendeteksi berbagai metabolit penting dalam otak seperti NAA, Laktat, myo-Inositol, Choline dan Creatine

Dengan berbagai alasan di atas, penelitian ini akan mencoba untuk menggambarkan hubungan kadar keton sistemik dan berbagai parameter otak berupa N-Acetylaspartate (NAA), Lactate (Lac), myo-Inositol, Creatine terhadap luaran klinis yang diukur dengan skor NIHSS dan



mRS pada pasien yang mengalami serangan stroke iskemik akut menggunakan teknik pencitraan MRI spectroscopy.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka rumusan masalah pada disertasi ini adalah: “Bagaimana hubungan antara skor Modified DWI-ASPECT/ DWI-PC-ASPECT, metabolit NAA, Laktat, myo-Inositol, Choline, dan Creatine pada pemeriksaan MRI dan MR-spectroscopy serta kadar keton darah dan urin, terhadap luaran klinis skor NIHSS dan mRS pada pasien stroke iskemik akut?”

## 1.3 Tujuan Penelitian

### Tujuan Umum

Untuk mengetahui hubungan skor Modified DWI-ASPECT/DWI-PC-ASPECTs, nilai metabolit NAA, laktat, myo-Inositol, dan Choline pada pemeriksaan MRI dan MR-spectroscopy serta kadar keton darah dan urin terhadap luaran klinis pada pasien stroke iskemik akut.

### Tujuan Khusus

Berdasarkan tujuan umum di atas, didapatkan beberapa tujuan khusus sebagai berikut:

1. Menilai kadar keton urin dan darah pada pasien stroke iskemik akut.



Menilai skor Modified DWI-ASPECT/ DWI-Pc-ASPECT, volume infark, dan perfusi otak pada pasien stroke iskemik akut dengan pemeriksaan

l.



3. Mengetahui nilai N-acetylaspartate (Naa), Laktat (Lac), Myoinositol (ml), dan Choline (Cho) pada area otak yang iskemik dengan pemeriksaan MR spectroscopy
  4. Menilai status fungsional neurologis (skor NIHSS) pasien stroke iskemik akut pada hari pemeriksaan MRI/MRS, hari terakhir rawat inap, dan perubahannya.
  5. Menilai luaran klinis skor Modified Rankin Scale (mRS) pada hari terakhir rawat inap (mRS discharge) pada pasien stroke iskemik akut.
  6. Menilai hubungan antara kadar keton urin dan darah terhadap skor NIHSS pasien stroke iskemik akut
  7. Menilai hubungan antara skor Modified DWI-ASPECT/ DWI-Pc-ASPECT, volume infark, dan perfusi otak terhadap skor NIHSS pasien stroke iskemik akut
  8. Menilai hubungan antara nilai metabolit NAA, Laktat, myo-Inositol, dan Choline terhadap skor NIHSS pasien stroke iskemik akut
  9. Menilai hubungan antara kadar keton urin dan darah terhadap skor mRS discharge pada pasien stroke iskemik akut
  10. Menilai hubungan antara skor Modified DWI-ASPECT/ DWI-Pc-ASPECT, volume infark, dan perfusi otak terhadap luaran klinis mRS discharge pasien stroke iskemik akut
  11. Menilai hubungan antara nilai metabolit NAA, Laktat, myo-Inositol, dan Choline terhadap luaran klinis mRS discharge pasien stroke iskemik akut
12. Membuat kurva ROC dan menentukan nilai cut-off point berbagai metabolit otak untuk memprediksi luaran klinis mRS discharge pasien stroke iskemik akut



## 1.4 Hipotesis Penelitian

### Hipotesis utama

“Terdapat hubungan antara skor Modified DWI-ASPECTS, nilai metabolit NAA, laktat, myo-inositol, dan choline yang diukur menggunakan MRI dan MR-spectroscopy serta kadar keton darah dan urin terhadap skor NIHSS dan skor mRS pasien stroke iskemik akut”

### Penjabaran Hipotesis

1. Pasien yang memiliki rasio metabolit **NAA/Cr yang lebih rendah** pada area otak yang iskemik akan menunjukkan **skor NIHSS awal yang lebih tinggi dan skor mRS discharge yang lebih tinggi.**
2. Pasien yang memiliki rasio metabolit **Laktat/Cr yang lebih tinggi** pada area otak yang iskemik akan menunjukkan **skor NIHSS awal yang lebih tinggi dan skor mRS discharge yang lebih tinggi.**
3. Pasien yang memiliki rasio metabolit **Myo-Inositol/Cr yang lebih tinggi** pada area otak yang iskemik akan menunjukkan **skor NIHSS awal yang lebih tinggi dan skor mRS discharge yang lebih tinggi.**
4. Pasien yang memiliki rasio metabolit **Choline/Cr yang lebih tinggi** pada area otak yang iskemik akan menunjukkan **skor NIHSS awal yang lebih tinggi dan skor mRS discharge yang lebih tinggi.**
5. Pasien stroke iskemik akut yang memiliki **skor Modified DWI-ASPECT/ PC-DWI-ASPECT yang lebih rendah** akan menunjukkan **skor NIHSS awal yang tinggi dan skor mRS discharge yang lebih tinggi.**



6. Pasien yang memiliki kadar **keton urin maupun darah yang lebih tinggi** akan menunjukkan **perubahan skor NIHSS yang lebih baik dan skor mRS discharge yang lebih rendah.**

## 1.5 Manfaat Penelitian

### Manfaat Akademik

1. Penelitian ini dapat menjadi bagian dari pengembangan ilmu di bidang neuroradiologi dalam penggunaan modalitas pencitraan molekuler *invivo* noninvasif yaitu MR spectroscopy
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjelaskan proses metabolisme berbagai metabolit otak terutama mengenai nilai NAA dan laktat pada pasien stroke iskemik di area lesi iskemik
3. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar bagi penelitian-penelitian bidang gizi klinis untuk mengembangkan pola terapi gizi yang sesuai dengan kondisi ketosis pasien stroke iskemik dan penyakit-penyakit neurologis lainnya

### Manfaat Untuk Masyarakat

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan pemahaman lebih jauh mengenai manfaat MRI dan MR spectroscopy dalam aplikasinya pada pasien stroke iskemik



- Penelitian ini diharapkan dapat memberikan pemahaman mengenai ketosis pada pasien-pasien stroke iskemik akut.

## Manfaat Institusi

1. Penelitian ini diharapkan dapat menghasilkan beberapa publikasi internasional untuk meningkatkan reputasi Universitas Hasanuddin.
2. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi *pioneer* dalam penelitian di bidang pencitraan molekular in-vivo non-invasive di lingkup Universitas Hasanuddin
3. Penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan pengetahuan dan keterampilan tenaga kesehatan terutama dokter spesialis radiologi dan radiografer mengenai penggunaan MRS pada MRI 3 tesla
4. Penelitian ini merupakan langkah awal dalam eksplorasi efek ketosis pada berbagai penyakit defisit neurologis di Universitas Hasanuddin. Oleh karena itu, diharapkan penelitian ini dapat memicu penelitian-penelitian susulan dalam bidang yang serupa di dalam lingkup civitas akademika Universitas Hasanuddin.



## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Stroke Iskemik

Stroke adalah suatu proses penurunan fungsi neurologis lokal yang disebabkan oleh penurunan suplai darah pada area otak tersebut. Stroke dapat disebabkan oleh sumbatan pada pembuluh darah, (iskemik) atau pecahnya pembuluh darah (hemoragik). Sebagian besar stroke (87%) adalah bersifat iskemik. Beberapa penyebab stroke iskemik yang utama adalah *atherosclerosis* pada arteri yang besar, sumbatan pada pembuluh darah yang kecil, emboli akibat penyakit jantung, dan penyebab lainnya (Grysiewicz,2008).

##### 2.1.1 Patofisiologi

Pada kondisi normal, aliran darah otak (cerebral blood flow – CBF) pada dewasa adalah sekitar 50 – 55 ml/100g/menit. Kondisi iskemik dimulai ketika CBF berada pada nilai 14 ml/100g/menit. Ketika CBF menurun, berbagai proses patofisiologi iskemik akan terjadi, dimulai dari kegagalan suplai energi, eksitotoksisitas, stress oksidatif, gangguan pada *blood-brain barrier* (BBB), inflammasi, hingga nekrosis atau apoptosis. Pada awalnya, proses ini akan menyebabkan kondisi iskemik ringan pada area otak yang disebut penumbra. Area penumbra ini adalah area iskemik otak yang masih bisa diselamatkan. Namun, ketika CBF berkurang hingga 6 ml/100g/menit, kerusakan otak akan menjadi permanen dan tidak terselamatkan lagi (Guo Y, 2013).



**toksisitas.** Ketika terjadi penurunan CBF, enzim energy-dependent kan mengalami hambatan akibat terjadinya penurunan produksi ATP, jadi turbulensi berbagai ion seperti  $Na^+$ ,  $Cl^+$ , dan  $Ca^{2+}$ . Berbagai ion ini

dapat disertai dengan simulasi berlebihan pada 1-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid (AMPA), kainate, dan reseptor glutamat N-methyl-d-aspartic acid (NMDA) yang merupakan reseptor glutamate dan penyebab proses eksitatorik neurotransmitter di otak. Ketika sel-sel ini mengalami depolarisasi, jumlah influx  $\text{Ca}^{2+}$  dan glutamate akan semakin meningkat. Ketika terdapat peningkatan kadar kalsium intraseluler, sel-sel akan mengalami pembengkakan akut, dan akan teraktifkan berbagai jalur menuju proses nekrosis dan apoptosis sel (Guo Y, 2013).

**Stres Oksidatif.** Pada kondisi iskemik, berbagai anion superoksida akan dihasilkan melalui berbagai proses transportasi elektron mitokondria. Sistem Xanthine oxidase (XO) adalah sumber utama produksi radikal bebas oksigen, begitu juga dengan metabolisme asam arachidonic (AA) melalui jalur cyclooxygenase (COX). NO akan dihasilkan oleh L-arginine oleh nitric oxide synthases (NOS) yang dependen terhadap  $\text{Ca}^{2+}$ . NO ini memiliki efek yang sangat singkat namun, ia dapat bereaksi dengan anion superoksida untuk memproduksi peroxynitrite ( $\text{ONOO}^-$ ), yang merupakan salah satu jenis oksigen toksik yang berbahaya. Berbagai stress oksidatif ini akan menyebabkan cedera yang signifikan pada proses iskemik otak dengan menyerang DNA, protein, dan lipid, menyebabkan proses apoptosis (Guo Y, 2013).

**Inflammasi.** Peningkatan jumlah  $\text{Ca}^{2+}$ , radikal bebas, dan iskemik akan mengaktifkan astrosit dan mikroglia untuk memproduksi berbagai sitokin proinflammasi seperti interleukin-1 ( $1\text{L}-1$ ), tumor necrosis factor 1 (TNF-alfa) dan eta ( $1\text{L}-1\text{B}$ ), dan berbagai faktor neuroprotektif seperti eritropoietin, metallothionein-2. Sebagian besar sitokin ini akan menginduksi lekul-molekul adhesi seperti selectins (P-selectin, E-selectin),



immunoglobulin, dan integrins. Di sisi lain, interleukin-8 (IL-8), monocyte adhesion protein chemistry – 1 (MCP-1), dan berbagai chemokinase berfungsi dalam proses migrasi sel-sel inflammasi dengan bantuan matrix metalloproteinase (MMP). Hal ini akan menyebabkan kerusakan matriks ekstraseluler, dan terjadilah infiltrasi sel-sel inflammasi di dalam parenkim otak (Guo Y, 2013).

### 2.1.2 Gejala Klinis

Gejala klinis yang dapat ditemukan pada pasien stroke iskemik sangat bervariasi, tergantung pada area otak yang mengalami kerusakan. Namun, secara umum iskemik dapat menyebabkan gejala paresis, ataksia, paralisis, muntah, dan gangguan pergerakan bola mata (Ojaghihaghghi S, 2017).

