

**TESIS**

**KORELASI NILAI LAKTAT *SPECTROSCOPY* DAN VOLUME INFARK  
DWI MENGGUNAKAN MRI 3T PADA PASIEN STROKE ISKEMIK AKUT  
TERHADAP LUARAN KLINIS MENGGUNAKAN *MODIFIED RANKIN  
SCALE***

***CORRELATION OF LACTATE SPECTROSCOPY VALUE AND DWI  
INFARCT VOLUME USING 3T MRI IN ACUTE ISCHEMIC STROKE  
PATIENTS WITH CLINICAL OUTCOME USING MODIFIED RANKIN  
SCALE***

**ROWIN**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS - 1 (Sp-1)**

**DEPARTEMEN RADIOLOGI FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN MAKASSAR 2024**

**KORELASI NILAI LAKTAT *SPECTROSCOPY* DAN VOLUME INFARK  
DWI MENGGUNAKAN MRI 3T PADA PASIEN STROKE ISKEMIK AKUT  
TERHADAP LUARAN KLINIS MENGGUNAKAN *MODIFIED RANKIN  
SCALE***

KARYA AKHIR

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar

Dokter Spesialis-1

Program Studi Radiologi

Disusun dan Dianjurkan Oleh

**ROWIN**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS - 1 (Sp-1)**

**DEPARTEMEN RADIOLOGI FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN MAKASSAR 2024**

**LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR**

**KORELASI NILAI LAKTAT SPECTROSCOPY DAN VOLUME INFARK  
DWI MENGGUNAKAN MRI 3T PADA PASIEN STROKE ISKEMIK  
AKUT TERHADAP LUARAN KLINIS MENGGUNAKAN MODIFIED  
RANKIN SCALE**

Disusun dan diajukan oleh :

**dr. Rowin**

Nomor Pokok : C125202004

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka  
Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Program Studi Pendidikan  
Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin  
pada tanggal 28 Oktober 2024  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

Pembimbing Utama



dr. Junus Asiu Bulu Baan, Sp.Rad (K)  
NIP. 19581019 198912 1 001

Pembimbing Pendamping



dr. Rafikah Raut, M.Kes., Sp.Rad (K)  
NIP. 19820525 200812 2 001

Ketua Program Studi



dr. Rafikah Raut, M.Kes., Sp.Rad (K)  
NIP. 19820525 200812 2 001

Dekan Fakultas



Prof. Dr. Saiful Bahri Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK  
NIP. 19580530 199603 2 003

## PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : dr. Rowin  
NIM : C125202004  
Program Studi : Ilmu Radiologi  
Jenjang : PPDS-1

Menyatakan dengan ini bahwa tesis dengan judul **“KORELASI NILAI LAKTAT SPECTROSCOPY DAN VOLUME INFARK DWI MENGGUNAKAN MRI 3T PADA PASIEN STROKE ISKEMIK AKUT TERHADAP LUARAN KLINIS MENGGUNAKAN MODIFIED RANKIN SCALE”** adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila dikemudian hari karya saya terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang penggunaan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, November 2024

Yang menyatakan



dr. Rowin

## KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kehadirat Allah SWT atas berkah, rahmat dan karunia-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan karya ilmiah ini yang berjudul **“KORELASI NILAI LAKTAT *SPECTROSCOPY* DAN VOLUME INFARK DWI MENGGUNAKAN MRI 3T PADA PASIEN STROKE ISKEMIK AKUT TERHADAP LUARAN KLINIS MENGGUNAKAN *MODIFIED RANKIN SCALE*”**. Karya akhir ini disusun sebagai tugas akhir dalam Program Studi Dokter Spesialis- 1 (Sp-1) Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Saya menyadari bahwa penyusunan karya akhir ini masih sangat jauh dari sempurna, sehingga dengan segala kerendahan hati, saya mengharapkan kritik dan saran dari semua pihak. Banyak kendala yang dihadapi dalam rangka penyusunan karya akhir ini namun dapat juga selesai pada waktunya. Pada kesempatan ini pula saya ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada:

1. dr. Junus Baan, Sp. Rad (K) selaku Ketua Komisi Penasehat
2. dr. Rafikah Rauf, M.Kes., Sp. Rad(K) selaku Sekertaris Komisi Penasehat
3. Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM selaku Anggota Komisi Penasehat
4. Dr. dr. Jumraini Tammasse, Sp. S(K) selaku Anggota Komisi Penasehat
5. Prof. Dr. dr. Bachtiar Murtala, Sp. Rad(K) selaku Anggota Komisi Penasehat

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

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

1. Rektor Universitas Hasanuddin, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Ketua TKP-PPDS FK Unhas, Ketua Konsentrasi PPDS Terpadu FK Unhas dan Direktur Program Pascasarjana Universitas Hasanuddin yang telah

memberikan kesempatan kepada saya untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu di Bagian Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

2. dr. Sri Asriyani, Sp.Rad (K), M.Med.Ed selaku Kepala Bagian Departemen Radiologi Universitas Hasanuddin, dr. Rafikah Rauf, M.Kes, Sp.Rad (K) selaku Ketua Program Studi Ilmu Radiologi Universitas Hasanuddin, dr. Nur Amelia Bachtiar, MPH, Sp.Rad selaku Sekretaris Program Studi Ilmu Radiologi Universitas Hasanuddin, dr. Alia Amalia, Sp.Rad selaku Kepala Instalasi Radiologi RSPTN Universitas Hasanuddin, dr. Eny Sanre, M.Kes, Sp.Rad (K) selaku Kepala Instalasi Radiologi RSUP Dr.Wahidin Sudirohusodo, Prof. Dr. dr. Bachtiar Murtala, Sp.Rad (K), Prof. Dr. dr. Muhammad Ilyas, Sp.Rad (K), dr. Nurlaily Idris, Sp.Rad (K), dr. Luthfy Attamimi, Sp.Rad, dr. Nikmatia Latief, Sp.Rad (K), dr. Rosdiana, M.Kes, Sp.Rad (K), dr.Sri Muliati, Sp.Rad, Dr. dr. Shofiyah Latief, Sp.Rad (K), dr. Erlin Sjahril, Sp.Rad (K), dr. Suciati Damopoli, M.Kes, Sp.Rad (K), dr. St. Nasrah Aziz, Sp.Rad, dr. Isdiana Kaelan, Sp.Rad, dr. Besse Arfiana, Sp.Rad (K), dr. M. Abduh, Sp.Rad, dr. Taufiqulhidayat, Sp.Rad, dr. Zatriani, M.Kes, Sp.Rad serta seluruh pembimbing dan dosen luar biasa dalam lingkup Bagian Radiologi FK UNHAS atas arahan dan bimbingan selama saya menjalani pendidikan.

3. Direksi beserta seluruh staf RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan RSPTN Universitas Hasanuddin Makassar atas kesempatan yang diberikan kepada kami dalam menjalani pendidikan di rumah sakit ini.

4. Para staf Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, staf Administrasi Bagian Radiologi FK UNHAS dan Radiografer Bagian Radiologi RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan RSPTN Universitas Hasanuddin Makassar atas bantuan dan kerjasamanya.

5. Terima kasih sebesar-besarnya kepada orang tua, istri dan anak saya yang sangat saya cintai, atas segala cinta, pengorbanan, pengertian, dorongan semangat serta doa tulus yang selama ini telah mengiringi perjalanan saya dalam menempuh pendidikan spesialis.

6. Teman PPDS terbaik angkatan Januari 2021 serta seluruh teman PPDS Radiologi lainnya yang telah banyak memberikan bantuan materi, motivasi dan dukungan kepada saya selama masa pendidikan dan penyelesaian karya akhir ini.

7. Kepada semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, yang telah memberikan dukungan, bantuan dan doanya. Saya ucapkan banyak terima kasih.

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

Saya berharap semoga karya akhir ini bermanfaat bagi kita semua dan dapat memberikan sumbangan bagi perkembangan Ilmu Radiologi di masa yang akan datang. Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan Rahmat dan karunia-Nya serta membalas budi baik kepada semua pihak yang telah memberikan dukungannya.

Makassar, November 2024

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Rowin', enclosed within a rectangular border.

dr. Rowin

## ABSTRAK

ROWIN. *Korelasi Nilai Spektroskopi Laktat dan Volume Infark DWI MRI 3T pada Pasien Stroke Iskemik Akut terhadap Luaran Klinis Menggunakan Modified Rankin Scale* (dibimbing oleh Junus Baan, Rafikah Rauf, Andi Alfian Zainuddin, Jumraini Tammasse, dan Bachtiar Murtala).

Stroke merupakan masalah kesehatan utama yang disebabkan oleh aliran darah ke otak yang terganggu atau berkurang, yang dikategorikan sebagai iskemik atau hemoragik. Stroke menyerang lebih dari 13,7 juta orang setiap tahunnya, dengan stroke iskemik mencakup 85% kasus. MRI, khususnya pencitraan dengan pembobotan difusi (DWI), sangat penting untuk deteksi dini. Studi ini meneliti korelasi antara kadar laktat dan volume infark pada stroke iskemik akut menggunakan MRI 3T, yang bertujuan meningkatkan diagnosis dan luaran klinis. Studi potong lintang ini menganalisis korelasi antara nilai spektroskopi laktat dan volume infark DWI pada pasien stroke iskemik akut menggunakan MRI 3T dan skor mRS. Studi ini melakukan pengambilan data dari Mei 2023 hingga Februari 2024. Analisis statistik mengidentifikasi hubungan yang signifikan menggunakan SPSS V.26, dengan metode Spearman yang diterapkan berdasarkan distribusi data dan signifikansi didefinisikan sebagai  $p < 0,05$ . Hasil penelitian menunjukkan sebanyak 23 sampel dimasukkan ke dalam penelitian ini dengan 65,2% berjenis kelamin laki-laki, dengan sebagian besar berusia 56-65 tahun (39,1%). Skor Modified Rankin Scale (mRS) menunjukkan 56,5% mendapat skor 4, yang menunjukkan disabilitas sedang. Korelasi positif yang signifikan ditemukan antara skor m-RS, nilai spektroskopi laktat, dan volume infark DWI, dengan kadar laktat meningkat seiring dengan volume infark. Nilai batas spektroskopi laktat (77,872) mencapai sensitivitas 94,1% dan spesifisitas 66,7%, yang menunjukkan potensi prognostik yang kuat. Disimpulkan bahwa studi ini menemukan korelasi kuat antara volume infark DWI, kadar laktat, dan skor mRS, menyoroti spektroskopi laktat sebagai alat prognostik yang berharga dalam manajemen stroke iskemik akut.

Kata kunci: stroke iskemik, laktat spektroskopi, DWI-MRI, MRS





## ABSTRACT

ROWIN. *Correlation Between Lactate Spectroscopy Value, DWI Infarct Volume 3T MRI in Acute Ischemic Stroke Patient and Clinical Outcome Using Modified Rankin Scale* (supervised Junus Baan, Rafikah Rauf, Andi Alfian Zainuddin, Jumraini Tammasse, and Bachtiar Murtala)

Stroke is a major health issue caused by interrupted or reduced blood flow to the brain, categorized as ischemic or hemorrhagic disease. It affects over 13.7 million people annually with ischemic strokes comprising 85% of cases. MRI, particularly diffusion-weighted imaging (DWI), is crucial for early detection. This study explores correlation between lactate level and infarct volume in acute ischemic stroke using 3T MRI, aiming to improve diagnosis and outcomes. This cross-sectional study analyzed the correlation between lactate spectroscopy values and DWI infarct volume in acute ischemic stroke patients using 3T MRI and mRS scores. The data in this study were obtained from May 2023 until February 2024. Statistical analysis identified significant associations using SPSS v26, with Spearman method applied based on data distribution and significance defined as  $p < 0.05$ . The results show that a total number of 23 samples are included in this study in which 65.2% of them are male, with most aged 56-65 years (39.1%). Modified Rankin Scale (mRS) score indicates 56.5% with score 4, showing moderate disability. Significant positive correlations are found between mRS scores, lactate spectroscopy values, and DWI infarct volumes, with lactate levels rising with infarct volume. The lactate spectroscopy cut-off (77.872) achieves 94.1% sensitivity and 66.7% specificity, demonstrating strong prognostic potential. In conclusion, this study finds strong correlations between DWI infarct volume, lactate levels, and mRS scores, highlighting lactate spectroscopy as a valuable prognostic tool in acute ischemic stroke management.