Arteri cerebri yang sering mengalami oklusi dan menyebabkan terjadinya stroke iskemik adalah arteri cerebri media (MCA), arteri cerebri anterior (ACA), arteri cerebri posterior (PCA), dan arteri vertebra basillaris. Iskemik juga dapat terjadi pada area cerebellum dan apabila terjadi oklusi pada arteri perforating yang kecil, infark yang terbentuk akan lebih kecil dan memberikan gambaran infark yang lacunar. **Oklusi pada MCA** akan menyebabkan gangguan suplai pada insula, lobus temporalis, parietalis, dan lobus inferofrontalis dan memberikan gejala klasik hemiparesis kontralateral, paralisis fasial, dan hilangnya kemampuan sensorik pada wajah dan ekstremitas atas, pandangan mata akan miring ke arah lesi. **Oklusi pada ACA** akan menurunkan suplai pada area korteks frontal, prefrontal, sensorik dan motorik primer, serta korteks motorik suplemental. Infark pada ACA tunggal sangat jarang terjadi karena banyaknya suplai arteri kolateral dari berbagai sirkulasi



: Gejala umum infark pada ACA adalah gangguan sensorik dan ekstremitas bawah, gangguan berbicara dan perilaku. **Oklusi pada PCA**

akan mengganggu suplai ke arah lobus occipitalis, sisi inferior lobus temporalis, thalamus, dan bagian posterior kapsula interna, karena itu infark pada PCA akan memberikan gejala berupa gangguan penglihatan, hemianopsia, defisit kognitif, hipersomnolens, hipoestesia dan ataksia. Bila kapsula interna dan thalamus sudah terlibat, akan terjadi hemiparesis. **Oklusi pada arteri vertebrabasilar** akan mengganggu suplai pada cerebellum dan batang otak, gejala klinisnya adalah ataksia, vertigo, nyeri kepala, muntah, disfungsi orofaring, defisit visual, dan gangguan nervus oculomotor (Hui C, 2021).

### 2.1.3 Skor NIHSS

Skor National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) dikembangkan pada tahun 1980an sebagai salah satu sistem pelaporan defisit neurologis pada kondisi stroke akut. Skor ini mengandung 15 komponen skala yang melibatkan penilaian terhadap kemampuan berbahasa, fungsi motoris, sensoris, kesadaran, lapangan pandang, pergerakan ekstraokuler, kordinasi, neglect, dan kemampuan berbicara. Skor ini dimulai dari 0 (tidak ada kelainan) hingga maksimal 42. Skor > 21 biasanya dianggap sebagai cacat berat. Skor NIHSS merupakan skor yang cukup mudah diaplikasikan dengan waktu pemeriksaan sekitar 6 menit dan tidak membutuhkan peralatan tambahan (Harrison, 2013).

Meskipun komponen NIHSS bersifat tumpang tindih, namun, interoperabilitas antarpemeriksa cukup stabil bahkan untuk pemeriksa yang bukan spesialis neurologi. validitas pemeriksa juga semakin meningkat, ditunjang dengan banyaknya materi pelatihan pemeriksaan NIHSS yang tersedia secara online, DVD, dan aplikasi (Harrison, 2013).





Skor NIHSS memiliki sensitivitas terhadap *outcome* yang lebih baik daripada skor Barthel index (BI), dan Modified Rankin Scales (mRS), sehingga penelitian yang menggunakan skor ini membutuhkan jumlah sampel yang lebih sedikit untuk melihat efek terapi (Harrison, 2013).

Salah satu cara menggunakan skor NIHSS dalam memprediksi luaran adalah dengan menilai perubahan skor NIHSS ( $\Delta$ NIHSS) dengan cara mengurangi skor NIHSS awal (NIHSS baseline) dengan skor NIHSS 24 jam atau NIHSS 1 minggu untuk memprediksi luaran klinis jangka panjang seperti mRS 90 hari.  $\Delta$ NIHSS ini dapat digunakan dalam bentuk data numerik kontinu, atau dikategorikan sebagai perubahan 4 dan 8 poin, serta dapat disajikan dalam bentuk % perubahan yang dibandingkan dengan data NIHSS awal (Mistry, 2021).

Kekurangan NIHSS adalah sulitnya mendeteksi area-area hemisfer yang jarang terkena stroke, terutama area sirkulasi posterior. Hal ini karena skor NIHSS tidak memasukkan komponen seperti evaluasi lesi nervus cranialis. Selain itu, NIHSS juga memiliki informasi yang terbatas mengenai kemampuan hidup pasien. Sebagai contoh, Skor NIHSS 1 dianggap sebagai hasil yang “sangat baik”, namun, bila skor 1 itu adalah sebuah hemianopia, maka hal ini akan menyebabkan pasien kehilangan pekerjaan dan kemampuan berkendara, hal ini tentu bukan suatu kondisi yang “sangat baik” lagi (Harrison, 2013).

#### **2.1.4 Luaran Klinis Modified Rankin Scale**



Modified Rankin Scale (mRS) adalah skala pengukuran luaran klinis stroke paling banyak digunakan untuk mengevaluasi efektivitas terapi stroke (S, 2007). mRS memiliki 7 kategori luaran klinis dimulai dari 0 yaitu abilitas, 1 terdapat gejala namun tidak menyebabkan disabilitas, 2

terdapat disabilitas ringan namun tidak butuh bantuan, 3 disabilitas sedang yang membutuhkan sedikit bantuan, 4 disabilitas sedang berat dan membutuhkan bantuan kebutuhan pribadi, 5 disabilitas berat yang hanya bisa berbaring, membutuhkan bantuan dan perhatian konstan, serta 6 meninggal. Dalam sebuah penelitian yang melibatkan 1280 pasien yang dilakukan pengukuran mRS berulang pada hari ke 28, 90, 180, dan 365 didapatkan perbaikan luaran klinis berhubungan dengan usia stroke < 70 tahun, tidak ada Riwayat diabetes, penyakit jantung, Riwayat stroke berulang, maupun riwayat depresi, selain itu juga keberadaan pasangan, adanya pendamping satu atap, dan kemandirian finansial atau memiliki pekerjaan (Chye, 2022).

Idealnya skor mRS dilakukan pengukuran pada waktu 90 hari setelah pasien keluar dari rawat inap, namun dalam penelitian ini skor mRS yang digunakan adalah mRS discharge atau mRS yang didapatkan pada saat pasien keluar dari rawat inap di rumah sakit. Hal ini didukung oleh penelitian sebelumnya yang melibatkan 280 pasien stroke iskemik yang menemukan adanya nilai yang relatif stabil antara mRS discharge dan mRS 30 hari. Selain itu, mRS 30 hari juga memiliki hubungan yang kuat sebagai prediktor skor mRS 90 hari ( $p = < 0.001$ ) (ElHabr, 2021)

### 2.1.5 Penatalaksanaan

Tujuan terapi stroke iskemik akut adalah untuk mempertahankan perfusi di area oligemia dengan cara mengembalikan aliran darah utama dan meningkatkan aliran darah kolateral (Hui C, 2021). Penatalaksanaan stroke iskemik yang tersistematis terdiri atas kontrol tekanan darah (apabila TD > 185/105 mmHg), glikemia > 155 mg/dl, dan terapi temperature tubuh dengan obat antipiretik jika suhu meningkat di atas 37.5°C. Trombolisis intravena dengan rtPA



perlu diberikan dalam waktu 4.5 jam setelah onset kejadian, dan pemberian obat trombolisis intra-arteri dapat diberikan dalam waktu 6 jam, dan trombektomi mekanik dapat dilakukan dalam waktu 8 jam setelah onset kejadian, kecuali pada stroke yang terjadi di area sirkulasi anterior. Pemberian obat-obatan trombolisis dapat diberikan hingga 12 – 24 jam setelah onset kejadian dan antikoagulasi dapat diberikan pada pasien dengan trombosis vena serebri (Alonso, 2014).

**Terapi oksigen** dan pemasangan ventilator hanya diberikan pada pasien stroke akut yang mengalami penurunan kesadaran dan tidak disarankan pada pasien yang tidak mengalami kondisi hipoksia. Target saturasi oksigen yang diharapkan adalah >94%. **Tekanan darah** yang rendah harus dikoreksi untuk mempertahankan kondisi perfusi yang normal untuk mempertahankan fungsi organ, sementara itu, pasien dengan tekanan darah yang tinggi dan akan diberikan terapi alteplase dan fibrinolitik harus diberikan penurun tekanan darah dengan target tekanan darah sistolik < 185 mmHg dan diastolik < 110 mmHg sebelum terapi diberikan. **Suhu** tubuh pasien yang meningkat > 38°C harus dicari penyebabnya dan diberikan terapi antipiretik. **Gula darah** pasien perlu dilakukan pengecekan dalam 24 jam pertama. Kadar glukosa pada pasien dengan hiperglikemia harus dipertahankan dalam rentang 140 hingga 180 mg/dL. Sementara itu, pasien dengan kondisi hipoglikemia < 60 mg/dL juga harus diberikan penanganan berupa penambahan glukosa. (Powers, 2018)

**Terapi Trombolitik** menggunakan alteplase intravena dapat diberikan dengan dosis 0.9 mg/kg dengan dosis maksimal 90 mg selama 60 menit dengan



val diberikan dalam bolus yang diinjeksikan secara perlahan dalam  
: Terapi trombolitik hanya diberikan untuk pasien yang berada dalam

h 3 hingga 4.5 jam setelah onset kejadian. Alteplase **tidak dapat**

diberikan pada pasien yang onset serangannya tidak jelas, terdapat perdarahan atau riwayat perdarahan intracranial, riwayat serangan stroke berulang dalam 3 bulan terakhir, riwayat trauma atau operasi intracranial/intraspinal dalam 3 bulan terakhir, riwayat keganasan atau perdarahan saluran cerna dalam 21 hari terakhir, gangguan koagulasi darah, riwayat penggunaan heparin, *thrombin inhibitor*, atau *glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitor*, diseksi aorta, endokarditis, dan neoplasma intracranial (Powers, 2018).

**Trombektomi mekanik** dapat diberikan pada pasien dengan skor *prestroke* mRS 0 hingga 1, terdapat okultasi di arteri karotis interna atau MCA 1, usia  $\geq 18$  tahun, skor NIHSS  $\geq 6$ , skor ASPECTS  $\geq 6$ ; dan terapi dapat dilakukan dalam waktu 6 jam setelah onset kejadian. **Terapi antiplatelet** direkomendasikan untuk pasien dengan onset 24-48 jam, kecuali yang telah diberikan terapi trombolitik (diberikan setelah 24 jam kemudian). Aspirin tidak direkomendasikan untuk menggantikan terapi trombolitik pada pasien dengan onset akut. Pada pasien dengan stroke minor, dapat diberikan terapi antiplatelet kombinasi (aspirin dan clopidogrel) setelah 24 jam, selama 21 hari untuk mencegah serangan stroke sekunder hingga 90 hari setelah onset. **Terapi antikoagulan** dapat diberikan untuk mencegah stroke berulang, perburukan kondisi neurologis, dan meningkatkan outcome klinis (Powers, 2018).

**Screening disfagia** perlu dilakukan pada pasien yang beresiko untuk mengalami aspirasi. Instrumentasi yang dapat digunakan untuk mengevaluasi kemampuan menelan dapat menggunakan modalitas endoskopi atau fluoroscopy.



- ii. Pasien stroke harus diberikan nutrisi enteral dalam rentang 7 hari gan stroke akut. Pada pasien dengan disfagia dapat diberikan nutrisi *nasogatric tube* yang diberikan pada fase awal stroke (dimulai dalam

7 hari pertama) dan dapat dilakukan pemasangan *gastrostomy tube* pada pasien yang sudah tidak dapat menelan sama sekali (>2-3 minggu). Pemberian suplementasi nutrisi dapat diberikan untuk pasien yang malnutrisi atau beresiko untuk mengalami malnutrisi. Selain itu, perlu diperhatikan juga higienitas oral pasien untuk mengurangi resiko pneumonia pascastroke (Powers, 2018).

**Rehabilitasi medik** dapat diberikan secepat mungkin. Mobilisasi berlebihan dalam 24 jam pertama sebaiknya dihindari karena dapat menurunkan *outcome* 3 bulan pasien. Setiap pasien perlu diberikan pemeriksaan formal untuk menilai kemampuan aktivitas harian yang terdiri atas kemampuan komunikasi dan mobilisasi fungsional selama dirawat dirumah sakit (Powers, 2018).

### 2.1.6 Fisiologi Pascastroke

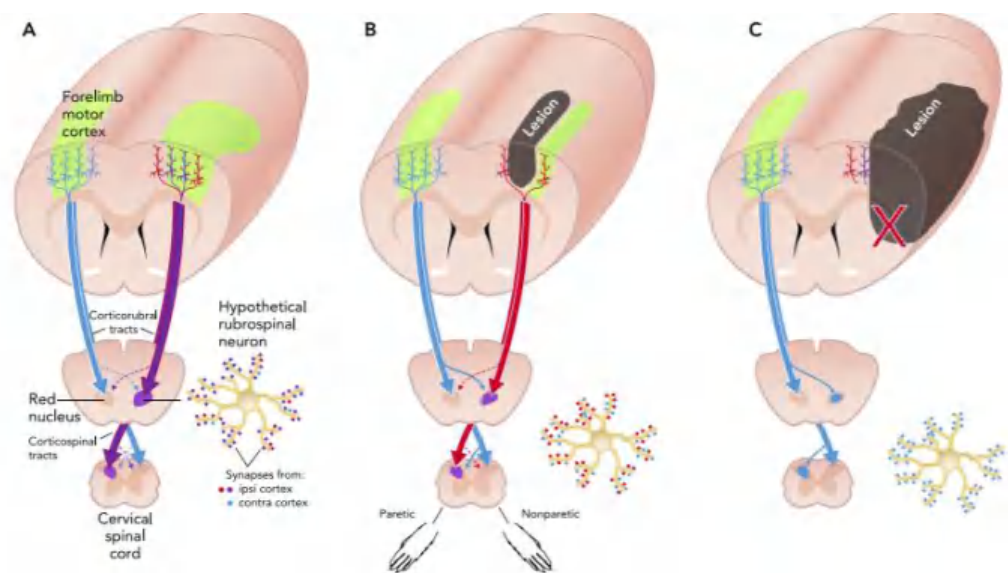
Perbaikan neuron pascastroke sangat dipengaruhi oleh kemampuan plastisitas otak. Plastisitas otak adalah kemampuan otak untuk beradaptasi terhadap stimulus internal maupun eksternal. Hal ini menunjukkan bahwa otak dapat mengubah struktur fisik dan fungsionalnya tergantung atas pemikiran dan proses belajar yang dialami oleh pasien. Pada kondisi stroke, plastisitas otak dibantu oleh koneksi yang menyeluruh dan berlapis-lapis pada sistem saraf pusat dan ditunjang oleh kemampuan otak dalam membentuk struktur baru dan sirkuit yang fungsional antara berbagai area kortikal terkait (Zhang, 2021).

Seiring dengan meningkatnya jumlah kematian sel-sel neuron pada area iskemik, otak akan mengalami proses reorganisasi neural akibat adanya degenerasi akson dan sinaps yang luas pada regio otak. Kondisi ini akan memicu



reorganisasi dan pertumbuhan koneksi-koneksi baru pada sel-sel neuron tersisa. Proses reorganisasi ini memiliki pola dan kemampuan

fungsi yang sangat bervariasi sesuai dengan koneksi baru yang terbentuk pada proses ini. Salah satu faktor yang mempengaruhi proses reorganisasi ini adalah pengalaman pasien. Pengalaman pasien akan membantu mengarahkan pertumbuhan, maturasi, dan ketahanan selektif berbagai sinaps pada sirkuit yang bersangkutan, hal ini memberikan kesempatan bagi terapis untuk memanipulasi proses rehabilitasi pasien untuk memaksimalkan kemampuan fungsional pada pasien ini (Jones, 2015).



**Gambar 2.1.** Proses reorganisasi neuroanatomi pascastroke pada tikus. A. tampak proyeksi traktus corticospinal, callosal, dan corticorubral tungkai depan pada otak yang normal. B. Kondisi pascainfark subtotal pada area tungkai depan, tampak neuron-neuron yang tersisa untuk tungkai depan, dan korteks motoric sekitar area yang hemisfer yang rusak dapat berkontribusi dalam proses reinnervasi. C. Infark yang luas dapat merusak jalur proyeksi descending atau neuron piramida kortikal yang berkaitan, hal ini membuat proyeksi dari area kontralesi sebagai sumber innervasi utama (Jones, 2015).



pasien yang mengalami hemiparesis, dapat terjadi kerusakan ada fiber traktus descendens atau cedera langsung pada korteks keduanya. Sebagai konsekuensi, akson yang membawa perintah

motorik dari korteks motorik ke target subkortikal, seperti spinal cord, akan menghilang. Akson descendens dari neuron-neuron kortikal yang masih hidup akan bertumbuh kembali untuk menginervasi target-target subkortikal ini. Sebagai tambahan, pada beberapa penelitian pada hewan, ditemukan bahwa reinnervasi subkortikal dari korteks motorik primer kontralesi dapat terjadi dan menumbuhkan fiber yang akan menyebrangi midline untuk menginervasi striatum, *red nucleus*, dan *spinal cord* (Jones, 2015).

## 2.2. Ketosis

Pada awalnya, badan keton dianggap sebagai sisa proses metabolisme yang berbahaya ketika ditemukan pada urin pasien yang mengalami ketoasidosis diabetik. Namun, seiring dengan berkembangnya penelitian, badan keton kini dianggap sebagai metabolit normal yang disintesis oleh liver yang mengalir pada sirkulasi sistemik sebagai sumber energi bagi jaringan ekstrahepatik. (Hashim,2014)

Ketogenesis sendiri adalah suatu proses pembentukan badan keton melalui metabolisme asam lemak. Berbagai studi menunjukkan bahwa respons ketogenik terhadap rasa lapar adalah suatu adaptasi metabolik yang disediakan oleh alam untuk mempertahankan sisa energi dan mempertahankan kehidupan di masa-masa ketika makanan tidak tersedia. Selain kondisi lapar, ketogenesis juga dapat dipicu oleh berbagai kondisi yang dapat menurunkan suplai glukosa dan insulin, seperti penyakit yang berat, restriksi karbohidrat, atau olahraga yang berat. Pada saat lapar dan kadar insulin sedang rendah, keton akan menyuplai 50% kebutuhan energi basal sebagian besar jaringan tubuh, dan menyuplai hingga 70% jaringan

011. Poff, 2022).



### 2.2.1 Peran Ketosis pada Penyakit Neurodegeneratif

Pemilihan *intake* nutrisi yang tepat sangat penting dalam pencegahan dan terapi stroke dengan estimasi pengurangan resiko stroke hingga 80% (Spence, 2019). Pasien post-stroke memiliki resiko yang tinggi untuk mengalami malnutrisi hingga 20%, sehingga hal ini dapat berimplikasi pada *outcome* fungsional yang buruk, waktu perawatan yang lama, hingga peningkatan mortalitas yang tinggi. Beberapa hal yang dapat menyebabkan malnutrisi pada pasien stroke adalah usia yang tua, adanya dysphagia, gangguan melihat, mendengar, dan berbicara, perasaan depresi, perawatan yang kurang baik dari keluarga, serta malnutrisi yang terjadi sebelum serangan stroke (Sabbouh, 2018). Masyarakat Indonesia saat ini masih banyak yang berpedoman pada pola konsumsi “Empat Sehat Lima Sempurna” dengan sumber energi utama yang berasal dari karbohidrat (Soekirman, 2011). Namun, saat ini terdapat banyak studi yang menunjukkan efek negatif konsumsi diet tinggi karbohidrat terhadap resiko stroke (Hajishafiee, 2013. Foroughi, 2013). Ditambah lagi, semakin banyak penelitian yang menunjukkan efek neuroprotektif diet rendah karbohidrat terhadap berbagai kelainan neurodegeneratif (Dhamija, 2013. Maalouf, 2009).

Pada tahun 1921, Dr. Wilder dari Mayo Clinic Amerika pertama kali memperkenalkan diet ketogenik sebagai salah satu metode terapi epilepsi yang dapat membuat tubuh berada dalam kondisi seolah-olah sedang berpuasa, namun dengan tetap memberikan asupan nutrisi protein dan kalori yang cukup untuk pertumbuhan. Hasil yang baik membuat penggunaan diet ketogenik menjadi dan penggunaannya mulai dieksplorasi untuk berbagai penyakitnya seperti kanker saraf (glioma), sakit kepala, autisme, dan trauma





kepala yang menunjukkan berbagai manfaat positif berupa efek neuroprotektif pada diet ini (Dhamija, 2013).

Pada pasien **Epilepsi**, pemberian diet ketogenik menunjukkan penurunan kejadian kejang sebanyak minimal 50% bahkan pada pasien yang resisten terhadap obat-obatan. Penelitian pada tikus menunjukkan bahwa kondisi ketosis dapat meningkatkan ambang batas kejang yang diinduksi oleh reaksi di amygdala, antagonis GABA atau *pentylene tetrazole* dan menghambat terjadinya kejang spontan. Selain itu, efek antiepileptik diet ketogenik juga disertai dengan peningkatan fungsi kognitif yang mungkin disebabkan oleh terkontrolnya kejadian kejang, berkurangnya kebutuhan obat-obatan, maupun efek neuroprotektif secara langsung dari badan keton (Maalouf, 2009).



Kondisi ketogenik ringan juga terbukti dapat memberikan perbaikan kondisi kognitif yang ringan pada pasien dengan **Alzheimer's Disease (AD)** (Constantini, 2008). Pada pasien AD yang diperiksa menggunakan modalitas PET dan 2-[<sup>18</sup>F] fluoro-2-deoxyglucose (FDG) didapatkan adanya gangguan metabolisme glukosa yang ditandai dengan menurunnya *uptake* glukosa pada area-area kognitif tersebut. Namun, berbeda dengan glukosa, badan keton sama sekali tidak mengalami masalah dalam hal transportasi dan metabolisme pada area otak tersebut (Hashim, 2014).

Efek neuroprotektif ketosis juga ditemukan pada pasien **Parkinson's disease** yang dibuktikan dengan peningkatan skor *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* sebanyak rata-rata 43.4% (rentang antara 21 hingga 81%) setelah an intervensi diet ketogenik selama 1 bulan (VanItallie, 2005). sumsi lemak yang disarankan pada diet ketogenik adalah lemak tak



jenuh, namun konsumsi lemak jenuh yang kurang sehat juga tampak cukup baik ditoleransi oleh pasien yang dibuktikan dengan tidak tampaknya peningkatan kadar kolesterol darah pada sebagian besar pasien (Maalouf, 2009).

Beberapa penelitian lain menunjukkan manfaat ketosis pada pasien dengan **kontusio otak akibat trauma kepala** dan pada pasien dengan **amyotrophic lateral sclerosis (ALS)**. Pada pasien trauma kepala, terjadi kaskade disfungsi metabolik yang dimulai dengan dilepaskannya kalium dan glutamat, peningkatan metabolisme glukosa otak, hingga terjadinya depresi metabolisme glukosa dan penurunan ketersediaan ATP. Selain itu, terdapat juga produksi *hydroxyl* radikal yang menyebabkan peroksidasi lipid dan aktivasi *polyADP-ribose polymerase (PARP)* akibat terjadinya kerusakan DNA. Pada kondisi ketogenik, otak akan menggunakan keton sebagai sumber energi utama dan memperbaiki efisiensi metabolisme energi pada mitokondria. Efisiensi energi ini menyebabkan proses perbaikan otak yang lebih baik dan dibuktikan dengan penurunan volume area kontusio sebesar 58% pada tikus yang diberikan diet ketogenik bila dibandingkan dengan tikus yang diberikan diet standar (Prins, 2005). Pada pasien ALS, ketosis terbukti menghambat progresivitas defisit neurologis dan penurunan jumlah neuron motorik pada spinal cord melalui mekanisme peningkatan produksi energi pada mitokondria dan stabilisasi membran sel (Zhao, 2006).

Percobaan untuk melihat manfaat ketosis terhadap stroke iskemik telah banyak dilakukan pada hewan. Penelitian oleh Shaafi pada 24 tikus menunjukkan bahwa tikus yang diinduksi stroke iskemik dan diberikan diet ketogenik memiliki  untuk berjalan lebih baik, lebih cepat, dan mampu menggunakan  ara lebih simetris dibandingkan dengan grup kontrol (Shaafi, 2019).

Dalam salah satu sistematik *review* yang ditulis oleh Arora dan Mehta (2020) disimpulkan bahwa fungsi neuroprotektif diet ketogenik dapat digunakan untuk menangani berbagai kondisi neurologis akut seperti cedera otak akibat trauma, stroke iskemik, status epilepticus, dan tumor otak yang agresif (Arora, 2020).