Keyword: ischemic stroke, lactate spectroscopy, DWI-MRI, mRS



## DAFTAR ISI

<b>BAB I</b>	<b>PENDAHULUAN</b>	
1.1	Latar belakang.....	1
1.2	Rumusan masalah .....	4
1.3	Tujuan penelitian .....	4
1.4	Hipotesa penelitian .....	5
1.5	Manfaat penelitian.....	5
<b>BAB II</b>	<b>TINJAUAN PUSTAKA</b>	
2.1	Anatomi serebral.....	7
2.2	Stroke iskemik	
2.2.1	Defenisi dan klasifikasi.....	10
2.2.2	Epidemiologi .....	11
2.2.3	Patofisiologi .....	11
2.2.4	Gejala klinis.....	13
2.2.5	Pemeriksaan radiologi.....	14
2.2.6	Tatalaksana .....	20
2.3	Spectroscopy pada stroke iskemik .....	23
2.4	Modified rankin scale.....	28
2.5	Laktat.....	31
<b>BAB III</b>	<b>KERANGKA PENELITIAN</b>	
3.1	Kerangka Teori .....	35
3.2	Kerangka Konsep.....	36
<b>BAB IV</b>	<b>METODE PENELITIAN</b>	
4.1	Desain penelitian.....	37
4.2	Tempat dan waktu penelitian.....	37
4.3	Populasi penelitian .....	37
4.4	Sampel dan cara pengambilan sampel .....	37
4.5	Besaran sampel.....	37
4.6	Kriteria inklusi dan eksklusi .....	38
4.7	Ijin dan ethical clearance .....	39

4.8 Cara kerja	
4.8.1 Alokasi subjek .....	39
4.8.2 Prosedur penelitian.....	39
4.9 Identifikasi variabel.....	40
4.10 Defenisi operasional dan klasifikasi variabel.....	40
4.11 Pengolahan dan analisis data .....	41
4.12 Alur penelitian .....	43
<b>BAB V HASIL .....</b>	<b>44</b>
<b>BAB VI PEMBAHASAN.....</b>	<b>50</b>
<b>BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>53</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>54</b>

## DAFTAR GAMBAR

<b>GAMBAR 1 Anatomi Otak .....</b>	<b>9</b>
<b>GAMBAR 2 Sistem Pembuluh Darah Otak.....</b>	<b>10</b>
<b>GAMBAR 3 Patogenesis Stroke Iskemik.....</b>	<b>13</b>
<b>GAMBAR 4 CT Non-Kontras Stroke Iskemik .....</b>	<b>15</b>
<b>GAMBAR 5 CT Angiografi Stroke Iskemik .....</b>	<b>16</b>
<b>GAMBAR 6 CT Angiografi 3 Fase Stroke Iskemik Akut .....</b>	<b>16</b>
<b>GAMBAR 7 DSA .....</b>	<b>17</b>
<b>GAMBAR 8 MRI Stroke Iskemik.....</b>	<b>19</b>
<b>GAMBAR 9 Chemical Shift Selective Water Suppression .....</b>	<b>23</b>
<b>GAMBAR 10 Time Echo.....</b>	<b>25</b>
<b>GAMBAR 11 MRI Spectroscopy Multivoxel .....</b>	<b>26</b>
<b>GAMBAR 12 Modified Rankin Scale .....</b>	<b>30</b>
<b>GAMBAR 13 Reaksi jaringan otak pada stroke iskemik .....</b>	<b>34</b>
<b>GAMBAR 14 Scatter Diagram Nilai Laktat Spectroscopy dengan mRS.....</b>	<b>47</b>
<b>GAMBAR 15 Scatter Diagram Volume Infark DWI dengan mRS .....</b>	<b>47</b>
<b>GAMBAR 16 Scatter Diagram Volume Infark DWI dengan Nilai Laktat Spectroscopy .....</b>	<b>48</b>
<b>GAMBAR 17 Grafik Kurva ROC Nilai Laktat Spectroscopy .....</b>	<b>49</b>

## DAFTAR TABEL

<b>TABEL 1 Single-Voxel Dan Multi-Voxel MRS.....</b>	<b>26</b>
<b>TABEL 2 Modified Rankin Scale (mRS).....</b>	<b>29</b>
<b>TABEL 3 Definisi Operasional dan Klasifikasi Variabel .....</b>	<b>40</b>
<b>TABEL 4 Karakteristik Usia dan Jenis Kelamin .....</b>	<b>44</b>
<b>TABEL 5 Deskripsi Volume Infark DWI dan Nilai Laktat Spectroscopy Pada Pasien Stroke Iskemik Akut .....</b>	<b>45</b>
<b>TABEL 6 Deskripsi mRS Pada Pasien Stroke Iskemik Akut.....</b>	<b>45</b>
<b>TABEL 7 Korelasi Nilai Laktat Spectroscopy dengan mRS dan Volume Infark DWI dengan mRS Pada Pasien Stroke Iskemik Akut.....</b>	<b>46</b>
<b>TABEL 8 Korelasi Volume Infark DWI dengan Nilai Laktat Spectroscopy Pada Pasien Stroke Iskemik Akut .....</b>	<b>47</b>
<b>TABEL 9 AUC/ROC Curve Nilai Laktat Spectroscopy Pada Pasien Stroke Iskemik Akut .....</b>	<b>48</b>

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Stroke didefinisikan oleh Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) sebagai suatu sindrom klinis yang terdiri dari tanda-tanda klinis yang berkembang dengan cepat berupa gangguan fungsi otak fokal (atau global jika terjadi koma) yang berlangsung lebih dari 24 jam atau menyebabkan kematian tanpa penyebab yang jelas selain yang berasal dari pembuluh darah. Stroke secara garis besar diklasifikasikan menjadi tiga kategori; stroke iskemik, stroke hemoragik, dan perdarahan subarachnoid. Stroke iskemik terjadi karena penyumbatan pembuluh darah yang membatasi suplai darah ke otak, sedangkan stroke hemoragik terjadi karena pecahnya pembuluh darah yang menyebabkan tumpahnya darah ke rongga intrakranial.<sup>1</sup> Stroke merupakan penyebab kematian dan disabilitas nomor dua di dunia. Stroke bukanlah suatu penyakit tunggal namun dapat disebabkan oleh berbagai faktor risiko, proses dan mekanisme penyakit.<sup>2</sup>

Menurut Organisasi Stroke Dunia, lebih dari 13,7 juta serangan stroke dilaporkan setiap tahunnya, 60% dari kasus tersebut terjadi pada usia di bawah 70 tahun. Stroke iskemik akut merupakan stroke yang paling umum, terhitung sekitar 85% kasus.<sup>3</sup> Perkiraan prevalensi stroke di negara-negara berpendapatan rendah dan menengah meningkat dua kali lipat selama 40 tahun terakhir, sementara prevalensi stroke mengalami penurunan sebesar 42% di negara-negara berpendapatan tinggi. Perkiraan prevalensi untuk semua stroke berkisar antara 22,7 dan 250 per 100.000 orang per tahun.<sup>4</sup> Prevalensi stroke sebesar 0,0017% di daerah pedesaan Indonesia dan 0,022% di daerah perkotaan Indonesia.<sup>5</sup>

Gejala stroke yang paling umum dialami orang adalah mati rasa dan kelemahan pada wajah, gangguan penglihatan, kelemahan pada anggota tubuh bagian atas atau bawah pada satu sisi tubuh, gangguan keseimbangan, mual, sakit kepala parah yang tiba-tiba yang tidak diketahui penyebabnya, dan gangguan bicara.<sup>3</sup> Berdasarkan lama waktu terjadinya defisit neurologis, stroke iskemik dibagi menjadi early hyperacute yaitu 0-6 jam, late hyperacute 6-24 jam, acute 24 jam-7 hari, subacute 1-3 minggu, chronic lebih dari 3 minggu.

Rehabilitasi neurologis berpotensi mempengaruhi hasil fungsional pada pasien stroke melalui berbagai mekanisme.<sup>6</sup> *Modified Rankin Scale* (mRS) telah menjadi standar emas untuk mengukur luaran stroke dalam uji klinis selama bertahun-tahun. Sebagai konsekuensinya, hal ini juga menjadi standar dalam studi observasional dan direkomendasikan untuk penggunaan sehari-hari dalam praktik klinis di unit stroke dan ruangan rehabilitasi di seluruh dunia. Skala ordinal yang menilai disabilitas pasien dari 0 (tidak ada gejala) hingga 6 (meninggal) mampu menangkap seluruh spektrum keadaan fungsional dan memberikan kesederhanaan intuitif. Terlepas dari keuntungan besar tersebut, masalah variabilitas antar pengamat yang signifikan dapat menyebabkan kesalahan klasifikasi titik akhir dan dapat mempengaruhi hasil studi klinis.<sup>7</sup>

Laktat merupakan enzim glikolitik yang didistribusikan secara luas di jaringan manusia. Laktat merupakan komponen utama dalam metabolisme glukosa dan dilepaskan dari sel ketika membran sel rusak. Pada saat yang sama, laktat juga dianggap sebagai biomarker yang berperan penting dalam memantau prognosis suatu penyakit. Penelitian tentang hubungan antara laktat dan penyakit serebrovaskular terutama berfokus pada cedera otak dan perdarahan intraserebral. Beberapa ahli menunjukkan bahwa laktat merupakan prediktor yang dapat diandalkan untuk perluasan hematoma dini dan prognosis buruk pada pasien perdarahan intrakranial. Dilaporkan juga bahwa kadar laktat dalam cairan serebrospinal merupakan penanda awal cedera otak dan iskemik serebral tertunda pada perdarahan subarachnoid. Kadar laktat berkorelasi positif dengan skor NIHSS dan skor mRS. Hal ini menunjukkan bahwa tingkat laktat saat masuk rumah sakit memiliki efek sugestif tertentu pada tingkat keparahan awal dan hasil fungsional yang tidak menguntungkan pada pasien stroke iskemik akut. Selain itu, beberapa penelitian juga menemukan bahwa korelasi kadar laktat dengan kelompok prognosis buruk lebih baik dibandingkan dengan kelompok prognosis baik pada pasien stroke iskemik akut. Demikian pula, korelasi dengan kelompok yang meninggal lebih baik dibandingkan dengan kelompok yang bertahan hidup. laktat didistribusikan secara luas di semua sel dan jaringan. Ketika jaringan rusak, struktur membran sel, fungsi, dan permeabilitas membran sel berubah, dan sejumlah besar laktat dilepaskan ke dalam darah, yang dapat menyebabkan peningkatan kadar laktat serum.<sup>8,9</sup>

*Magnetic resonance imaging* (MRI) rutin memainkan peran penting dalam diagnosis infark serebral, dan digunakan untuk menjelaskan karakteristik patofisiologi infark otak dan menentukan tingkat kerusakan jaringan. Diffusion-weighted imaging (DWI) adalah standar emas untuk diagnosis pencitraan stroke iskemik akut, mendeteksinya sedini 30 menit setelah timbulnya gejala. Peningkatan sinyal DWI pada jaringan otak iskemik biasanya diamati dalam beberapa menit setelah oklusi arteri dan terutama disebabkan oleh edema sitotoksik yang diakibatkan oleh kaskade yang dimulai dengan penurunan ATP dan kegagalan pompa transmembran natrium-kalium. Perubahan jaringan sering terjadi selama beberapa jam pertama setelah stroke dan gangguan metabolisme neurosit yang serius dapat diamati. Ketika perubahan sinyal diidentifikasi oleh MRI, sel seringkali telah mengalami nekrosis iskemik. Sebagai hasil dari pengembangan spektroskopi resonansi magnetik proton (*spectroscopy*), sekarang dimungkinkan untuk memperoleh informasi lebih lanjut mengenai distribusi spasial metabolit yang terlihat secara spektroskopi pada otak manusia normal dan iskemik. *Spectroscopy* mampu memantau perubahan metabolisme yang mencerminkan keadaan metabolisme zat dan energi pada sel saraf dengan menentukan kadar metabolit tertentu dalam jaringan otak.<sup>10</sup> Pemeriksaan *spectroscopy* 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, *spectroscopy* akan memetakan intensitas sinyal atom hydrogen (proton) berbagai metabolit untuk disandingkan dengan frekuensinya. Proton-proton ini adalah komponen utama molekul yang terdiri dari atom karbon yang akan menghasilkan *peak* atau resonansi tertentu. Dengan demikian, *spectroscopy* akan memunculkan gambaran intensitas sinyal yang proporsional terhadap jumlah proton pada molekul tersebut.<sup>11</sup>

Berdasarkan uraian di atas, maka peneliti memandang penting dilakukan penelitian untuk menilai korelasi nilai laktat dan volume infark menggunakan *spectroscopy* pada pasien stroke iskemik akut terhadap klinis menggunakan *modified rankin scale*. Penelitian mengenai topik diatas juga masih sangat terbatas terutama di Indonesia. Oleh karena itu, peran MRI perlu di eksplorasi lebih jauh dalam menilai gambaran infark serebral pada penderita dengan stroke iskemik akut untuk membantu radiologis maupun klinisi dalam menilai kelainan patologis, tatalaksana dini dan memprediksi luaran berdasarkan hasil pemeriksaan radiologi.