### 2.2.2 Fisiologi Ketogenesis

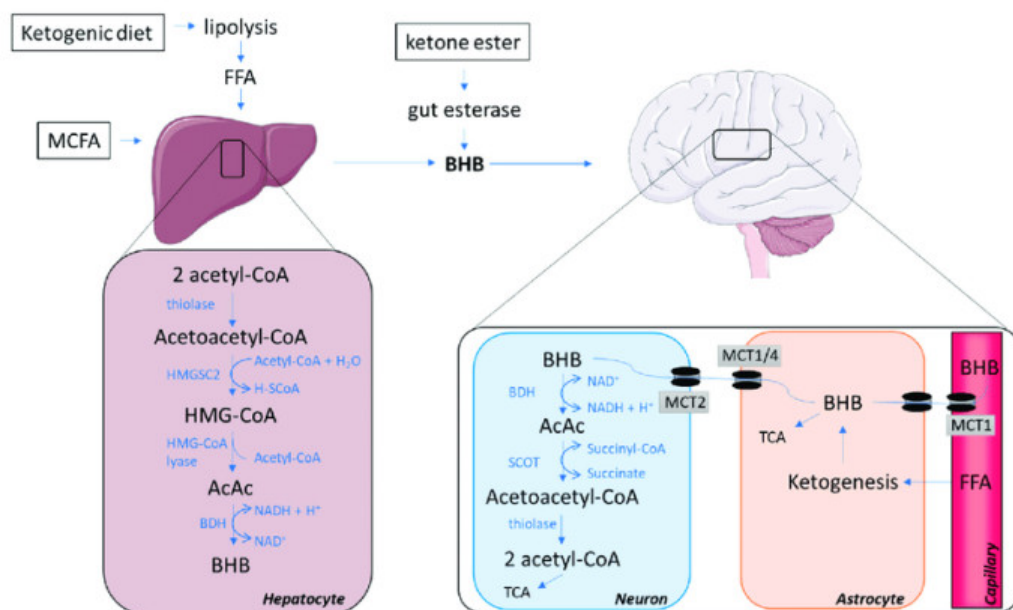
Ketosis sering dianggap sebagai suatu kondisi patologis akibat hubungannya dengan ketoasidosis diabetik, namun, kondisi ketosis adalah kondisi fisiologis yang dapat terjadi setiap hari saat seseorang menjalani puasa, atau pola diet ketogenik. Diet ketogenik mengurangi jumlah konsumsi karbohidrat secara drastis dengan mengurangi cadangan glukosa. Pada kondisi normal, otak hanya menggunakan glukosa, karena asam lemak tidak dapat melewati sawar darah otak (*Blood-Brain Barrier*). Pada kondisi puasa atau diet ketogenik hari ke 3 – 4, sistem saraf harus mencari sumber energi alternatif. Pada kondisi ini, badan keton merupakan sumber energi yang dapat digunakan oleh otak, karena ia memiliki ukuran KM yang sama seperti glukosa sehingga memudahkan proses transportasinya ke otak. Otak dapat menggunakan energi yang berasal dari 3 jenis badan keton yaitu *acetoacetate* (AcAc),  $\beta$ - *hydroxybutyric acid* (BHB) dan *acetone* yang dihasilkan pada matriks mitokondria di dalam hati, melalui proses yang disebut ketogenesis (Paoli, 2015).

Proses ketogenesis dimulai dengan perubahan 2 *acetyl-CoA* menjadi *Acetoacetyl-CoA* oleh enzim *thiolase*. *Acetoacetyl-CoA* ini kemudian bereaksi dengan *acetyl-CoA* ketiga melalui reaksi dengan *HMGCS2*, membentuk *HMG-CoA*.



regulasi oleh insulin dan glucagon, yang menghambat dan memfasilitasi *gcs2* yang dibantu oleh *forkhead transcriptional factor* FOXA2. Enzim *HMG-*

CoA lyase kemudian melepaskan *acetyl-CoA* dari *HMG-CoA* untuk memproduksi badan keton *acetoacetate* (*AcAc*). *AcAc* ini dapat mengalami degradasi spontan menjadi *acetone*, sebuah badan keton lain dengan kontribusi metabolik yang lebih kecil, atau membentuk badan keton *beta-hydroxybutyrate* (*BHB*), yang merupakan badan keton terbanyak di dalam sirkulasi tubuh. *BHB* terbentuk dari reaksi *beta-hydroxybutyrate dehydrogenase* (*BDH*) yang mendapatkan donasi hidrogen dari  $NAD^+/NADH$ . *AcAc* dan *BHB* yang tidak dapat digunakan di dalam hati akibat kekurangan enzim ketolisis, sehingga badan keton akan dilepaskan ke sirkulasi untuk membantu proses metabolisme ekstrahepatik seperti otak dan otot (Jensen, 2020).



**Gambar 2.2.** Jalur sintesis dan katabolisme badan keton. *AcAc*, *acetoacetate*; *Acetyl-CoA*, *acetyl coenzyme A*; *BHB*, *beta-hydroxybutyrate*; *BHD*, *beta-hydroxybutyrate dehydrogenase*; *FFA*, *free fatty acids*; *HMG-CoA*, *3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA*; *HMGSC2*, *3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA Synthase 2*; *MCFA*, *medium-chain fatty acids*; *MCT*, *monocarboxylate transporter*; *SCOT*, *succinyl-CoA:3-ketoacid Coenzyme A transferase*; *TCA*, *tricarboxylic acid cycle*.



)).

n badan keton oleh otak akan terjadi seiring dengan peningkatan  
 a disirkulasi. Hal ini berbeda dengan glukosa, di mana jumlahnya di

otak akan meningkat seiring dengan aktivitas sel neuron. MCT adalah transporter badan keton yang mendistribusikan keton ke seluruh area otak. Penelitian pada tikus menunjukkan ekspresi MCT berbeda pada berbagai tipe sel, di mana MCT1-isoform banyak ditemukan pada sawar darah otak sel endotel dan astroglia. Sementara itu, astrosit mengekspresikan MCT4, yang memiliki afinitas lebih rendah terhadap BHB. Ekspresi MCT2 dapat ditemukan pada neuron yang berlokasi pada area mitokondria post sinaps, sehingga mungkin ia berfungsi penting dalam transmisi sinaps. Hal ini menunjukkan bahwa neuron dan astrosit memiliki kapasitas untuk mengambil badan keton. (Jensen, 2020).

Ketika BHB dan acetoacetate telah memasuki otak, badan keton ini dikonversi kembali menjadi acetyl-CoA yang akan memasuki siklus TCA untuk menghasilkan ATP. Proses ini terjadi di mitokondria di mana BHB akan diubah menjadi acetoacetate melalui reaksi terbalik dengan BDH dan membentuk NADH. Acetoacetate kemudian dikatabolisis menjadi acetoacetyl-CoA oleh succinyl-CoA:3-ketoacid coenzyme A transferase (SCOT). Karena mRNA SCOT dapat dideteksi pada seluruh area tubuh kecuali hati, maka disimpulkan bahwa hati tidak memiliki kemampuan untuk menggunakan badan keton sebagai sumber energi. Berbeda dengan glukosa, konversi BHB dan acetoacetate menjadi bentuk yang dapat dioksidasi tidak membutuhkan ATP. Pada tikus ditemukan bahwa neuron, astrosit, dan oligodendrosit dapat menggunakan badan keton pada metabolisme oksidasi dengan kecepatan yang jauh lebih cepat dibandingkan dengan glukosa. Namun, neuron dan oligodendrosit tampak lebih efisien dalam melakukan oksidasi



ngkan dengan sel astrosit. (Jensen, 2020).

an badan keton AcAc yang dihasilkan di dalam hati dapat diubah menjadi acetoacetyl-CoA yang merupakan badan keton yang paling banyak bersirkulasi di

tubuh dan menyebabkan bau nafas “*fruity breath*” yang khas pada pasien asidosis. Pada kondisi normal, konsentrasi badan keton hanya  $< 0.3$  mmol/L, namun, ketika konsentrasinya mencapai 4 mmol/L, sistem saraf dapat menggunakannya sebagai sumber energi. Perlu diketahui bahwa ketosis fisiologis akibat puasa dan diet ketogenik dapat menyebabkan ketonemia hingga maksimal 7 – 8 mmol/L tanpa menurunkan kondisi pH darah, sementara itu pada kondisi ketoacidosis akibat diabetes, ketonemia yang terdeteksi dapat melebihi jumlah 20 mmol/L dan menyebabkan penurunan pH darah yang sangat membahayakan (Paoli, 2015).

Selain puasa dan diet ketogenik. Terdapat beberapa faktor lain yang dapat mempengaruhi metabolisme lemak, salah satunya adalah hormon. Hormon yang paling utama adalah *insulin*, di mana penurunan kadar insulin pada kondisi ketogenik atau diabetes akan menyebabkan penurunan metabolisme glukosa yang dapat memicu pergeseran metabolisme tubuh dari penggunaan karbohidrat menjadi metabolisme lemak. Hormon *epinefrin* dan *norepinephrine* yang dihasilkan pada proses olahraga berat dapat mengaktifasi *hormone-sensitive triglyceride lipase* yang banyak ditemukan di sel-sel lemak, hal ini akan menyebabkan penghancuran trigliserida dan mobilisasi asam lemak yang massif hingga delapan kali lipat di darah. Hormon berikutnya adalah hormon *adrenocorticotropic* (ACTH) yang dihasilkan pada kondisi stres atau *Cushing’s syndrome*. ACTH dapat memicu pelepasan glukokortikoid dari korteks adrenal yang juga dapat mengaktifasi *hormone-sensitive triglyceride lipase*. Hormon pertumbuhan (growth hormone) juga dapat memiliki efek yang sama seperti ACTH namun dalam kadar yang lebih ringan.



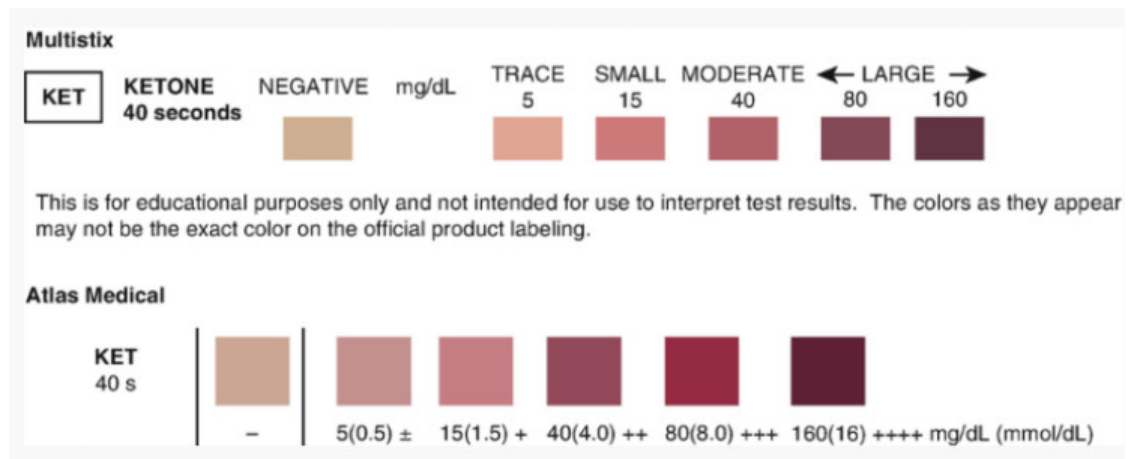
ang juga berperan adalah hormon tiroid, meningkatnya hormone tiroid katkan mobilisasi lemak dan meningkatkan metabolisme energi pada ubuh sehingga menurunkan acetyl-CoA dan berbagai komponen

intermediat lemak dan karbohidrat, sehingga terjadilah stimulasi mobilisasi lemak yang berlebihan (Hall, 2021).

### 2.3. Pemeriksaan Laboratorium Keton

#### A. Keton Urin

Badan keton dapat dideteksi lebih awal pada urine dibandingkan dengan serum darah. Ketika keton dapat terdeteksi di urin, maka kondisi ini disebut sebagai ketonuria. Ketonuria terjadi apabila lemak dipecah menjadi karbondioksida, air, dan ketone yang terdiri atas acetone, acetoacetate, dan BHB. Dalam pemeriksaan fisik, acetone dapat terdeteksi dari bau nafas pasien yang asam (*fruity smell*), sementara itu acetoacetate dapat terdeteksi melalui pemeriksaan urin, dan beta hydroxybutyrate dapat terdeteksi di dalam serum. (Pape, 2020)



**Gambar 2.3.** Interpretasi ketonuria dengan menggunakan tes dipstick keton. Tampak perubahan warna pink menjadi ungu seiring dengan semakin meningkatnya kadar ketonuria. (alat yang digunakan adalah Multistix – Siemens dan Atlas Medical) (Pape, 2020)



Pemeriksaan tes *dipstick* keton merupakan suatu reaksi antara keberadaan keton yang direaksikan dengan nitroprusside dan glycine, reaksi ini akan

memberikan perubahan warna stick dari pink menjadi ungu. Metode ini dapat mendeteksi keton dalam kadar yang rendah hingga 5 – 10 mg/dL. (Pape, 2020).

Kondisi ketonuria dapat disebabkan oleh berbagai kondisi yang meningkatkan metabolisme lemak. Penyebab utama ketonuria adalah ketoasidosis diabetik yang disebabkan oleh defisiensi insulin. Penyebab lainnya adalah ketosis alkoholik, diet rendah karbohidrat, demam akut, muntah berlebihan, serta riwayat melakukan aktivitas yang sangat berat. Positif palsu dapat disebabkan oleh konsumsi metabolit L-dopa seperti captopril, levodopa, atau methyldopa, dan zat pewarna merah pada seperti phthalein. Negatif palsu dapat disebabkan oleh pemeriksaan urin pada sampel yang ditinggalkan terlalu lama, akibat terjadinya konversi asam asetoacetat menjadi acetone (Pape, 2020).

## B. Keton Darah

Alat deteksi keton yang tersedia dipasaran biasanya berfungsi untuk mengukur kadar keton BHB yang terdapat pada darah kapiler. Ketonmeter yang tersedia saat ini digunakan sebagai bagian dari monitoring pasien diabetes dengan kadar gula darah di atas 250mg/dl yang beresiko untuk mengalami ketoasidosis. Berbagai ketonmeter kecil yang praktis untuk dibawa ke mana-mana memiliki korelasi yang cukup baik dengan cara deteksi standar menggunakan spektrofotometri. Namun, variasi bisa terjadi terutama bila konsentrasi ketonnya cukup tinggi (>5.0 mmol/l). Beberapa hal lain yang dapat mempengaruhi kadar keton adalah kadar hematocrit yang rendah, dan konsumsi vitamin C yang tinggi.

Beberapa ketonmeter kecil yang sering digunakan adalah Optium Freestyle ®



: Laboratories Ltd, Berkshire, UK) dan StatStrip® (Nova Biomedical, ) (Dhatariya, 2016).



Beberapa kelebihan pengukuran keton pada plasma bila dibandingkan dengan keton urin adalah: (1) Pengukuran dapat dilakukan kapan saja (berbeda dengan urin yang harus menunggu produksi urin pasien), (2) sensitivitas dan spesivitas yang lebih tinggi, (3) strip keton darah dapat mengukur BHB yang merupakan badan keton utama (berbeda dengan strip urin yang hanya mengukur *acetoacetic acid*) dan (4) strip darah biasanya lebih tahan lama dan tidak mudah rusak dibandingkan dengan strip urin. Sementara itu, kekurangan strip plasma dibandingkan dengan urin adalah: (1) pengambilan darah lebih nyeri daripada pengambilan urin, (2) alat yang digunakan perlu dikalibrasi, (3) staf yang memakai perlu dilatih, dan (4) harga yang lebih mahal. (Dhatariya, 2016).

### 2.3 Magnetic Resonance Imaging (MRI) Stroke Iskemik

Salah satu tantangan terbesar dalam penanganan stroke iskemik akut adalah menentukan perlu tidaknya pemberian agen trombolisis pada pasien tersebut. Salah satu modalitas yang dapat memudahkan penentuan tindakan ini adalah pemeriksaan MRI kepala. Meskipun pemeriksaan MRI membutuhkan waktu yang lebih lama daripada CT-scan, tapi MRI memiliki tingkat sensitivitas dan spesivitas yang lebih baik daripada CT-scan dalam membedakan kondisi stroke iskemik akut dengan berbagai kondisi lain yang menyerupai stroke. MRI juga dapat menentukan area penumbra yang membutuhkan terapi reperfusi segera, serta memberikan gambaran resiko pendarahan setelah terapi trombolisis (Kim, 2014).



**Tabel 2.1. Gambaran MRI Pasien Stroke Iskemik Akut (Allen, 2012)**

<b>Sequence</b>	<b>Early hyperacute (0 – 6 jam)</b>	<b>Late hyperacute (6-24 jam)</b>	<b>Akut (24 jam – 1 Minggu)</b>
<b>T1WI</b>	Isointense	Intensitas menurun setelah 16 jam	Intensitas rendah; dengan nekrosis kortikal setelah 3 – 5 hari
<b>T1WI dengan kontras</b>	Penyangatan arteri setelah 0 – 2 jam; penyangatan parenkim kortikal setelah 2 – 4 jam pada infark yang tidak sempurna	Dapat ditemukan Penyangatan arteri*; penyangatan parenkim kortikal pada infark yang tidak sempurna; dan penyangatan meningeal	Dapat ditemukan penyangatan arteri dan meningeal**; penyangatan parenkim dapat ditemukan setelah 5 – 7 hari pada infark yang sempurna
<b>T2WI</b>	Isointens; dapat ditemukan loss of flow void pada arteri karotis ipsilateral pada 0 – 2 jam pertama pada pasien dengan stroke yang luas	Bervariasi, biasanya hiperintens setelah 8 jam	Hiperintens
<b>FLAIR</b>	Intensitas bervariasi; biasanya hiperintens setelah 6 jam; arteri ipsilateral dapat hiperintens dalam 0 – 2 jam	Biasanya hiperintens	Hiperintens
<b>DWI</b>	Hiperintens	Hiperintens	Hiperintens
<b>ADC</b>	Hipointens	Hipointens	Hipointens
<b>SWI/ GE</b>	Dapat ditemukan transformasi hemorrhagic dalam 0 – 12 jam (jarang)	Dapat ditemukan transformasi hemorrhagic dalam 0 – 12 jam (jarang)	Transformasi hemorrhagic dapat ditemukan pada 48 jam; resiko ini masih dapat ditemukan hingga 5 hari kemudian

Catatan. – SWI dapat membedakan transformasi hemorrhagic dengan nekrosis kortikal, selain itu, DWI yang normal dapat ditemukan akut dan hiperakut pada sirkulasi posterior atau stroke lacunar. Pada fase hiperakut, dapat ditemukan da grey matter dalam atau ganglia basalis, hal ini merupakan tanda-tanda awal akan terjadinya transformasi



im harus berhenti setelah 48 jam onset stroke  
tau menings harus berhenti setelah 1 minggu onset stroke

Karena kondisinya yang akut, penegakan diagnosis stroke saat ini masih sangat bergantung pada gejala klinis. Namun kenyataannya, 19 – 30% etiologinya berasal dari penyakit yang bukan stroke.

**Tabel 2.2. Gambaran MRI Pasien Stroke Iskemik Fase Subakut dan Kronik**

<b>Sequence</b>	<b>Subakut (1 – 3 Minggu)</b>	<b>Kronik (&gt; 3 Minggu)</b>
<b>T1WI</b>	Hipointens, dapat ditemukan hiperintens bila terdapat nekrosis kortikal setelah 2 minggu	Hipointens; dapat hiperintens bila ditemukan nekrosis kortikal*
<b>T1WI dengan kontras</b>	Penyangatan parenkim dapat ditemukan pada infark yang sempurna, biasanya selama 1 – 8 minggu	Penyangatan parenkim dapat ditemukan selama 8 minggu – 4 bulan
<b>T2WI</b>	Hiperintens; dapat terlihat “fogging” pada minggu ke 2 dan 3.	Hiperintens
<b>FLAIR</b>	Hiperintens	Hipointens apabila terjadi gliosis dan cystic encephalomalacia
<b>DWI</b>	Hiperintens selama 10 – 14 hari; kemudian akan menjadi iso- atau hipointens; hiperintens apabila terdapat <i>T2 shine-through</i>	Intensitas bervariasi; dapat iso-intense; hiperintens apabila terdapat T2 shine-through; hypointense apabila terdapat cystic encephalomalacia
<b>ADC</b>	Hipointens selama 7 – 10 hari; dapat seolah-olah normal (pseudonormalize) pada hari ke 10 – 15; kemudian intensitasnya akan meningkat kembali	Hiperintens
<b>SWI/ GE</b>	Sering terjadi transformasi hemorrhagic setelah 1 minggu	Perdarahan mikro dan transformasi hemorrhagic dapat terlihat (jarang terjadi perdarahan baru)

Catatan. – SWI dapat membantu membedakan transformasi hemorrhagic dengan nekrosis kortikal.

\*Nekrosis kortikal biasanya akan menghilang dalam waktu 3 bulan setelah stroke dan jarang ditemukan pada waktu lebih dari 1 tahun

\*\*Bila penyangatan bertahan lebih dari 8 minggu, maka penyebab lain selain stroke harus dipikirkan



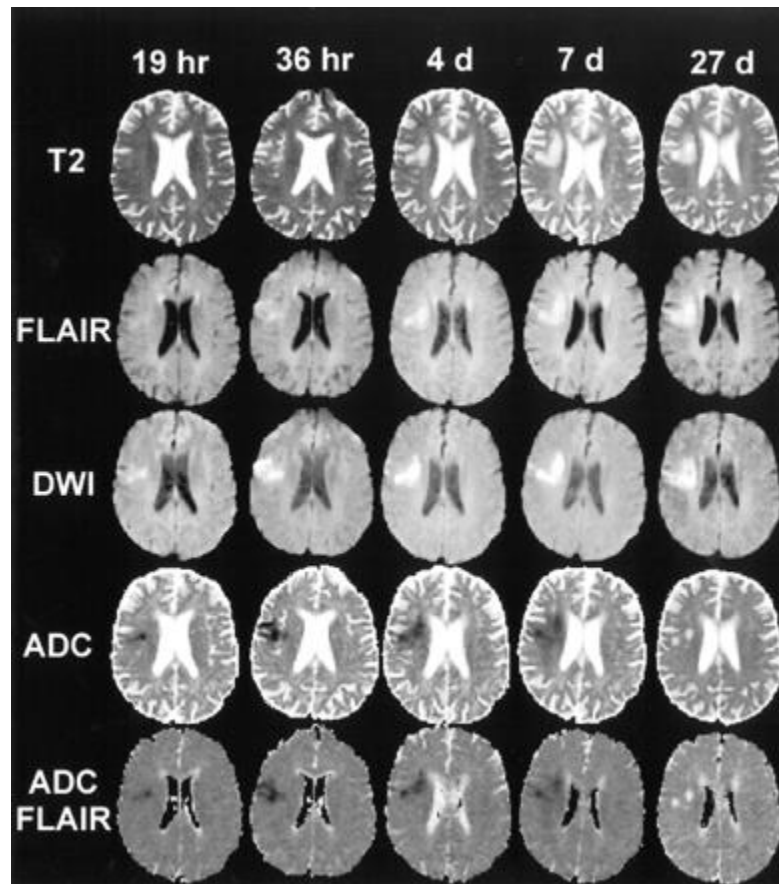
n pemeriksaan MRI, pasien stroke iskemik dapat dikategorisasikan waktu sejak onset defisit neurologis pertama kali dirasakan. Fase ini menjadi 5 fase yaitu; (1) Fase *early hyperacute* yang terjadi pada

waktu 0 – 6 jam sejak onset kejadian, (2) Fase *late hyperacute* yang terjadi pada waktu 6 – 24 jam sejak onset kejadian, (3) Fase akut yang terjadi pada waktu 24 jam – 1 minggu sejak onset kejadian, (4) Fase subakut yang terjadi pada fase 1 – 3 minggu sejak onset kejadian, dan yang terakhir adalah (5) Fase kronik yang terjadi pada waktu > 3 minggu sejak onset kejadian pertama. Setiap fase ini memiliki tampilan gambaran MRI yang berbeda-beda pada berbagai *sequence* pencitraan. Tampilan gambaran MRI berdasarkan waktu dan *sequence* dapat dilihat pada **tabel 2.1 dan tabel 2.2** (Allen, 2012)

Beberapa *sequence* pencitraan MRI yang rutin dilakukan pada pemeriksaan radiologi pasien stroke iskemik (tabel 2.2 dan 2.3) adalah: *T1-weighted imaging (T1WI)* dan *T2-weighted imaging (T2WI)*, *diffusion-weighted imaging (DWI)*, *Apparent diffusion coefficient (ADC)*, *Susceptibility-weighted imaging (SWI)*, *Gradient echo*, *Fluid-attenuated inversion-recovery (FLAIR)*, dan bila perlu dapat ditambahkan pemeriksaan kontras pada *sequence T1WI*. (Allen, 2012).

Selain menentukan usia infark, MRI juga dapat mengukur **volume infark** dengan mengukur area terluas pada dimensi axial, sagittal, dan coronal terpanjang yang dibagi 2 (panjang x lebar x tinggi / 2). Apabila volume infarknya < 70 mL, maka pasien biasanya dapat dilakukan reperfusi dengan hasil yang baik, tapi bila volumenya > 100 mL, maka reperfusi tidak dapat dilakukan karena dapat menyebabkan perdarahan setelah reperfusi (Kamalian, 2019).