## 1.2. RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan uraian latar belakang masalah di atas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

Apakah terdapat korelasi nilai laktat *spectroscopy* dan volume infark DWI menggunakan MRI 3T pada pasien stroke iskemik akut terhadap luaran klinis menggunakan *modified rankin scale*?

## 1.3. TUJUAN PENELITIAN

### 1.3.1 TUJUAN UMUM

Untuk mengetahui korelasi nilai laktat *spectroscopy* dan volume infark DWI menggunakan MRI 3T pada pasien stroke iskemik akut terhadap luaran klinis menggunakan *modified rankin scale*.

### 1.3.2. TUJUAN KHUSUS

1. Menentukan nilai laktat pada pasien yang dilakukan pemeriksaan *magnetic resonance spectroscopy* pada penderita dengan stroke iskemik akut.
2. Menentukan volume infark pada pasien yang dilakukan pemeriksaan *magnetic resonance imaging* sekuens DWI pada penderita dengan stroke iskemik akut.
3. Menentukan skor *modified rankin scale* pada pasien yang dilakukan pemeriksaan *magnetic resonance imaging* dan *spectroscopy* pada penderita dengan stroke iskemik akut.
4. Menilai korelasi antara nilai laktat dan skor *modified rankin scale* pada pasien yang dilakukan pemeriksaan *magnetic resonance spectroscopy* pada penderita dengan stroke iskemik akut.
5. Menilai korelasi antara volume infark DWI dan skor *modified rankin scale* pada pasien yang dilakukan pemeriksaan *magnetic resonance imaging* dan *spectroscopy* pada penderita dengan stroke iskemik akut.
6. Menilai korelasi antara volume infark DWI dan nilai laktat pada pasien yang dilakukan pemeriksaan *magnetic resonance imaging* dan *spectroscopy* pada penderita dengan stroke iskemik akut.

#### 1.4. HIPOTESIS

Hipotesis yang diajukan dalam penelitian ini adalah :

Hipotesis 1 : Terdapat korelasi positif nilai laktat *spectroscopy* dan volume infark DWI menggunakan MRI 3T pada pasien stroke iskemik akut terhadap luaran klinis menggunakan *modified rankin scale*

Hipotesis 2 : Terdapat korelasi positif volume infark DWI menggunakan MRI 3T terhadap nilai laktat *spectroscopy* pasien stroke iskemik akut

#### 1.5. MANFAAT PENELITIAN

##### 1. Manfaat teoritis

Memberikan informasi ilmiah, menambah wawasan dan pengetahuan mengenai korelasi nilai laktat *spectroscopy* dan volume infark DWI menggunakan MRI 3T pada pasien stroke iskemik akut terhadap luaran klinis menggunakan *modified rankin scale*.

##### 2. Manfaat Metodologis

a. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan data ilmiah sebagai sarana referensi untuk penelitian-penelitian selanjutnya mengenai korelasi nilai laktat *spectroscopy* dan volume infark DWI menggunakan MRI 3T pada pasien stroke iskemik akut terhadap luaran klinis menggunakan *modified rankin scale*.

b. Penelitian ini diharapkan dapat menginspirasi diadakannya penelitian lebih lanjut mengenai korelasi nilai laktat *spectroscopy* dan volume infark DWI menggunakan MRI 3T pada pasien stroke iskemik akut terhadap luaran klinis menggunakan *modified rankin scale* pada penderita dengan stroke iskemik akut.

### 3. Manfaat aplikatif

- a. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadikan *magnetic resonance imaging* dan *spectroscopy* sebagai salah satu pemeriksaan pada pasien dengan stroke iskemik akut dalam mengevaluasi gambaran volume infark dan nilai laktat dalam menilai luaran klinis dengan menggunakan *modified rankin scale*.
- b. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi atau menjadi bahan acuan dan mungkin dapat dikembangkan bagi penelitian selanjutnya

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. Anatomi Serebral

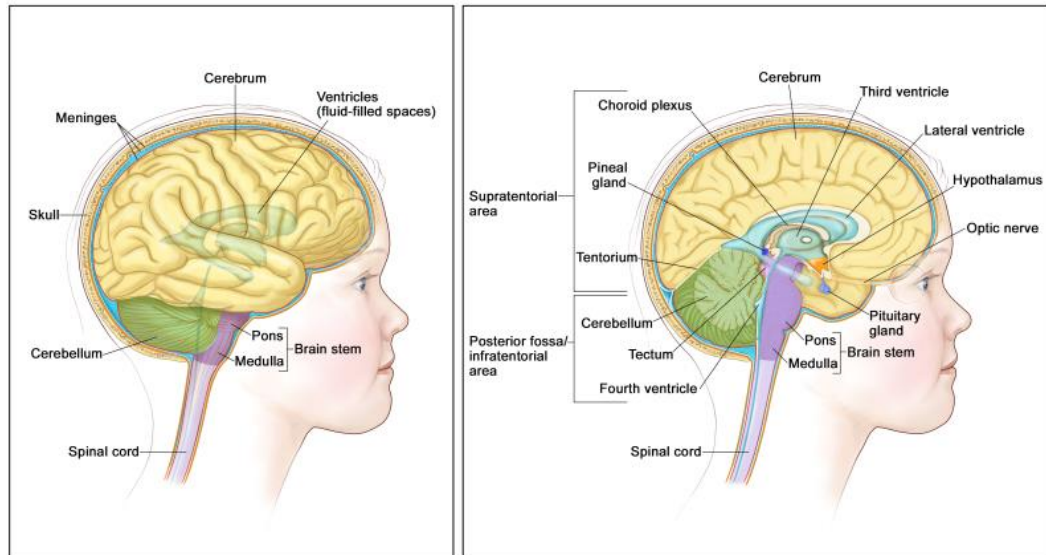
Otak secara garis besar dipecah menjadi dua bagian besar yakni hemisfer kiri dan kanan. Dua bagian hemisfer tersebut terhubung oleh bundle serat syaraf yang dinamakan corpus colussum. Selain itu otak juga dibagi menjadi 3 bagian utama yakni serebrum, serebellum dan batang otak. Serebrum merupakan bagian otak terbesar dari kedua hemisfer.<sup>12</sup>

Korteks serebral merupakan lapisan terluar yang mengelilingi otak. Korteks serebral terdiri dari materi abu-abu dan diisi dengan miliaran neuron yang digunakan untuk menjalankan fungsi eksekutif tingkat tinggi. Korteks terbagi menjadi empat lobus; frontal, parietal, oksipital, dan temporal oleh sulkus yang berbeda. Lobus frontal, terletak di anterior sulkus sentralis, bertanggung jawab atas fungsi motorik volunter, pemecahan masalah, perhatian, memori, dan bahasa. Terletak di lobus frontal terdapat korteks motorik dan area Broca. Korteks motorik memungkinkan terjadinya gerakan volunter yang tepat dari otot rangka sedangkan area Broca mengontrol fungsi motorik yang bertanggung jawab untuk memproduksi bahasa. Lobus parietal dipisahkan dari lobus oksipital oleh sulkus parieto-oksipital dan berada di belakang sulkus sentralis. Area ini bertanggung jawab untuk memproses informasi sensorik dan berisi korteks somatosensori. Neuron di lobus parietal menerima informasi dari sensorik dan proprioceptor di seluruh tubuh, memprosesnya, dan membentuk pemahaman tentang apa yang disentuh berdasarkan pengetahuan sebelumnya. Lobus oksipital, yang dikenal sebagai pusat pemrosesan visual, berisi korteks visual. Mirip dengan lobus parietal, lobus oksipital menerima informasi dari retina dan kemudian menggunakan pengalaman visual untuk menafsirkan dan mengenali rangsangan. Terakhir, lobus temporal memproses rangsangan pendengaran melalui korteks pendengaran.<sup>12</sup>

Nukleus basalis, juga dikenal sebagai ganglia basal, terletak jauh di dalam materi putih otak dan terdiri dari nukleus kaudatus, putamen, dan globus pallidus. Struktur ini membentuk pallidum dan striatum. Ganglia basal bertanggung jawab atas pergerakan dan koordinasi otot. Thalamus adalah pusat penyampaian otak.

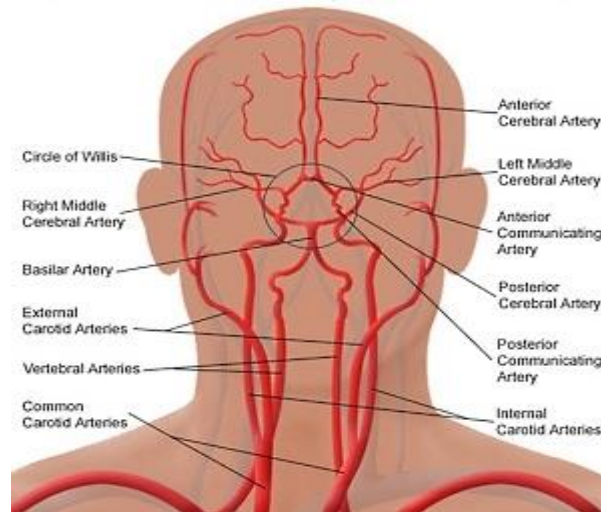
Thalamus menerima impuls aferen dari reseptor sensorik yang terletak di seluruh tubuh dan memproses informasi untuk didistribusikan ke area kortikal yang sesuai. Ia juga bertanggung jawab untuk mengatur kesadaran dan tidur. Hipotalamus adalah salah satu bagian terkecil otak, sangat penting untuk menjaga homeostasis. Hipotalamus menghubungkan sistem saraf pusat dengan sistem endokrin. Pons menghubungkan medula oblongata dan talamus. Pons terdiri dari saluran yang bertanggung jawab untuk menyampaikan impuls dari korteks motorik ke otak kecil, medula, dan talamus. Medula oblongata berada di bagian bawah batang otak, tempat pertemuan sumsum tulang belakang dengan foramen magnum tengkorak. Medula oblongata bertanggung jawab atas fungsi otonom, beberapa di antaranya penting untuk kelangsungan hidup. Medula oblongata memantau sistem pernapasan tubuh menggunakan kemoreseptor serta pusat kardiovaskular dan vasomotor.<sup>12</sup>

Otak kecil atau serebellum bertanggung jawab atas gerakan-gerakan sadar yang halus dan terkoordinasi. Serebellum dibagi menjadi tiga lobus: lobus anterior, posterior, dan flocculonodular. Serebellum berisi sirkuit otak kecil, menggunakan sel Purkinje dan tangkai otak kecil untuk berkomunikasi dengan bagian lain di otak. Peduncle cerebellar superior terdiri dari materi putih yang menghubungkan serebellum ke otak tengah dan memungkinkan koordinasi pada lengan dan kaki. Peduncle cerebellar inferior menghubungkan medula dan serebellum menggunakan proprioseptor untuk menjaga keseimbangan dan postur. Terakhir, batang serebellum bagian tengah digunakan sebagai metode komunikasi satu arah dari pons ke serebellum. Bagian ini sebagian besar terdiri dari serat aferen yang mengingatkan serebellum tentang tindakan motorik volunter.<sup>12</sup>



**Gambar 1.** Anatomi otak.<sup>12</sup>

Empat arteri utama mensuplai otak, yaitu satu arteri karotis interna dan satu arteri vertebralis di setiap sisi. Secara klasik arteri karotis interna di kedua sisi disebut sebagai sirkulasi anterior, sedangkan sistem arteri vertebral-basilar menyusun sirkulasi posterior. Pada dasar kranial sentral, sirkulasi anterior dan posterior terhubung membentuk cincin anastomosis yang disebut “sirkulus/poligon Willis”. Sisi sirkulus Willis terbuat dari arteri serebral anterior, arteri serebral posterior, cabang arteri komunikan anterior yang menjembatani arteri serebral anterior dan arteri komunikan posterior yang menghubungkan arteri karotis interna dan arteri serebral posterior di setiap hemibrain. Setiap arteri karotis interna terbagi menjadi 3 cabang terminal: arteri serebral anterior, arteri serebral tengah dan koroid anterior. Arteri serebral posterior adalah cabang terminal dari arteri vertebrobasilar. Ahli anatomi menggambarkan segmen arteri serebral anterior, arteri serebral tengah, dan arteri serebral posterior yang berbeda berdasarkan pola bifurkasi.<sup>13</sup>