**Gambar 2.4.** Evolusi gambaran MRI pada wanita 67 usia tahun dengan stroke iskemik pada berbagai sequence. Tampak perubahan pada fase late hyperacute (19 dan 36 jam), akut (4 dan 7 hari), serta fase kronik (27 hari). Tampak perubahan yang mencolok pada sequence ADC di mana lesi akan mengalami hipointens pada fase akut dan hiperintens pada fase kronik. DWI Tampak hiperintens lebih dulu dibandingkan dengan FLAIR dan hiperintensitas keduanya mengalami perluasan hingga fase akut berakhir (Lansberg, 2001).

Selain sequence yang telah disebutkan di atas, **MR angiografi (MRA)** dapat dilakukan untuk mendeteksi ada tidaknya oklusi besar pada area Sirkulus Willisii. Tapi perlu diketahui bahwa MRA sering kali berlebihan dalam mengestimasi derajat stenosis dan sulit digunakan untuk mendeteksi oklusi pada bagian distal, karena



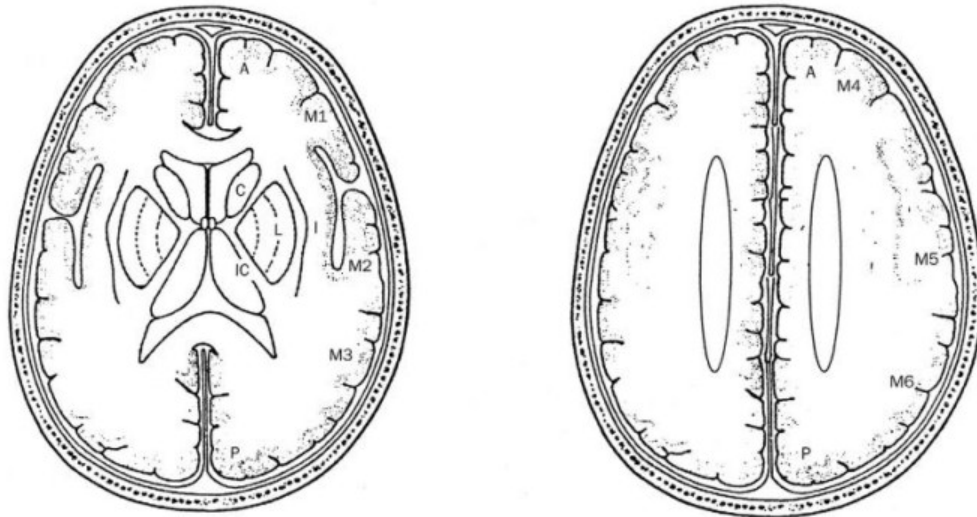
diambil berdasarkan aliran darah pada vascular, dan bukan anatomi intraluminal seperti pada pengambilan gambar menggunakan (Kamalian, 2019).

**MRI perfusi (MRP)** juga memiliki peran dalam pencitraan stroke iskemik. MRP dengan menggunakan kontras dapat digunakan untuk menghitung *cerebral blood flow* (CBF), *cerebral blood volume* (CBV), *mean transit time* (MTT), dan *time to peak* pada area otak yang dicurigai mengalami iskemik. Saat ini juga terdapat metode pencitraan perfusi yang tidak perlu menggunakan agen kontras, yaitu dengan metode *Arterial spin-labelled* MRP (ASL) yang dapat mengestimasi level perfusi otak tanpa menggunakan agen kontras gadolinium (Kamalian, 2019).

### 2.3.1 Skor Modified DWI-ASPECTS dan Skor DWI-PC-ASPECTS

MRI dapat mendeteksi area infark pada stroke iskemik yang sangat dini (beberapa menit setelah onset) dengan menggunakan sequence ***diffusion-weighted-image (DWI)*** dengan tingkat sensitivitas (88-100%), spesivitas (95 – 100%), dan akurasi (95%) yang tinggi dalam mendeteksi stroke iskemik akut. Sequence DWI juga dapat mendeteksi kondisi restriksi difusi cairan pada pasien stroke iskemik yang dapat terlihat sebagai gambaran hiperintens pada sequence DWI. Penggunaan DWI harus dikombinasikan dengan sequence *apparent diffusion coefficient* (ADC) yang dapat merefleksikan fungsi linear kemampuan difusi cairan tanpa komponen T2, agar lesi yang tampak hiperintens pada DWI dan kita curigai sebagai restriksi difusi sesungguhnya (DWI terang, T2 terang, dan ADC gelap) dapat dibedakan dengan fenomena *T2 shine-through* (DWI terang, T2 Terang, ADC terang) yang bukan merupakan kondisi restriksi difusi pada pasien stroke (Kamalian, 2019).





**Gambar 2.5** Format skor ASPECTS. A= sirkulasi anterior; P = sirkulasi posterior, C = Caudatus; L = lentiformis; IC = kapsula interna; I = *Insular ribbon*; MCA = arteri serebri media; M1 = korteks anterior MCA, M2 = korteks MCA sisi lateral hingga insular ribbon; M3 = korteks MCA posterior; M4,M5, dan M6 adalah teritori MCA bagian anterior, lateral, dan posterior yang berada tepat di atas struktur M1, M2 dan M3 dan basal ganglia. Area subkortikal memiliki 3 poin (C, L dan IC), sementara itu korteks MCA mendapatkan 7 poin (korteks insular, M1, M2, M3, M4, M5 dan M6). (Barber, 2000)

Evaluasi dan skoring pencitraan pada pasien stroke iskemik akut dapat dilakukan dengan menggunakan dua modalitas yaitu pemeriksaan CT-scan dan MRI kepala. Skor yang dapat digunakan untuk menilai derajat kondisi stroke akut pada kedua modalitas ini adalah skor “**Alberta Stroke Program Early CT-score**” (**ASPECTS**) dan bentuk modifikasi skor ini dengan menggunakan sequence DWI pada MRI yang disebut sebagai skor “**DWI-ASPECTS**”. Pada pasien stroke iskemik akut, evaluasi pencitraan dapat digunakan sebagai bahan pertimbangan untuk menentukan apakah seorang pasien dapat menjadi kandidat penerima terapi

ntra-arterial dan thrombectomy atau tidak (Hui, 2016).

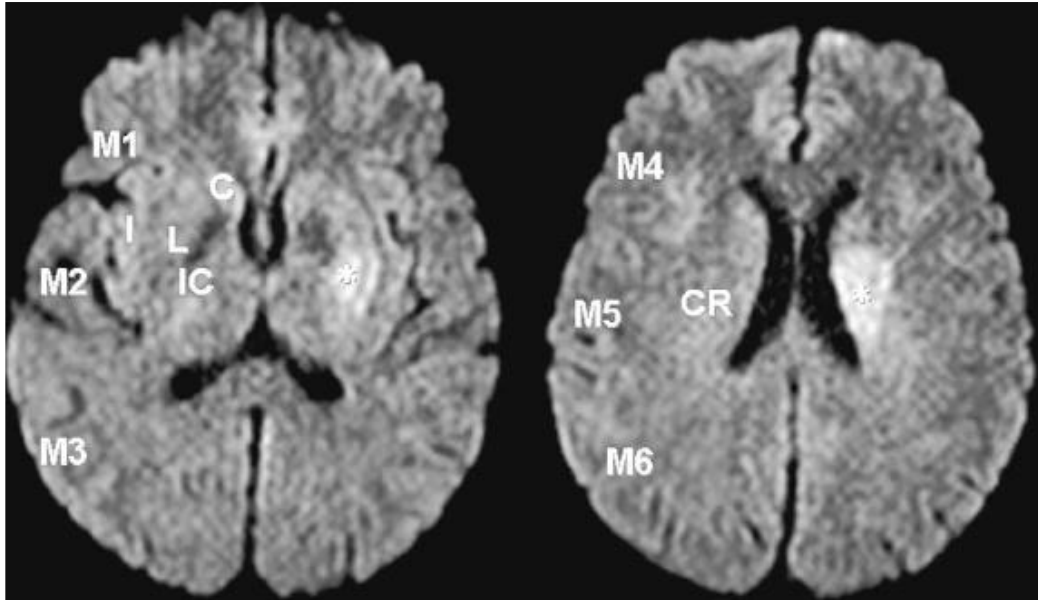


Skor DWI ASPECTS dapat digunakan untuk memprediksi *outcome* pasien. Dalam sebuah penelitian yang melibatkan 198 pasien yang dilakukan MRI dan dilakukan follow up skor Modified Rankin Score (mRS), didapatkan bahwa nilai DWI ASPECTS <4 adalah penanda kondisi yang berat. Selain itu, volume infark yang >71cc juga merupakan penanda buruknya *outcome* akhir pasien (Yashimoto, 2019).

Skor DWI-ASPECTS maupun Modified DWI-ASPECTS menggunakan prinsip perhitungan yang hampir sama, di mana hasil pencitraan yang normal akan memiliki skor 10 pada DWI-ASPECTS dan skor 11 pada Modified DWI ASPECTS. Skor ASPECTS ini kemudian akan dikurangi 1 poin untuk setiap area yang memiliki tanda-tanda iskemik seperti adanya pembengkakan fokal, hipodensitas pada CT-scan, atau hiperintensitas pada sequence DWI. Sepuluh area yang dimaksud dalam skor ASPECTS dapat dilihat pada **gambar 2.5**, yaitu area (1) nukleus kaudatus, (2) nukleus lentiformis, (3) kapsula interna, (4) insular ribbon, (5) M1 – korteks anterior MCA, (6) M2 – Korteks di sisi lateral insular ribbon, (7) M3 – korteks MCA posterior; (8) M4, (9) M5 dan (10) M6 adalah area korteks yang berada diteritori MCA yang tepat berada di atas M1,M2 dan M3 pada level tepat di atas ganglia basalis (Barber, 2000).







**Gambar 2.6** Modified Alberta Stroke Programme Early CT Score (ASPECTS) yang diaplikasikan pada sequence DWI. Tampak lesi hiperintens pada area nucleus lentiformis (L) dan corona radiata (CR). Karena total skor pada Modified ASPECTS adalah 11, maka skor pada kasus ini adalah 9 poin. C, nucleus kaudatus; I, insular ribbon; IC, kapsula interna; M1, korteks MCA anterior; M2, korteks MCA lateral; M3, korteks MCA posterior, M4, M5, dan M6 adalah teritori MCA bagian anterior, lateral, dan posterior yang berada di atas ganglia basalis (Hirai, 2009)

Sementara itu, pada skor Modified DWI-ASPECTS terdapat area tambahan yaitu corona radiata (CR) yang memberikan penambahan 1 poin. Penambahan area CR ini dilakukan karena seringnya CR terlibat dalam serangan stroke, serta mudahnya identifikasi area ini pada sequence DWI (Hirai, 2009).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Hui (2016) terhadap 241 pasien yang menjalani pemeriksaan CT dan MRI kepala akibat stroke iskemik, didapatkan bahwa pasien-pasien stroke iskemik yang masuk dengan skor klinis National Health Stroke Scale (NIHSS) < 16 serta skor CT ASPECTS > 7 sering mengalami perubahan tatalaksana apabila pemeriksaan CT-scannya dengan pemeriksaan MRI (Hui, 2016).



Skor DWI-PC ASPECTS adalah modifikasi skor PC-ASPECTS yang digunakan untuk mengevaluasi iskemik pada area sirkulasi posterior dengan menggunakan sequence DWI. Skor tersebut memiliki nilai 10 untuk pasien yang normal, dengan pengurangan poin sesuai dengan skor untuk setiap regio sebagai berikut : cerebellum kiri (1) dan kanan (1), occipital kiri (1) dan kanan (1), thalamus kiri (1) dan kanan (1), pons (2), midbrain (2). Pada penelitian metaanalisis oleh Wei-Zhen Lu (2021) didapatkan bahwa skor <7 merupakan nilai *cut-off* yang dapat memprediksi prognosis yang buruk pada pasien dengan stroke iskemik pada sirkulasi posterior. (Lu, 2021)

### 2.3.2 Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS) Stroke Iskemik

Pemeriksaan MRS pada otak dilakukan dengan mengumpulkan data intensitas, lebar, dan posisi sinyal untuk memberikan informasi terhadap molekul yang kita sebut sebagai “metabolit” otak. Dengan informasi tersebut, *proton magnetic resonance spectroscopy* (Proton MRS) akan memetakan intensitas sinyal atom hydrogen (proton) berbagai metabolit untuk disandingkan dengan frekuensinya. Proton-proton ini adalah komponen utama molekul yang terdiri atas atom karbon yang akan menghasilkan *peak* atau resonansi tertentu. Dengan demikian, MRS akan memunculkan gambaran intensitas sinyal yang proporsional terhadap jumlah proton pada molekul tersebut (Cecil, 2013).