**Gambar 2.** Sistem pembuluh darah otak.<sup>13</sup>

## 2.2. Stroke Iskemik

### 2.2.1. Definisi dan Klasifikasi

Stroke didefinisikan oleh Organisasi Kesehatan Dunia sebagai suatu sindrom klinis yang terdiri dari tanda-tanda klinis yang berkembang dengan cepat berupa gangguan fungsi otak fokal (atau global jika terjadi koma) yang berlangsung lebih dari 24 jam atau menyebabkan kematian tanpa penyebab yang jelas selain yang berasal dari pembuluh darah. Stroke secara garis besar diklasifikasikan menjadi tiga kategori; stroke iskemik, stroke hemoragik, dan perdarahan subarachnoid. Stroke iskemik terjadi karena penyumbatan pembuluh darah yang membatasi suplai darah ke otak, sedangkan stroke hemoragik terjadi karena pecahnya pembuluh darah yang menyebabkan perdarahan di rongga intrakranial. Berdasarkan lokasi perdarahan, stroke hemoragik dapat diklasifikasikan seperti perdarahan intraserebral atau perdarahan subarachnoid. Sekitar 60-80% dari seluruh stroke adalah stroke iskemik.<sup>1</sup>

Berdasarkan lama waktu terjadinya defisit neurologis, stroke iskemik dibagi menjadi early hyperacute yaitu 0-6 jam, late hyperacute 6-24 jam, acute 24 jam-7 hari, subacute 1-3 minggu, chronic lebih dari 3 minggu.

### **2.2.2. Epidemiologi**

Secara global, kejadian stroke iskemik meningkat, baik di negara maju maupun berkembang. Pada tahun 2019, studi Global Burden of Disease menempatkan stroke sebagai penyebab kematian kedua terbesar yang menyumbang 11,6% (10,8–12,2) dari total kematian, dan penyebab utama ketiga gabungan kematian dan disabilitas, mencakup 5,7% (5,1– 6,2) dari total DALYs (Disability-Adjusted Life Years). Dari tahun 1990 hingga 2019, jumlah absolut kejadian stroke meningkat sebesar 70,0% (67,0–73,0), prevalensi stroke meningkat sebesar 85,0% (83,0–88,0), kematian terkait stroke meningkat sebesar 43,0% (31,0–55,0), dan DALYs akibat stroke meningkat sebesar 32,0% (22,0–42,0). Di kawasan Asia Tenggara, kejadian stroke iskemik per 100.000 orang di tiga belas negara meningkat setiap tahunnya. Secara umum, kejadian stroke iskemik telah menunjukkan tren peningkatan eksponensial di sebagian besar negara sejak tahun 1990. Indonesia awalnya menduduki peringkat ketiga dalam hal tingkat kejadian tertinggi dan kemudian mengalami pertumbuhan yang signifikan, terutama dari tahun 2017 hingga 2019, dengan jumlah kasus baru stroke iskemik meningkat dari 121 menjadi 128 per 100.000 orang.<sup>14</sup>

### **2.2.3. Patofisiologi**

Stroke didefinisikan sebagai defisit neurologis mendadak yang disebabkan oleh gangguan perfusi melalui pembuluh darah ke otak. Aliran darah ke otak diatur oleh dua karotis interna di anterior dan dua arteri vertebralis di posterior (sirkulus Willis). Stroke iskemik disebabkan oleh kurangnya suplai darah dan oksigen ke otak.

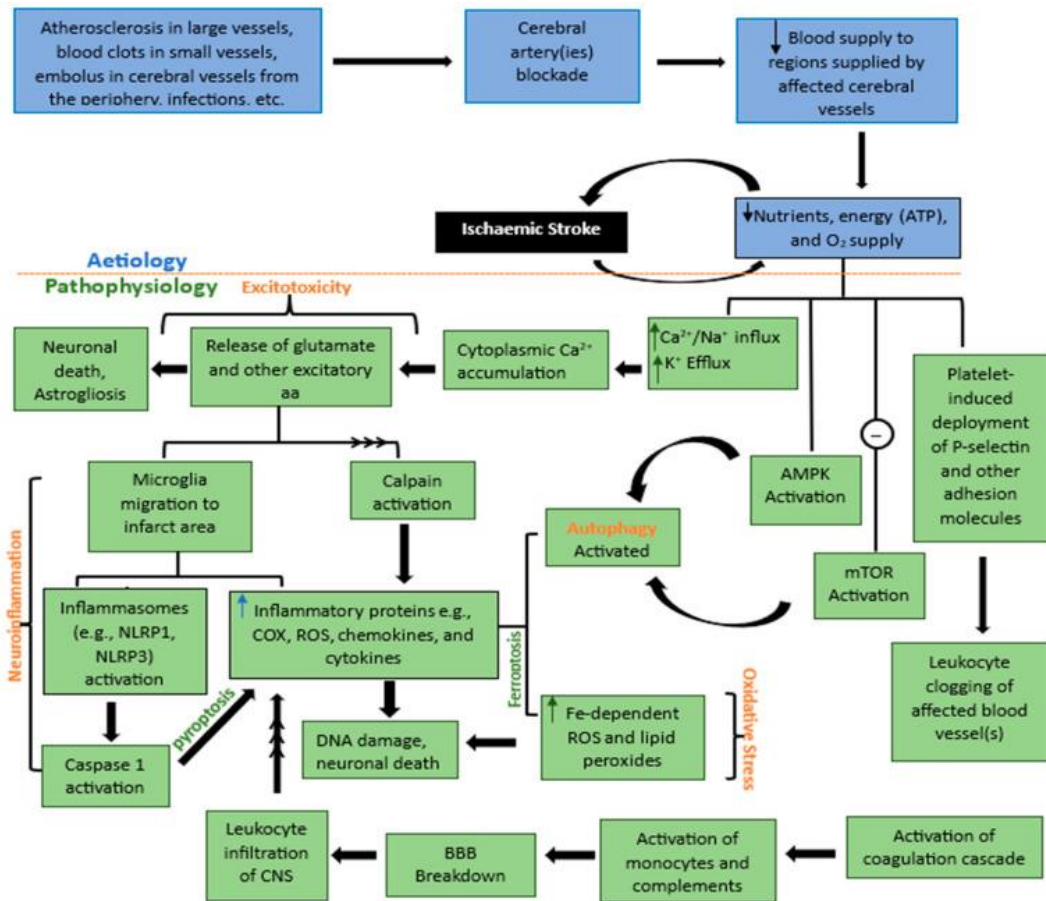
Oklusi iskemik menyumbang sekitar 85% korban jiwa pada pasien stroke, dan sisanya disebabkan oleh perdarahan intraserebral. Oklusi iskemik menghasilkan kondisi trombotik dan emboli di otak. Pada trombosis, aliran darah dipengaruhi oleh penyempitan pembuluh darah akibat aterosklerosis. Penumpukan plak pada akhirnya akan menyempitkan ruang pembuluh darah dan membentuk gumpalan sehingga menyebabkan stroke trombotik. Pada stroke emboli, penurunan aliran darah ke daerah otak menyebabkan emboli sehingga aliran darah ke otak berkurang, menyebabkan stres berat dan kematian sel sebelum waktunya (nekrosis). Nekrosis diikuti oleh gangguan membran plasma, pembengkakan organel dan bocornya isi seluler ke ruang ekstraseluler, dan



hilangnya fungsi saraf. Peristiwa penting lainnya yang berkontribusi terhadap patologi stroke adalah inflamasi, kegagalan energi, hilangnya homeostasis, asidosis, peningkatan kadar kalsium intraseluler, eksitotoksisitas, toksisitas yang dimediasi radikal bebas, sitotoksisitas yang dimediasi sitokin, aktivasi komplemen, gangguan sawar darah-otak, aktivasi sel glial, stres oksidatif dan infiltrasi leukosit.<sup>15</sup>

Otak menyumbang 20% dari total konsumsi oksigen. Oleh karena itu, ia memiliki toleransi yang buruk terhadap hipoksia. Ketika aliran darah terganggu, area iskemik otak tidak dapat mempertahankan homeostasis redoks dan keseimbangan ion karena kekurangan oksigen dan glukosa, yang mempengaruhi elektrokimia sel, metabolisme, dan pelepasan produk toksik. Depolarisasi anoksik dan berbagai proses dipicu oleh efflux K<sup>+</sup> dalam jumlah besar dan influx Na<sup>+</sup>, air, dan Ca<sup>2+</sup>. Hal ini mengakibatkan stres oksidatif dan nitrosatif, eksitotoksisitas, inflamasi, dan apoptosis, yang pada akhirnya melukai neuron, glia, dan sel endotel. Selama proses ini, banyak radikal bebas terbentuk, termasuk *reactive oxygen species* (ROS) and *reactive nitrogen species* (RNS) yang berpartisipasi dalam kerusakan sistem antioksidan dan menyebabkan kerusakan otak yang disebabkan oleh stroke iskemik serta cedera reperfusi iskemik serebral.<sup>16</sup>

Jika terjadi gangguan serebrovaskular, suplai darah terhenti sehingga menyebabkan penurunan pasokan energi (ATP), nutrisi, dan oksigen ke wilayah otak yang terkena. Akibatnya, terjadi serangkaian peristiwa yakni ketidakseimbangan ion kalsium, natrium, dan kalium, penyebaran molekul adhesi, aktivasi AMPK, dan penghambatan aktivasi mTOR. Peristiwa yang beragam ini mengakibatkan akumulasi kalsium dan selanjutnya eksitotoksisitas, inflamasi saraf, stres oksidatif, apoptosis, dan autophagy, yang masing-masing terjadi secara terpisah dan saling mendukung sehingga menyebabkan kematian sel.<sup>17</sup>



Gambar 3. Patogenesis Stroke Iskemik.<sup>17</sup>

#### 2.2.4. Gejala Klinis

Gejala klinis yang dapat ditemukan pada pasien stroke iskemik sangat bervariasi, tergantung dari area otak yang mengalami kerusakan. Namun secara umum iskemik dapat menyebabkan gejala paresis, ataksia, paralisis, muntah, dan gangguan pergerakan bola mata.<sup>18</sup>

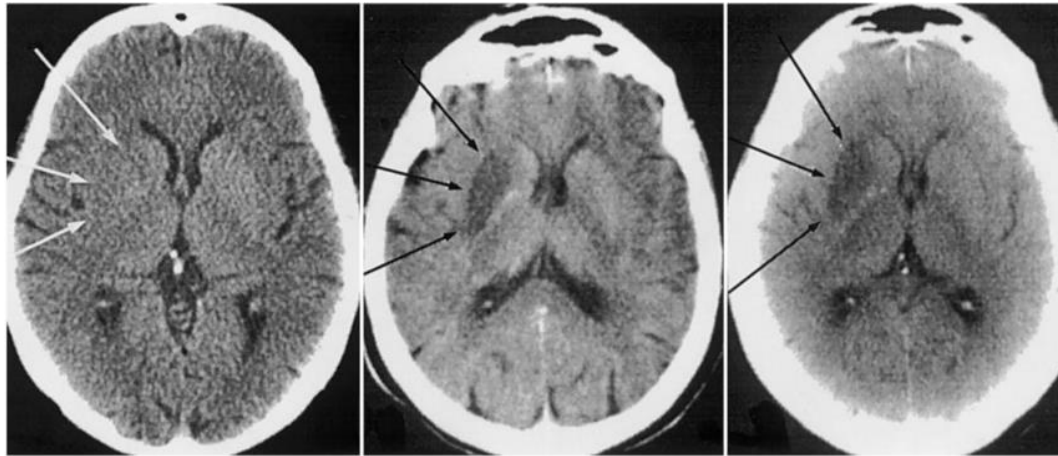
Arteri cerebri yang sering mengalami oklusi dan menyebabkan terjadinya stroke iskemik adalah arteri cerebri media (MCA), arteri cerebri anterior (ACA), arteri cerebri posterior (PCA), dan arteri vertebra basillaris. Iskemik juga dapat terjadi pada area cerebellum dan apabila terjadi oklusi pada arteri 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 kearah 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 arteri anterior. Gejala umum infark pada ACA adalah gangguan sensorik dan motorik 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 vertebrabasililar akan mengganggu suplai pada cerebellum dan batang otak, gejala klinisnya adalah ataksia, vertigo, nyeri kepala, muntah, disfungsi orofaring, defisit visual, dan gangguan nervus oculomotor.<sup>19</sup>

#### **2.2.5. Pemeriksaan Radiologi**

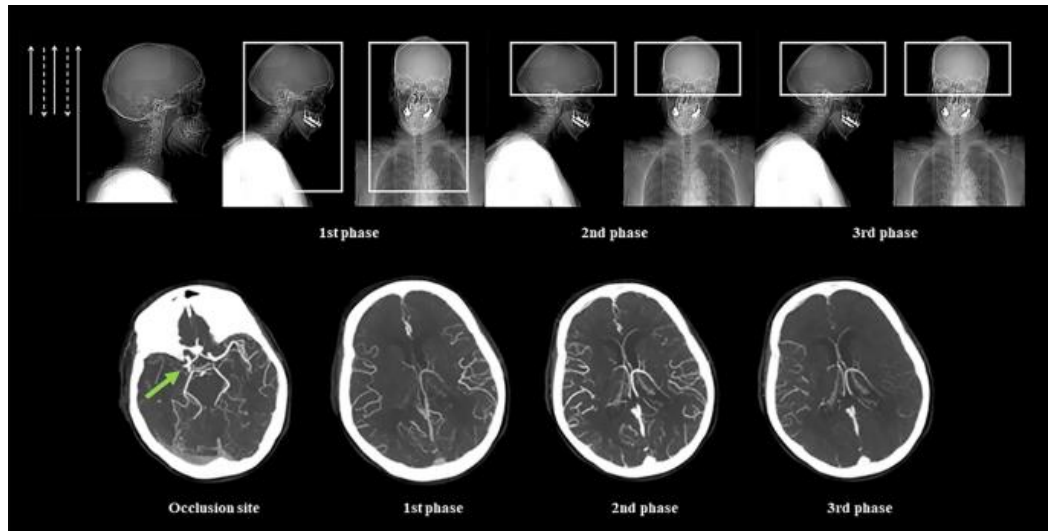
Diagnosis dini dan pengobatan stroke penting untuk hasil klinis yang lebih baik. Diagnosis subtype stroke yang cepat dan akurat sangat penting. Pendekatan standar emas saat ini untuk menilai stroke memerlukan pemeriksaan radiologi atau pencitraan otak dan neurovascular.<sup>20</sup>

*Non-contrast computed tomography* (NCCT) kepala merupakan pemeriksaan yang cepat, tersedia secara luas, dan hemat biaya. Pemeriksaan ini digunakan sebagai pencitraan utama pada pasien dengan dugaan stroke iskemik akut untuk menyingkirkan perdarahan akut. Gambaran NCCT banyak digunakan untuk menilai lokasi dan luasnya stroke iskemik akut menggunakan Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS). Interpretasi gambar NCCT oleh seorang ahli dapat mendiagnosis stroke mayor namun sangat tidak sensitif dalam mendiagnosis stroke minor. NCCT juga memiliki sensitivitas yang rendah (<20%) dalam 3 jam pertama dan sensitivitas 57-71% 24 jam setelah onset stroke untuk mendeteksi stroke iskemik akut.<sup>20</sup>

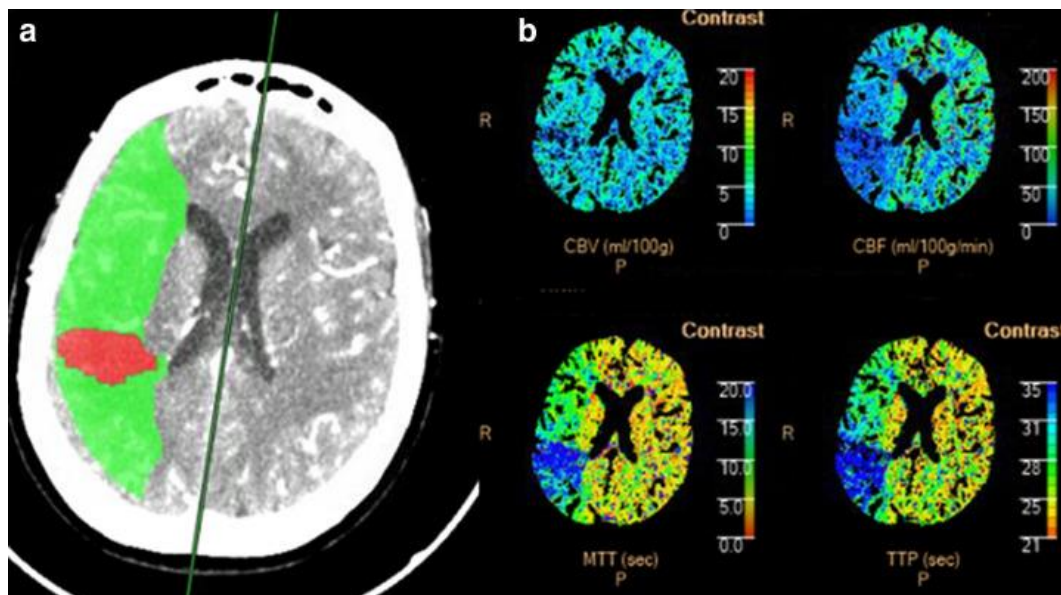


**Gambar 4.** CT non-kontras pada pasien stroke iskemik akut yang menunjukkan tanda-tanda infark dengan hipoatenuasi nukleus lentiformis kanan (panah).<sup>21</sup>

CT angiografi (CTA) dan CT perfusi (CTP) secara rutin digunakan untuk diagnosis dan memilih pasien untuk terapi endovaskular (EVT). Protokol CT multimodal termasuk CT, CTA dan CT perfusi kini tersedia di banyak rumah sakit, dan digunakan untuk mengidentifikasi pembuluh darah yang tersumbat dan menilai aliran kolateral pada stroke iskemik akut. Kelemahan utama dari metode ini adalah waktu yang dibutuhkan untuk melakukan pencitraan sekuensial, namun kemajuan perangkat lunak otomatis memfasilitasi pengurangan waktu tersebut. Meskipun waktu saat pencitraan meningkat dengan CTP/CTA, sebuah penelitian menunjukkan bahwa waktu perawatan pasien secara keseluruhan tidak meningkat dengan CTA dan CTP dibandingkan dengan NCCT saja, mungkin karena penilaian yang cepat dan data anatomi yang lebih baik sebelum EVT. NCCT relatif tidak sensitif dalam mendeteksi perubahan iskemik dini di wilayah vertebrobasilar, sehingga CTA tambahan sangat penting untuk mendiagnosis iskemik vertebrobasilar. CTA yang segera diikuti dengan NCCT direkomendasikan untuk semua gejala sindrom stroke akut. CTP menilai aliran darah pada tingkat jaringan kapiler menggunakan data dari CT scan otak berulang. Parameter perfusi yang digunakan dalam mengidentifikasi inti dan penumbra meliputi comprise cerebral blood flow (CBF), cerebral blood volume (CBV), mean transit time (MTT), time to peak (TTP), dan time to maximum (Tmax).<sup>20</sup>

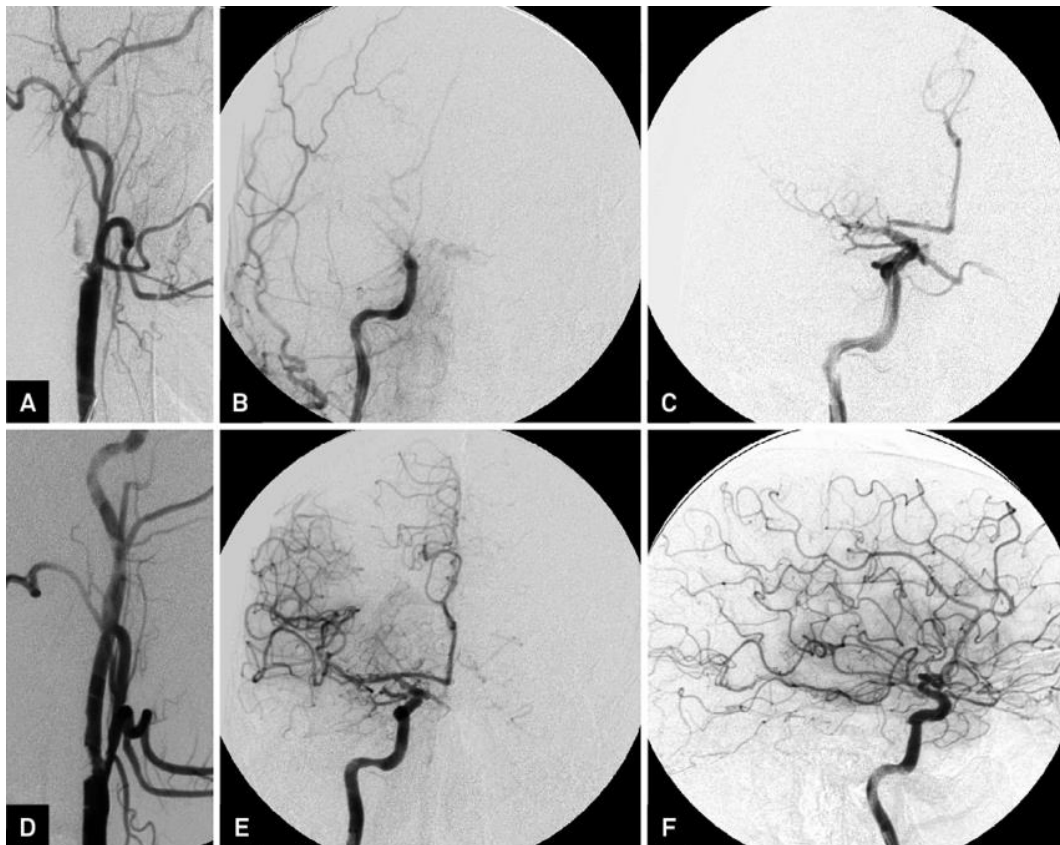


**Gambar 5.** CT angiografi multifase meliputi dari bifurkasi karotis ke verteks (fase pertama) dan dari dasar tengkorak ke verteks (fase kedua dan ketiga) dengan rekonstruksi proyeksi intensitas maksimum untuk visualisasi pembuluh darah servikal dan intrakranial (fase pertama) dan pembuluh darah intrakranial saja (fase kedua dan ketiga). Panah hijau menunjukkan lokasi oklusi.<sup>22</sup>



**Gambar 6.** Area penumbra besar, infark core kecil. Peta prognostik (a) dan peta parametrik (b). Area luas dengan peningkatan TTP dan MTT pada wilayah MCA kanan menunjukkan area iskemik yang luas dengan area core penurunan CBV/CBF yang relatif kecil menunjukkan core infark kecil. Berdasarkan temuan pencitraan ini, pasien merupakan kandidat yang baik untuk menjalani trombektomi atau trombolisis jika tidak ada kontraindikasi sistemik.<sup>23</sup>

Digital subtraction angiography (DSA) merupakan teknologi lama yang memerlukan tindakan invasif dan belum banyak digunakan saat ini. Dalam DSA, gambar pra-kontras yang diambil dengan fluoroskop dikurangi dari gambar kontras untuk visualisasi pembuluh darah yang lebih baik. DSA juga dapat digunakan untuk menentukan lokasi oklusi dan mengevaluasi sirkulasi kolateral dan paling sering selama EVT. DSA lebih invasif dibandingkan CTA dan keandalan antar penilai tipe oklusi yang ditentukan CTA telah dilaporkan lebih baik daripada tipe oklusi yang ditentukan DSA sehingga CTA lebih banyak digunakan.<sup>20</sup>



**Gambar 7.** Pemeriksaan Digital subtraction angiography. (A) DSA pada fase arteri right common carotid artery (RCCA), pandangan oblik, menunjukkan oklusi right internal carotid artery (RICA); (D) DSA RCCA segera setelah pemasangan stent karotis; (B) DSA fase arteri RICA, pandangan frontal, dilakukan setelah pemasangan stent menunjukkan oklusi RICA distal; (C) DSA fase arteri RICA, pandangan oblik kanan, menunjukkan rekanalisasi parsial setelah lewatnya Stentriever pertama; (E, F) DSA fase arteri RICA, pandangan frontal (E) dan pandangan lateral (F) menunjukkan rekanalisasi lengkap wilayah karotis kanan.<sup>24</sup>