#### A. Protokol MRS

Pemeriksaan *Magnetic Resonance Spectroscopy* (MRS) pada otak adalah teknik pemeriksaan non-invasif yang dapat mengevaluasi kondisi metabolisme otak

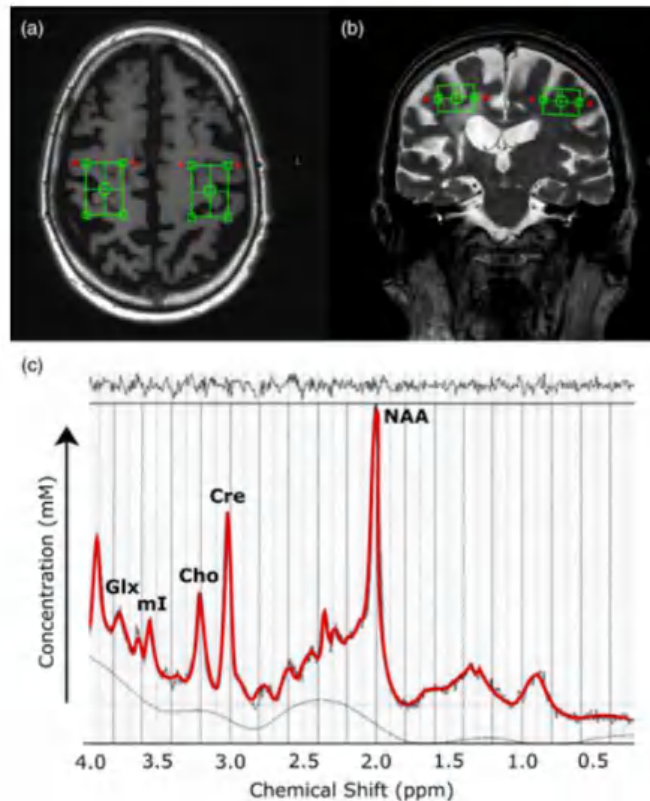


o. Pemeriksaan ini memakan waktu sekitar 5 hingga 20 menit dan an sebagai salah satu pemeriksaan rutin dengan resolusi spasial 1

hingga 10 cm<sup>3</sup>. Pengambilan gambar MRS dapat dilakukan dengan menggunakan time echo (TE) yang panjang (>50 ms) untuk mendapatkan sinyal dari N-acetyl aspartate (NAA), creatine (Cr) dan choline (Cho) serta lactate apabila terdapat kondisi patologik. Sementara itu, pemeriksaan MRS dengan menggunakan TE yang pendek (<35 ms) dapat digunakan untuk mendapatkan sinyal dari myo-inositol (ml), glutamate dan glutamine (Glx) dan berbagai makromolekul lain seperti lipid (Barker, 2001).

Cara termudah untuk menganalisis gambar spectroscopy adalah dengan menggunakan *single-volume element (voxel) proton MR Spectroscopy (SVS)*. Teknik ini menggunakan metode *spin echo (point-resolved spectroscopy [PRESS])* atau metode *stimulated echo acquisition mode [STEAM]*. Teknik ini melokalisasi sequence sinyal berdasarkan volume dalam bentuk satu kubik tunggal yang biasanya berukuran antara 4-8 cc, oleh karena itu, dimensi voxel yang diambil biasanya berukuran 1 hingga 2 cm). Meskipun teknik SVS ini memiliki kekurangan yaitu ia tidak dapat mengambil beberapa area secara sekaligus, tapi ia memiliki rasio *signal to noise* yang baik dan memiliki *peaks* yang lebih homogen karena area yang diperiksa hanya sedikit saja, sehingga proses *shimming* (suatu proses homogenisasi medan magnet dengan mengaplikasikan aliran *offset* ke *gradient coil*) dapat dilakukan dalam beberapa menit saja (Cecil, 2013).



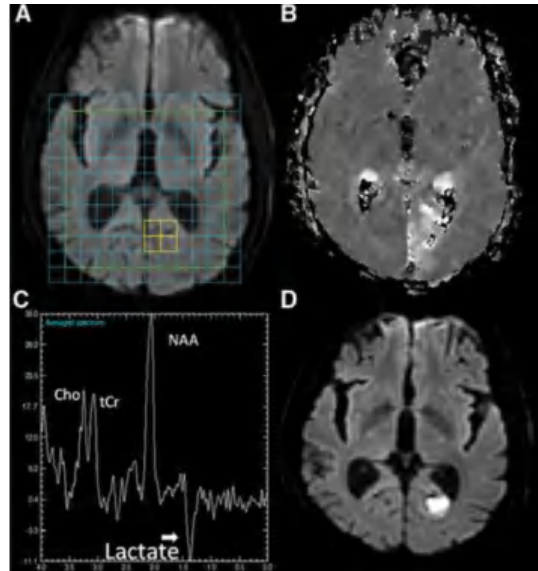


**Gambar 2.7.** MR spectroscopy metode single voxel pada pasien stroke kronik dengan menggunakan basis sequence T1 (a) dan T2 (b). Tampak spectra yang diwakili oleh area voxel yang ditandai (kotak hijau). Berbagai metabolit yang tampak pada spectra di atas adalah Cho, choline; Cre, creatine; GLX, glutamate/glutamine; ml, myo-inositol; NAA, N-acetylaspartate (Ferris, 2021)

Metode analisis lain selain SVS adalah dengan menggunakan magnetic resonance spectroscopic imaging (MRSI) yang disebut juga dengan multivoxel spectroscopy. Metode ini menghasilkan spectra dari sejumlah besar voxel yang berukuran kecil-kecil namun mencakup area anatomis yang luas dan dapat dilakukan dalam bentuk *single slice* atau *multiple slice* dalam berbagai dimensi dan orientasi. Metode pengambilannya biasanya dengan menggunakan teknik PRESS localization



Gambar MRSI spectra dapat ditransformasi menjadi peta berwarna metabolit yang diinginkan (Cecil, 2013).



**Gambar 2.8** MRI spectroscopy multivoxel pada pasien stroke iskemik akut. **A.** menggunakan pencitraan DWI sebagai dasar peletakan grid spectroscopy. Voxel yang berwarna kuning adalah regio yang terpilih sebagai area penumbra berdasarkan PWI-DWI mismatch. **B.** Peta sequence MTT pada pasien yang sama. **C.** Spektrum metabolik yang ditunjukkan berdasarkan area kuning di gambar A. Sumbu-x adalah unit ppm yang menjadi penanda area metabolit. Sumbu-y adalah unit non-dimensional yang menunjukkan konsentrasi metabolit. **D.** MRI sequence DWI follow-up 24 jam setelahnya menunjukkan ada lesi hiperintens pada lobus occipitalis kiri. Tampak laktat pada 1.33 ppm, Naa pada 2.01 ppm, Choline pada 3.22 ppm dan tCr pada 3.03 ppm. *PWI, Perfusion-weighted imaging; DWI, diffusion-weighted imaging; MTT, Mean transit time; Lac, lactate; Naa, N-acetyl-l-aspartate; Cho, Choline; tCr, total creatine.* (Dani, 2012)

Pada fase *postprocessing*, pengukuran metabolit pada SVS maupun MRSI lebih sering menggunakan rasio dan bukan konsentrasi metabolitnya, hal ini disebabkan oleh berbagai variasi pada homogenitas medan magnet, homogenitas coil radiofrequency dan loading pasien, suseptibilitas jaringan, komposisi jaringan, dan perubahan ambilan receiver yang sulit diperhitungkan. Biasanya sinyal Cr



akan sebagai metabolit referensi, karena Cr adalah yang paling stabil dalam berbagai kondisi, bila dibandingkan dengan 3 metabolit primer

(NAA, Cr dan Cho) (Cecil, 2013).

Pada **kelainan yang difus**, dapat digunakan metode SVS maupun MRSI. Pilihannya bergantung pada kemampuan radiographer, software yang tersedia, serta protokol yang telah ditetapkan oleh institusi terkait. Area sampling yang baik untuk evaluasi gray matter adalah pada kedua hemisfer di korteks parasagittal atau lobus occipitalis atau parietalis. Sementara itu untuk evaluasi white matter, area sampling yang baik adalah sentrum semiovale. Perlu diperhatikan agar menghindari area ventrikel lateralis, karena akan menurunkan kadar Cr, hal ini akan meningkatkan rasio metabolit, apabila Cr menjadi patokan rasio terhadap metabolit lainnya (Cecil, 2013).

**Tabel 2.4** Perbedaan Single-Voxel dengan Multi-Voxel MRS\*

Aspek Penilaian	Single-voxel	Multi-voxel
Teknik Pengambilan	Mudah	Sulit
Waktu pengambilan	Singkat	Lama
Interpretasi	Mudah	Sulit
Sinyal yang terekam	Lebih banyak	Kurang
Resolusi spectral	Tinggi	Rendah
Resolusi spasial	Tidak ada	Tinggi
Peletakan voxel	Perlu kehati-hatian	Lebih fleksibel dan dapat dilakukan pemetaan kuantifikasi metabolit

\*Bulakbasi, 2004

Pada kelainan yang fokal, dapat digunakan metode SVS maupun MRSI dengan mempertimbangkan berbagai kelebihan dan kekurangannya (**Tabel 2.4**).

Protokol yang lebih ideal pada lesi fokal adalah dengan menggunakan SVS dengan



o (35 ms) dilanjutkan dengan MRSI TE long echo (144 ms atau 288 ms) menyasar area lesi fokal, beberapa area parenkim sekitar, dan apabila

memungkinkan, hemisfer kontralateral lesi. Metode ini akan memberikan sampling metabolit yang lengkap (Cecil, 2013).

Pada lesi-lesi fokal yang sangat kecil dan membutuhkan follow-up, sebaiknya menggunakan metode MRSI, karena metode ini tidak terlalu sulit secara teknis, asalkan peletakan voxelnya tepat sasaran, karena ia dapat menyebabkan pergeseran voxel, dan pengurangan ukuran voxel pada fase postprocessing. Apabila kita ingin menggunakan metode SVS, maka dimensi voxelnya memakai 1.5 cm per sisi (total volume 4-8 cm<sup>3</sup>). Meskipun dapat terjadi peletakan voxel pada area di luar lesi, perubahan signifikan pada Cho dan metabolit lainnya dapat diperhitungkan dengan cara meletakkan SVS lain pada hemisfer kontralateral lesi pada area yang kira-kira simetris dengan lesi (Cecil, 2013).

Pada pemeriksaan MRI terdapat proses homogenisasi medan magnet yang disebut *shimming*, metode ini dilakukan untuk menghasilkan gambar yang optimal. Dalam pemeriksaan MRS, *shimming* perlu dilakukan untuk meningkatkan sensitivitas, resolusi sinyal metabolit serta meningkatkan supresi air. Peletakan ROI dengan metode SVS lebih baik daripada MRSI karena peletakan SVS dapat dilakukan secara hati-hati untuk menghindari berbagai area yang dapat menyebabkan gangguan homogenitas medan magnet seperti udara, tulang, dan cairan serebrospinal (Cecil, 2013).

### 2.3.3 Metabolit MR Spectroscopy

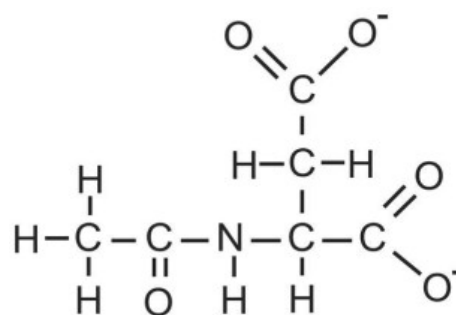
Setiap metabolit memiliki kondisi kimia dan magnetik yang berbeda-beda, nunculkan *peak* yang berbeda-beda pula pada sumbu X. Posisi peak metabolit ini dideskripsikan dengan menggunakan skala *parts-per-million* *ppm* ini bersifat non-dimensional relatif terhadap lokasi air pada 4.7



ppm. Karena lokalisasi molekul dapat berubah-ubah sesuai dengan kekuatan lapangan magnet. Dengan penggunaan unit *ppm* non-dimensional ini, resonansi berbagai molekul akan tetap berada pada sumbu X yang sama sekalipun MRI yang digunakan memiliki kemampuan tesla yang berbeda-beda (1.5-T, 3-T, dst).(Cecil, 2013)

### NAA (2.02 ppm)

*N*-acetyl aspartate (NAA) merupakan metabolit yang dihasilkan dari proses kimia antara *aspartate* dan *acetyl-coenzyme A* pada sel neuron. Terdapat bukti bahwa NAA adalah prekursor langsung dalam proses sintesis enzimatik dipeptide neuron *N-acetylaspartylglutamate* yang merupakan neuropeptide terbanyak di otak manusia. Teori lain mengenai fungsi NAA adalah sebagai osmoregulator dan mediator signal axon-glia. Terdapat juga teori mengenai keterlibatan NAA pada keseimbangan nitrogen otak. Namun, teori-teori ini masih perlu dibuktikan dengan penelitian lanjutan mengenai fungsi-fungsi biokimiawi NAA pada sistem saraf pusat. (Moffett, 2007).