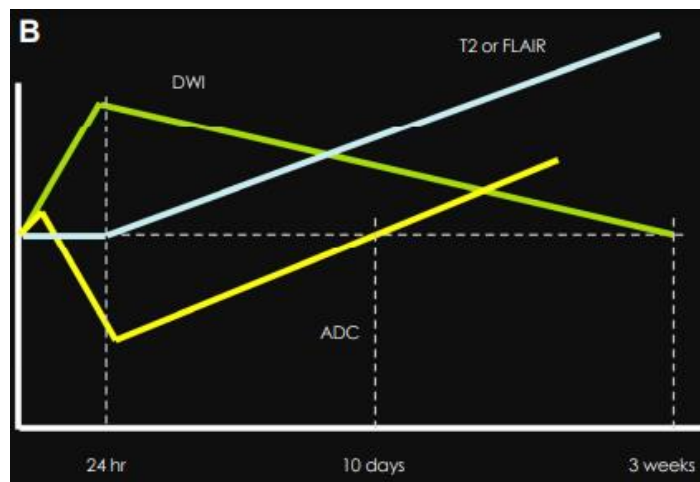
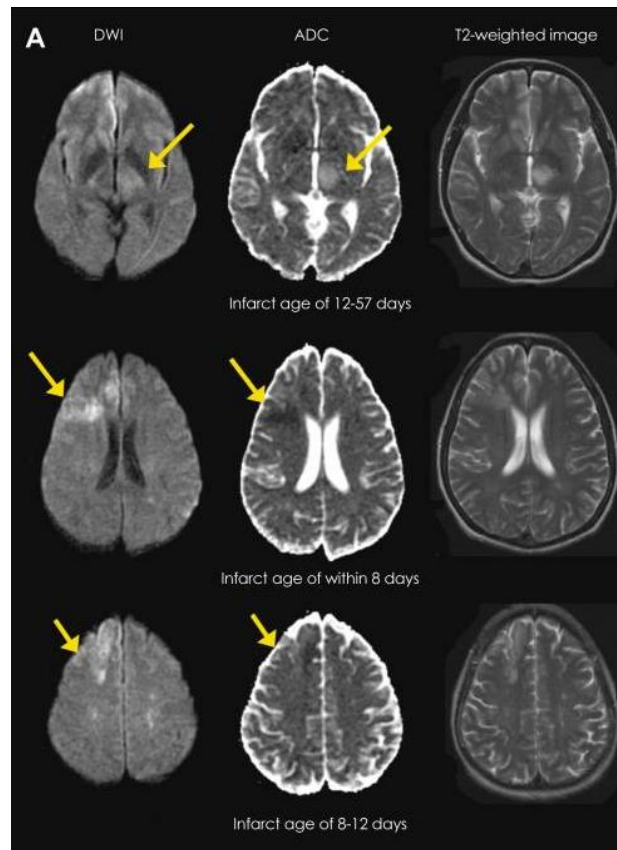
Magnetic resonance imaging (MRI) memiliki sensitivitas yang lebih besar dibandingkan teknik pencitraan lainnya untuk mendeteksi stroke iskemik akut. Namun, modalitas ini tidak tersedia secara luas seperti modalitas pencitraan lainnya dan sebagian besar digunakan sebagai pencitraan tindak lanjut. Skrining

yang cepat pada pasien untuk mengetahui kompatibilitas MRI mungkin sulit dilakukan pada pasien stroke iskemik akut dengan gejala neurologis yang berat. Penggunaan MRI pada pasien stroke iskemik akut mempunyai kekurangan karena waktu pencitraan yang lebih lama dan masalah ketersediaan, namun banyak institusi yang menggunakan MRI untuk pasien stroke iskemik akut dalam kondisi hiperakut. MRI, mCTA, dan CTP semuanya telah ditemukan sebagai teknik yang sangat baik untuk mendeteksi inti dan penumbra dalam uji klinis baru-baru ini.<sup>20</sup>

Diffusion-weighted imaging (DWI) adalah standar emas untuk diagnosis pencitraan stroke iskemik akut, mendeteksinya sedini 30 menit setelah timbulnya gejala. Peningkatan sinyal DWI pada jaringan otak iskemik biasanya diamati dalam beberapa menit setelah oklusi arteri dan terutama disebabkan oleh edema sitotoksik yang diakibatkan oleh kaskade yang dimulai dengan penurunan ATP dan kegagalan pompa transmembran natrium-kalium. Dalam DWI, difusi proton dalam jaringan diperlihatkan dan jaringan dengan pergerakan proton yang tertunda atau terbatas dengan koefisien difusi semu (ADC) yang rendah. Dengan menggunakan intravoxel incoherent motion imaging (IVIM), DWI dapat digunakan untuk mendapatkan fraksi perfusi, yang berhubungan dengan volume darah otak (CBV). Meskipun NCCT, CTA dan CTP dapat digunakan untuk memperkirakan atau menyimpulkan ukuran inti dan penumbra, DWI memberikan pengukuran yang lebih sensitif dan spesifik terhadap volume jaringan otak yang mengalami infark akut. Selain itu, DWI telah ditemukan untuk memprediksi hasil pada stroke sirkulasi posterior. Lebih jauh lagi, ketidakcocokan arterial spin-labeled (ASL)-DWI dapat mengidentifikasi jaringan yang dapat diselamatkan. Berdasarkan lama waktu terjadinya defisit neurologis, stroke iskemik dibagi menjadi early hyperacute yaitu 0-6 jam, late hyperacute 6-24 jam, acute 24 jam-7 hari, subacute 1-3 minggu, chronic lebih dari 3 minggu.<sup>20</sup>

Susceptibility-weighted imaging (SWI), fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) dan T2-weighted MRI, dapat digunakan untuk identifikasi akurat perdarahan dan gejala stroke lainnya. Gambar MRI yang diperoleh dengan FLAIR menunjukkan intensitas sinyal yang bervariasi hingga 6 jam sejak permulaan dan intensitas sinyal yang tinggi setelah 6 jam. Dalam SWI, perbedaan fase akibat kerentanan magnetik antara darah terdeoksigenasi dan teroksigenasi dieksploitasi untuk menggambarkan pembuluh darah otak. SWI atau T2-weighted MRI dapat

digunakan untuk mengevaluasi microbleeds otak, yang menurut beberapa pihak harus dipertimbangkan dalam pengambilan keputusan pengobatan.<sup>20</sup>



**Gambar 8.** Kasus infark kecil multipel dalam beberapa wilayah pembuluh darah, menandakan kardioemboli atau penyebab lainnya. A: Gambaran DWI, ADC, and T2-weighted menunjukkan infark serebral dari berbagai usia, yang menunjukkan kekambuhan dini yang sangat aktif seiring berjalannya waktu dan menandakan kejadian iskemik lebih lanjut. B: Intensitas sinyal dari parameter MRI yang bervariasi setelah timbulnya stroke iskemik. DWI: diffusion-weighted imaging, ADC: apparent diffusion coefficient.<sup>25</sup>



Angiografi resonansi magnetik (MRA) dapat digunakan sebagai alat alternatif selain CTA untuk menilai perfusi otak, meskipun tidak digunakan secara luas seperti CTA. Baik sCTA maupun MRA memungkinkan deteksi cepat oklusi pembuluh darah besar (LVO). MRA digunakan pada pasien dengan kontraindikasi terhadap kontras atau ketika CTA non-diagnostik diperoleh selama evaluasi pembuluh darah otak. MRA yang ditingkatkan kontras telah terbukti menunjukkan akurasi yang lebih besar dibandingkan MRA yang ditingkatkan tanpa kontras untuk mengidentifikasi oklusi arteri intrakranial.<sup>20</sup>

Pedoman Penatalaksanaan Stroke Iskemik Akut tahun 2018 dari American Heart Association/ American Stroke Association kini merekomendasikan agar CTP, diffusion-weighted imaging (DWI)- MRI, dan/atau MRI perfusion (MRP) dimasukkan sebagai bagian dari evaluasi pencitraan untuk pasien dalam waktu 6-24 jam setelah timbulnya gejala. Diagnosis penyakit seperti stroke memerlukan penggunaan MRI atau CTP.<sup>20</sup>

#### **2.2.6. Tatalaksana**

Tujuan terapi stroke iskemik akut adalah untuk mempertahankan perfusi di area oligemia dengan cara mengembalikan aliran darah utama dan meningkatkan aliran darah kolateral.<sup>19</sup> Penatalaksanaan stroke iskemik yang tersistematis terdiri dari kontrol tekanan darah (apabila TD > 185/105 mmHg), terapi hiperglikemia > 155 mg/dl, dan terapi temperature tubuh dengan obat antipiretik bila suhu meningkat diatas 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.<sup>21</sup>

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. Oksigen tambahan mungkin diperlukan jika saturasi pasien kurang dari 94%. defisit neurologis yang cepat dan hilangnya kesadaran disertai gangguan refleks yang mempertahankan jalan napas memerlukan kontrol jalan napas yang definitif. Kegagalan untuk mengenali

kehilangan saluran napas dapat mengakibatkan komplikasi seperti aspirasi, hipoksemia, dan hiperkapnia, yang dapat menyebabkan cedera saraf sekunder.<sup>31</sup>

Sebagai bagian dari autoregulasi serebral, tekanan darah biasanya meningkat selama fase akut stroke iskemik, sehingga memaksimalkan perfusi di area iskemik. Namun, hipertensi berat dapat menyebabkan transformasi hemoragik pada infark, ensefalopati hipertensi, serta komplikasi kardiopulmoner dan ginjal. 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.<sup>31</sup>

Suhu tubuh pasien yang meningkat > 38°C harus dicari penyebabnya dan diberikan terapi antipiretik. Studi observasional telah menunjukkan dampak merugikan dari demam pada setiap ukuran hasil setelah stroke. Tampaknya efek demam (suhu inti > 37,5°C) berkaitan dengan pasien cedera otak berat di ICU. Studi klinis telah menunjukkan efek potensial hipotermia terapeutik (34-35°C) untuk penatalaksanaan edema serebral dan hipertensi intrakranial.<sup>31</sup>

Gula darah pasien perlu dilakukan pengecekan dalam 24 jam pertama. Bukti menunjukkan bahwa hiperglikemia persisten di rumah sakit selama 24 jam pertama setelah stroke iskemik dikaitkan dengan hasil yang lebih buruk dibandingkan dengan normoglikemia karena berbagai mekanisme potensial, seperti disfungsi endotel, peningkatan stres oksidatif, dan gangguan fibrinolisis. 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.<sup>31</sup>

Terapi Trombolitik menggunakan alteplase intravena dapat diberikan dengan dosis 0.9 mg/kg dengan dosis maksimal 90 mg selama 60 menit dengan 10% dosis awal diberikan dalam bolus yang diinjeksikan secara perlahan dalam waktu 1 menit. Terapi trombolitik hanya diberikan untuk pasien yang berada dalam fase dibawah 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.<sup>32</sup>

Trombektomi mekanik dapat diberikan pada pasien dengan skor *prestroke* mRS 0 hingga 1, terdapat oklusi 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.<sup>32</sup>

*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. Terapi Nutrisi. Pasien stroke harus diberikan nutrisi enteral dalam rentang 7 hari setelah serangan stroke akut. Pada pasien dengan disfagia dapat diberikan nutrisi menggunakan *nasogastric 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 pasca stroke.<sup>32</sup>

Rehabilitasi medik dapat diberikan secepat mungkin. Mobilisasi dini dianggap sangat penting untuk memaksimalkan pemulihan fungsional dan kemandirian setelah stroke iskemik. Percobaan pada hewan menunjukkan bahwa neuroplastisitas dan reorganisasi kortikal, yang mendorong perbaikan fungsional, mencapai puncaknya pada 7-14 hari setelah stroke dan berlangsung sekitar 1 bulan. Rehabilitasi dini dianggap dapat meningkatkan fase dinamis pasca stroke dan membantu pasien mendapatkan mekanisme kompensasi atas kecacatan yang masih ada. Mobilisasi berlebihan dalam 24 jam pertama sebaiknya dihindari karena dapat menurunkan *outcome* 3 bulan pasien. Setiap pasien perlu diberikan

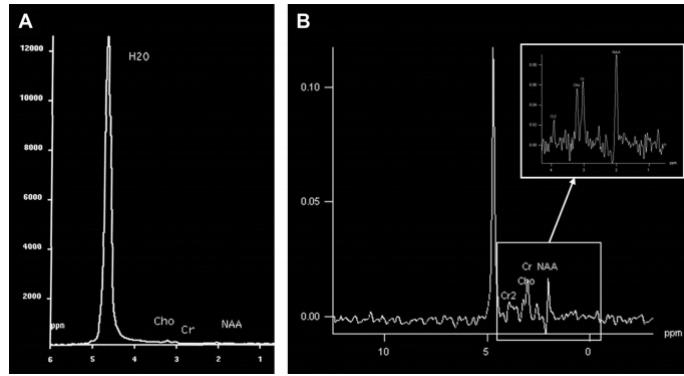
pemeriksaan formal untuk menilai kemampuan aktivitas harian yang terdiri dari kemampuan komunikasi dan mobilisasi fungsional selama dirawat dirumah sakit.<sup>31,32</sup>

### **2.3. Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS) pada Stroke Iskemik**

Sebagai hasil dari pengembangan spektroskopi resonansi magnetik proton (<sup>1</sup>H-MRS), sekarang dimungkinkan untuk memperoleh informasi lebih lanjut mengenai distribusi spasial metabolit yang terlihat secara spektroskopi pada otak manusia normal dan iskemik. <sup>1</sup>H-MRS mampu memantau perubahan metabolisme yang mencerminkan keadaan metabolisme zat dan energi pada sel saraf dengan menentukan kadar metabolit tertentu dalam jaringan otak. Prinsip pemeriksaan MRS adalah penyerapan impuls elektromagnetik dari frekuensi radio yang tepat; ini menghasilkan intensitas puncak yang berbeda yang dipengaruhi oleh komposisi molekul sampel. MRS dapat mendeteksi metabolit pada konsentrasi sekitar 10.000 kali lebih rendah dari intri proton molekul lemak dan air yang digunakan dalam MRI konvensional.<sup>26, 43</sup>

Dengan menggunakan data ini, spektroskopi resonansi magnetik proton (Proton MRS) akan menghitung intensitas sinyal proton dari berbagai metabolit. Kemudian, sinyal ini akan disandingkan dengan frekuensinya. Proton-proton ini adalah bagian penting dari molekul yang terdiri dari atom karbon yang memiliki kemampuan untuk menghasilkan peak atau resonansi tertentu. Oleh karena itu, gambaran intensitas sinyal yang dihasilkan oleh MRS akan proporsional dengan jumlah proton yang ada pada molekul.

Laktat merupakan produk akhir metabolisme anaerobik glukosa. Dalam keadaan normal, metabolisme sel otak (neuron) sebagian besar merupakan metabolisme aerobik, sehingga kadar asam laktat sangat rendah. Kadar laktat meningkat ketika pasokan oksigen tidak mencukupi, yang mengindikasikan iskemia pada pembuluh darah otak. Laktat merupakan penanda sensitif metabolisme anaerobik setelah iskemia serebral, tetapi kerusakan neuronal bersifat sekunder akibat iskemia serebral akan menyebabkan penurunan kadar NAA, hal ini terjadi setelah kadar laktat meningkat. NAA merupakan penanda kepadatan dan aktivitas neuronal. Selain itu, NAA merupakan penanda spesifik yang dapat mencerminkan cedera terkait infark.<sup>26</sup>

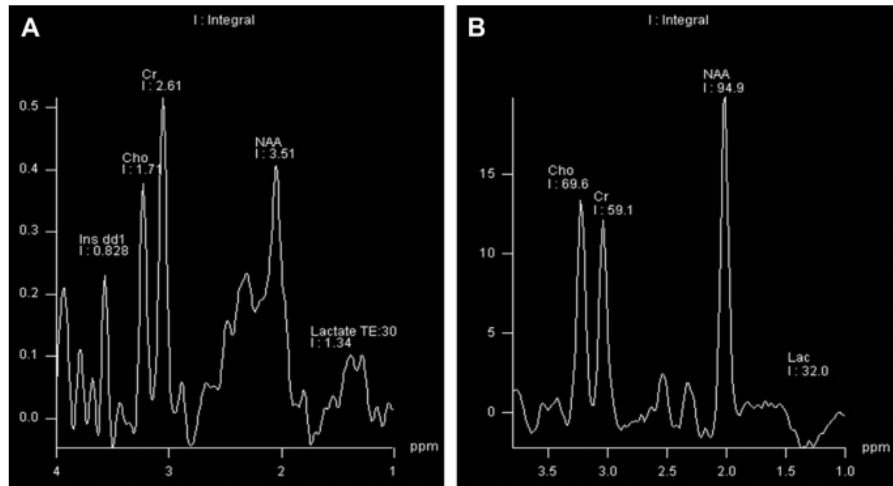


**Gambar 9.** Penekanan sinyal air dengan *chemical shift selective water suppression* (CHES). Spektrum sebelum CHES (A) dan setelah CHES (B). CHES mengurangi sinyal dari air hingga 1000 kali lipat, sehingga metabolit otak dapat digambarkan pada spektrum. Cho, kolin; Cr dan Cr2, kreatin; NAA, N-asetilaspartat.

### A. Protokol MRS

Akuisisi  $^1\text{H}$ -MRS biasanya dimulai dengan gambar anatomi, yang digunakan untuk memilih volume of interest (VOI), dimana spektrum akan diperoleh. Untuk perolehan spektrum, teknik yang berbeda dapat digunakan, termasuk pencitraan voxel tunggal dan multi-voxel menggunakan waktu gema panjang dan pendek (TE). Masing-masing teknik memiliki kelebihan dan kekurangan, dan memilih teknik yang tepat untuk tujuan tertentu merupakan hal yang penting dalam meningkatkan kualitas hasil.<sup>26,27</sup>

Seperti pencitraan MR konvensional, nilai T2 menentukan laju peluruhan magnetisasi transversal. Pada TE yang pendek (seperti pada spektrum TE = 30 mdetik di bawah kiri), semua puncak metabolik akan berada pada nilai maksimumnya karena puncak tersebut mempunyai sedikit waktu untuk mengalami peluruhan T2. Metabolit dengan nilai T2 yang pendek (seperti glutamine, glutamat dan asam amino) akan relatif lebih diuntungkan. Yang paling menonjol pada nilai TE pendek adalah puncak makromolekul lebar yang menghasilkan garis dasar bergelombang yang menonjol. Karena berbagai alasan ini, rangkaian TE singkat sangat penting untuk studi  $^1\text{H}$  MRS otak. Sebagai perbandingan, contoh TE panjang (TE = 144 - 288 mdetik) memiliki garis dasar yang jauh lebih bebas dari undulasi makromolekul. Tiga puncak utama (NAA, Cho, dan Cr) terlihat jelas, namun puncak-puncak kecil semakin menghilang. Laktat, jika ada, akan tampak sebagai doublet terbalik pada spektrum TE = 144 tetapi tegak pada TE = 288. Untuk sebagian besar penelitian otak, hanya spektrum TE = 144 yang diperoleh. Karena peluruhan T2 yang progresif, ketinggian absolut dari semua puncak berkurang dengan meningkatnya TE, dan tingkat kebisingan meningkat.<sup>26,27</sup>

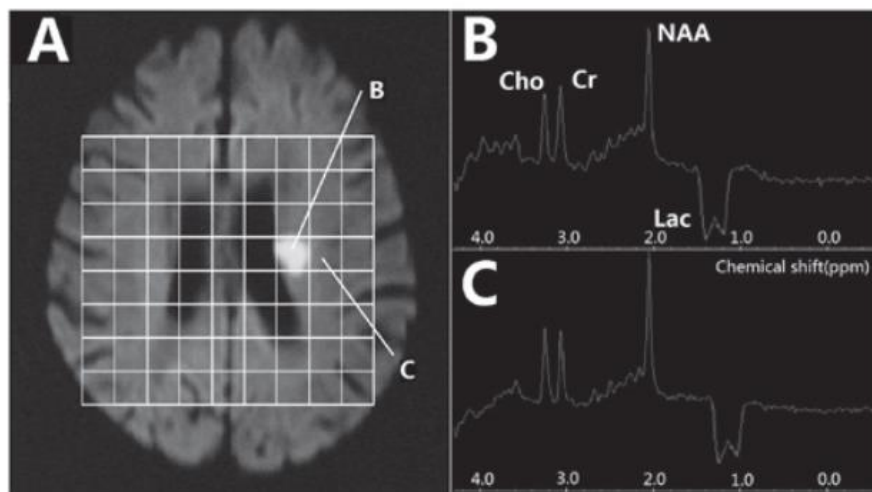


**Gambar 10.** Spektrum diperoleh dengan waktu gema (TE) 30 milidetik (A) dan TE 135 milidetik (B). Perhatikan puncak laktat terbalik (doublet) dengan perolehan TE panjang dan peningkatan jumlah resonansi tajam dengan TE pendek. Cho, kolin; Cr, kreatin; NAA, N-asetilaspartat.<sup>27</sup>

Waktu pengulangan (TR) mengontrol pembobotan T1. Ketika TR jauh lebih pendek dari T1 suatu metabolit, magnetisasi longitudinal tidak sepenuhnya pulih dan tinggi puncak berkurang. (Perhatikan bagaimana NAA, dengan T1 yang panjang, relatif pendek pada spektrum TR = 1500). Idealnya, spektrum yang lebih baik akan dihasilkan untuk semua metabolit menggunakan nilai TR yang sangat panjang. Namun, waktu pencitraan berhubungan langsung dengan TR, sehingga dalam banyak kasus hal ini tidak dianggap sebanding dengan manfaatnya. Dalam praktik klinis umum untuk spektroskopi SVS dan CSI, nilai TR dalam kisaran 1500 – 2000 msec biasanya dipilih sebagai kompromi.<sup>26,27</sup>

Teknik spektroskopi voxel tunggal (SVS) adalah yang paling sederhana untuk diperoleh dan diinterpretasikan, dan karenanya paling banyak digunakan. Mereka memberikan signal-to-noise yang tinggi dalam waktu pemindaian yang relatif singkat. Karena wilayah yang dicitrakan kompak, shimming yang sangat baik dapat diperoleh dengan hasil spektrum berkualitas tinggi yang sesuai untuk analisis kuantitatif. Teknik Pencitraan Pergeseran Kimia Multi-voxel (CSI) menawarkan dua keuntungan potensial dibandingkan SVS: 1) total cakupan area yang lebih besar (karena ukuran seluruh pelat multivoxel lebih besar), dan 2) resolusi spasial yang lebih tinggi (karena masing-masing voxel lebih kecil). Area cakupan yang luas penting untuk lesi yang besar dan heterogen seperti tumor otak yang ditunjukkan di atas, dimana teknik SVS hanya menyediakan data dari

sebagian kecil massa. Ukuran voxel individu yang lebih kecil dalam studi CSI multi-voxel mungkin penting ketika mengevaluasi organ kecil, di mana SVS tidak praktis. Voxel yang lebih kecil juga bermanfaat ketika mempelajari struktur anatomi yang kecil atau bentuknya tidak beraturan bahkan pada organ yang lebih besar seperti otak. Di sini efek volume parsial dikurangi dengan mengeluarkan struktur yang tidak diinginkan (seperti inti lain, CSF, atau lemak kulit kepala) dari wilayah spektral. Kerugian dari CSI multi-voxel meliputi: 1) Waktu pengaturan dan pencitraan lebih lama; 2) kesulitan mendapatkan shim yang homogen di seluruh wilayah; 3) kualitas signal-to-noise dan spektral yang lebih rendah untuk masing-masing voxel; 4) kontaminasi spektral dari voxel yang berdekatan.<sup>26,27</sup>



**Gambar 11.** MRI *spectroscopy* multivoxel pada pasien stroke iskemik akut. **A.** MRS MAP **B.** MRS pada lesi infark. **C.** MRS pada tepi infark.<sup>26</sup>

**Tabel 1.** Perbedaan Single-Voxel dengan Multi-Voxel MRS <sup>27</sup>

Aspek Penilaian	Single-voxel	Multi-voxel
Pengaturan operator	Cepat dan mudah	Lebih lama dan sulit
Waktu pengambilan	Cepat	Lama
Ukuran lesi	Lesi berukuran sedang di organ yang besar dan lesi yang homogen	Lesi berukuran kecil di organ yang kecil dan lesi yang inhomogen di organ yang besar
Resolusi spectral	Tinggi	Rendah
Resolusi spasial	Tidak ada	Tinggi
Peletakan voxel	Pada lesi	Pada lesi dan regio sekitar lesi