**Gambar 2.9** Struktur kimia NAA. Terdapat bagian acetate (CH<sub>3</sub>CO) pada sisi kiri yang berkaitan dengan amino nitrogen aspartate. Ketiga atom methyl hydrogen acetate ini yang beresonansi pada frekuensi 2.02 ppm pada MR spectroscopy. (Moffett, 2007).





Seperti yang disebutkan di atas, NAA merupakan salah satu komponen asam amino yang paling banyak ditemukan di neuron, axon, dan dendrit sistem saraf pusat. Terdapat 3 atom hydrogen pada bagian acetate NAA, sehingga konsentrasi NAA dapat diukur dengan pemeriksaan spectroscopy yang menggunakan time echo (TE) yang panjang dengan signal yang berada pada level 2.01 - 2.02 parts per million (ppm). Konsentrasi NAA berbeda-beda pada berbagai area otak, oleh karena itu, salah satu cara pengukuran konsentrasi NAA pada pasien stroke iskemik dapat dilakukan dengan membandingkan konsentrasi pada area lesi dengan hemisfer serebri pada sisi kontralateralnya. Menurunnya kadar NAA pada berbagai kondisi penyakit seperti infark, tumor otak, kejang fokal, dan multiple sclerosis, menunjukkan bahwa NAA adalah penanda yang baik untuk menilai kondisi *survival* neuron. Meskipun demikian, perlu diketahui juga bahwa NAA juga dapat ditemukan pada berbagai tipe sel non-neuron seperti sel mast atau sel-sel progenitor oligodendrocyte, namun, sel-sel ini berjumlah sangat sedikit pada sel otak yang matur, sehingga keberadaannya tidak bersifat signifikan (Moffett, 2007, Barker, 2001 Saunders, 2000)

Dalam sebuah penelitian yang melibatkan 51 pasien stroke iskemik akut yang dilakukan pemeriksaan MR-Spectroscopy sebanyak 5 kali berturut-turut, didapatkan bahwa kadar NAA menurun secara signifikan sejak MRI pertama, mencapai titik nadir pada minggu ke-2 setelah onset, dan mengalami peningkatan perlahan tapi tetap berada dalam kadar di bawah normal hingga 3 bulan kemudian. (Maniega, 2008).



### **Creatinine dan Phosphocreatine (3.0 ppm dan 3.9 ppm)**

Metabolit **Creatine (Cr)** adalah metabolit yang paling konstan dan seragam di dalam otak yang biasanya tidak berubah oleh berbagai proses patologis, oleh karena itu, creatine biasanya dapat digunakan sebagai standar internal untuk pengukuran berbagai metabolit lainnya (Lin, 2014).

Creatine dan phosphocreatine adalah komponen yang terlibat dalam regulasi metabolisme energi seluler. Phosphocreatine berfungsi sebagai sumber fosfat energi tinggi cadangan pada cytosol otot dan neuron, serta berfungsi sebagai buffer selular cadangan ATP/ADP. Enzim kreatin kinase akan mengonversi Cr menjadi phosphocreatine menggunakan ATP. (Cecil, 2013).

### **Choline (3.2 ppm)**

Choline (Cho) adalah marker membrane sel dan sphingomyelin yang berguna dalam proses neurotransmisi, apabila terjadi kerusakan pada sphingomyelin akibat stroke, kadar choline akan meningkat. (Lin, 2014).

Choline terdiri atas berbagai komponen – Choline, acetylcholine, phosphocoline, cytidine diphosphate choline, dan glycerophosphocholine – metabolit ini akan tampak pada area 3.2 ppm. Perubahan pada kadar choline berhubungan dengan perubahan kimia pada membran di mana choline akan terbentuk melalui proses penghancuran myelin. Kondisi proliferasi sel yang berlebihan pada pasien tumor otak, disertai dengan peningkatan densitas seluler dan proliferasi membran fosfolipid yang berlebihan, akan menyebabkan

kadar choline pada pemeriksaan MRS (Cecil, 2013).



### **Laktat (1.33 ppm)**

Pada otak yang normal, laktat bukan merupakan komponen yang dapat dideteksi dengan menggunakan MRS. Namun, pada kondisi stroke iskemik, akan terjadi proses glycolysis yang melebihi jumlah suplai oksigen sehingga terbentuklah komponen laktat yang dapat terdeteksi pada pemeriksaan MRS. laktat yang terbentuk ini akan bertahan berminggu-minggu hingga berbulan-bulan tergantung atas kemampuan perfusi jaringan, permeabilitas sawar darah otak, dan kecepatan difusi metabolit melalui jaringan yang rusak (Barker, 2001).

Sebuah penelitian yang melakukan analisis kadar laktat secara berkala pada pasien stroke iskemik menemukan bahwa kadar laktat mengalami peningkatan signifikan pada 5 hari pertama, menurun kembali menjadi normal pada waktu 2 minggu, dan meningkat kembali secara perlahan setelahnya (Maniega, 2008).

### **Myoinositol (ml)**

Pada kondisi iskemik, osmolaritas otak akan mengalami peningkatan dan menyebabkan kondisi edema. Kondisi stress osmolaritas ini akan memicu sel-sel homeostasis untuk memproduksi *osmolytes* yang merupakan molekul yang dibutuhkan untuk menghasilkan osmolaritas tanpa mempengaruhi fungsi-fungsi sel-sel lainnya. Salah satu molekul *osmolytes* yang paling penting di dalam system syaraf pusat adalah myo-inositol (ml), molekul ini dihasilkan intraseluler sebagai respons apabila kondisi di luar sel-sel otak mengalami hipertonisitas pada kondisi edema otak. Pada pemeriksaan MR spectroscopy, myoinositol dapat dideteksi



no pendek maupun panjang dengan lokasi yang berada di area 3.56  
son, 2001)

## Glutamine – Glutamate (Glx)

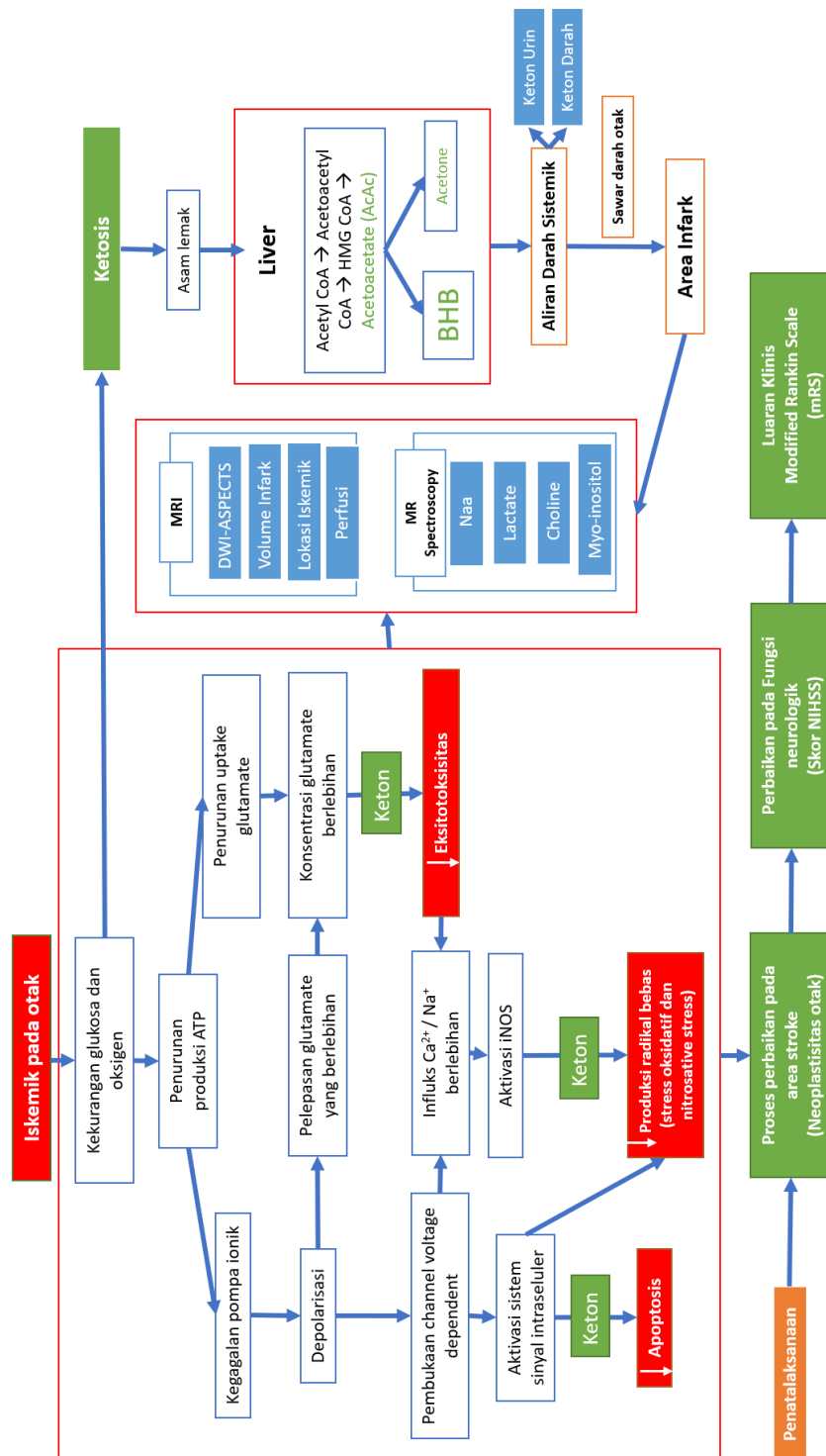
Glutamate (Glu) adalah neurotransmitter eksitatorik yang paling banyak di dalam otak. Astrosit bergungsi untuk melakukan uptake molekul Glu melalui transporter GLT1 dan GLAST untuk menjaga agar konsentrasi molekul Glu tetap rendah di ekstraseluler dan mencegah terjadinya eksitotoksisitas. Apabila Glu diserap oleh astrosit, ia akan dikonversi menjadi Glutamine (Gln) oleh enzim Gln synthetase yang berada di dalam astrosit. Struktur molecular Glu dan Gln ini sangatlah mirip, hal ini membuat konsentrasinya terdeteksi bersamaan pada MRS, oleh karena itu, konsentrasi keduanya ini ditulis sebagai “Glx” untuk merefleksikan gabungan konsentrasi Glu dan Gln. Terdapat banyak teknik untuk mendeteksi Glx, namun, lokasi *peaknya* dapat ditemukan antara 2.35 hingga 2.75 ppm. (Ramadan, 2013)

## Badan Keton $\beta$ -hydroxybutyrate (1.2 ppm), Ace (2.22 ppm), AcAc (2.27 ppm)

Badan keton biasanya hanya muncul dalam kadar millimolar pada fase ketosis, namun, konsentrasinya dapat dicek dengan menggunakan teknik non-invasif MR spectroscopy. Beberapa metode deteksi yang pernah dilakukan adalah deteksi Ace pada pasien *diabetic ketoacidosis* menggunakan TE pendek. Deteksi bHB dan AcAc pada pasien anak yang mengalami *diabetic ketoacidosis* dengan menggunakan TE panjang. Selain itu peningkatan bHB juga pernah ditemukan pada pasien berpuasa yang sehat, dan peningkatan Ace didapatkan pada pasien ketogenik diet yang menjalani terapi epilepsy. metabolit Ace dan AcAc juga bisa dideteksi pada pemeriksaan MR spectroscopy dengan TE pendek pada pasien yang menjalani diet ketogenik (Berrington, 2019).



## 2.4 Kerangka Teori



## 2.5 Kerangka Konsep