## **Metabolit MR Spectroscopy**

Setiap metabolit memiliki kondisi kimia dan magnetik yang berbeda-beda, sehingga memunculkan *peak* yang berbeda-beda pula pada sumbu X. Posisi *peak* setiap metabolit ini dideskripsikan dengan menggunakan skala *parts-per-million* (*ppm*). Unit *ppm* ini bersifat non-dimensional 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).<sup>26</sup>

### **NAA (2.02 ppm)**

*N*-acetyl aspartate (NAA) merupakan salah satu komponen asam amino yang paling banyak ditemukan di neuron, axon, dan dendrit sistem saraf pusat. Konsentrasi NAA dapat diukur dengan pemeriksaan *spectroscopy* yang menggunakan time echo (TE) yang panjang dan sinyalnya berada pada level 2.01 - 2.02 parts per million (ppm). Konsentrasi NAA berbeda-beda pada berbagai area otak, oleh karena itu, 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.<sup>27</sup>

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

Cr 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. Seperti yang telah dijelaskan diatas, Cr adalah metabolit yang paling stabil dan dapat digunakan sebagai standar internal, namun terdapat berbagai kondisi patologis seperti stroke, tumor, dan cedera kepala yang dapat menyebabkan penurunan kadar Cr.<sup>26</sup>



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

Choline terdiri dari berbagai komponen – Choline, acetylcholine, phosphocoline, cytidine diphosphate choline, dan glylcerophosphocholine – akan tampak pada 3.2 ppm. Perubahan pada kadar choline berhubungan dengan perubahan kimia pada membrane dimana choline dihasilkan pada proses penghancuran myelin. Proliferasi sel yang berlebihan pada tumor otak, disertai dengan peningkatan densitas seluler dan proliferasi membran fosfolipid yang berlebihan, akan menyebabkan peningkatan kadar choline pada pemeriksaan MRS.<sup>26</sup>

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

Pada otak yang normal, laktat bukan merupakan komponen yang dapat dideteksi dengan menggunakan MRS. 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 dari kemampuan perfusi jaringan, permeabilitas sawar darah otak, dan kecepatan difusi metabolit melalui jaringan yang rusak.<sup>27</sup>

## **2.4. Modified Rankin Scale**

Prognosis setelah kejadian stroke iskemik selalu menjadi perhatian pasien, keluarga, dan neurologi. Informasi ini sangat penting dalam menetapkan rencana pengelolaan dan tatalaksana stroke iskemik selanjutnya. Selain itu, informasi tersebut membantu para peneliti di bidang stroke untuk memilih pasien yang sesuai dalam uji klinis dan menentukan titik akhir klinis. Ukuran luaran yang valid membantu mengurangi waktu dan biaya uji coba stroke. Model prediktif bergantung pada gambaran klinis dan alat investigasi seperti pencitraan otak.

Modified Rankin Scale (mRS) telah menjadi standar emas untuk mengukur luaran stroke dalam uji klinis selama bertahun-tahun. Sebagai konsekuensinya, hal ini juga menjadi standar dalam studi observasional dan direkomendasikan untuk penggunaan sehari-hari dalam praktik klinis di unit stroke dan bangsal rehabilitasi di seluruh dunia. Skala ordinal yang menilai disabilitas pasien dari 0 (tidak ada gejala) hingga 6 (meninggal) mampu menangkap seluruh spektrum keadaan fungsional dan memberikan kesederhanaan intuitif. Terlepas dari

keuntungan besar tersebut, masalah variabilitas antar pengamat yang signifikan dapat menyebabkan kesalahan klasifikasi titik akhir dan dapat mempengaruhi hasil studi klinis.<sup>33</sup>

Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) pada tahun 2001 menetapkan definisi baru tentang disabilitas, yang menggabungkan faktor medis dan sosial, yang mencirikan aspek negatif interaksi antara individu dengan kondisi kesehatan tertentu dan konteks lingkungan dan sosial individu tersebut. Disabilitas didefinisikan sebagai istilah umum yang mencerminkan kesulitan yang dihadapi dalam salah satu atau ketiga dimensi fungsi.<sup>34</sup>

Gangguan: masalah pada fungsi atau struktur tubuh

Keterbatasan aktivitas: kesulitan yang dihadapi seseorang dalam melaksanakan suatu tugas atau tindakan

Pembatasan partisipasi: masalah yang dialami oleh keterlibatan individu dalam situasi kehidupan.<sup>35</sup>

mRS selaras dengan definisi ini, karena masing-masing dari 3 dimensi fungsi ini memiliki peran utama dalam menentukan 2 dari 6 skala transisi. Adanya gangguan menentukan transisi dari skor mRS 0 ke skor mRS 1 (gejala) dan skor mRS 5 ke skor mRS 6 (kematian). Adanya keterbatasan aktivitas menentukan transisi dari skor mRS 3 ke skor mRS 4 (masalah ambulasi dan perawatan diri) dan skor mRS 4 ke skor mRS 5 (pelayanan keperawatan yang terus-menerus). Pembatasan partisipasi menentukan peralihan dari mRS skor 1 ke mRS skor 2 (mampu bekerja) dan mRS skor 2 ke mRS skor 3 (mampu hidup mandiri).<sup>34</sup>

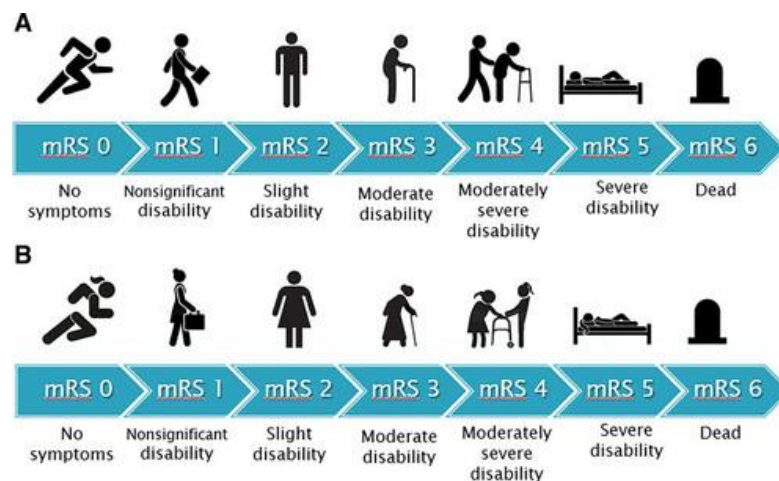
**Tabel 2.** Modified Rankin Scale (mRS)<sup>36</sup>

Grade	Gejala
0	Normal
1	Tidak ada disabilitas yang berarti meskipun ada gejala: mampu menjalankan semua tugas dan aktivitas seperti biasa
2	Disabilitas ringan: tidak mampu melakukan seluruh aktivitas sebelumnya, namun mampu mengurus urusan sendiri tanpa bantuan
3	Disabilitas sedang: membutuhkan bantuan, namun mampu berjalan tanpa bantuan
4	Disabilitas sedang: tidak dapat berjalan tanpa bantuan, tidak dapat memenuhi kebutuhan tanpa bantuan
5	Disabilitas berat: terbaring di tempat tidur, mengompol, dan membutuhkan perawatan dan perhatian terus-menerus
6	Meninggal

Pasien dinilai pada skala 0–6.\*

MRS awal adalah 0–5 dan grade 6 ditambahkan kemudian. Untuk prediksi luaran dalam uji klinis, mRS biasanya dikotomi dimana hasil fungsional yang baik diberi skor 0 – 2 dan hasil fungsional buruk 3–6.

Tidak ada skala hasil stroke yang sempurna. Terlepas dari itu, Skala Rankin yang dimodifikasi (mRS) tujuh tingkat memiliki beberapa kekuatan utama: mencakup seluruh rentang hasil fungsional mulai dari tidak ada gejala hingga kematian, kategori-kategorinya bersifat intuitif dan mudah dipahami oleh dokter dan pasien, validitasnya secara bersamaan dapat dibuktikan. melalui korelasi yang kuat dengan ukuran patologi stroke (misalnya, volume infark) dan kesesuaian dengan skala stroke lainnya, dan penggunaannya telah membatasi terapi stroke akut yang efektif dan tidak efektif dalam uji coba dengan ukuran sampel yang tepat. Dengan jumlah gradine yang terbatas, mRS mungkin kurang responsif terhadap perubahan dibandingkan beberapa skala stroke lainnya; namun, perubahan satu titik pada mRS relevan secara klinis.<sup>37</sup>



**Gambar 12.** Contoh penggunaan ikon orang untuk mengilustrasikan 7 status kesehatan mRS. Panel (A) menyediakan sekumpulan ikon orang laki-laki. Panel (B) menyediakan satu set ikon orang perempuan. Angka berjalan mewakili tingkat fungsional tertinggi dan bebas gejala (skor mRS 0); sosok berjalan sambil membawa tas kerja melambangkan mempunyai gejala namun mampu bekerja (skor mRS 1); sosok yang berdiri diam melambangkan mampu hidup mandiri (skor mRS 2); sosok membungkuk dengan tongkat melambangkan gangguan yang lebih parah yang menyebabkan ketergantungan tetapi tidak kehilangan kemampuan berjalan tanpa bantuan orang lain (skor mRS 3); sosok yang menggunakan alat bantu jalan yang ditolong oleh pengasuhnya menunjukkan hilangnya ambulasi tanpa bantuan orang lain dan/atau hilangnya kemampuan untuk melakukan perawatan tubuh sendiri (skor mRS 4); sosok yang terbaring di tempat tidur menunjukkan perlunya perawatan berkelanjutan (skor mRS 5); dan batu nisan menunjukkan akibat yang fatal (skor mRS 6).<sup>34</sup>

## 2.5. Laktat

Kadar laktat dalam praktik klinis sering digunakan sebagai pengganti tingkat keparahan penyakit dan untuk mengukur respons terhadap intervensi terapeutik. Penggunaan laktat sebagai alat prognosis klinis pertama kali disarankan pada tahun 1964 oleh Broder dan Weil ketika mereka mengamati bahwa kelebihan laktat  $> 4$  mmol/L dikaitkan dengan luaran akhir yang buruk pada pasien dengan syok yang tidak terdiferensiasi. Sejak saat itu, banyak penelitian telah dilakukan. diterbitkan tentang pemanfaatan laktat dalam berbagai populasi pasien. Selain itu, penyebab peningkatan laktat selain hipoperfusi jaringan telah diketahui dan harus dipertimbangkan dalam konteks klinis yang sesuai.<sup>38</sup>

Laktat diproduksi oleh sebagian besar jaringan dalam tubuh manusia, dengan tingkat produksi tertinggi ditemukan di otot. Dalam kondisi normal, laktat dengan cepat dibersihkan oleh hati dengan sejumlah kecil pembersihan tambahan oleh ginjal. Dalam kondisi aerobik, piruvat diproduksi melalui glikolisis dan kemudian memasuki siklus Krebs, sebagian besar melewati produksi laktat. Dalam kondisi anaerobik, laktat merupakan produk akhir glikolisis dan dimasukkan ke dalam siklus Cori sebagai substrat glukoneogenesis. Laktat ada dalam dua isomer: L-laktat dan D-laktat. Pengukuran laktat saat ini hanya mencakup L-laktat (isomer utama yang diproduksi manusia) yang akan menjadi fokus penelitian. D-laktat diproduksi oleh bakteri di usus besar manusia ketika mereka terpapar karbohidrat yang tidak diserap dalam jumlah besar. Dalam keadaan perubahan flora usus dan beban karbohidrat yang tinggi (seperti pada sindrom usus pendek) akan terjadi kelebihan produksi D-laktat, yang dapat masuk ke aliran darah dan berpotensi menyebabkan gejala neurologis.<sup>38</sup>

Peningkatan laktat tidak didefinisikan secara jelas dan universal namun sebagian besar penelitian menggunakan batas antara 2,0 dan 2,5 mmol/L sedangkan laktat “tinggi” telah didefinisikan sebagai kadar laktat  $> 4$  mmol/L dalam sejumlah penelitian. Lebih lanjut, “nilai normal” dapat bervariasi tergantung pada pengujian yang digunakan. Istilah laktat dan asam laktat sering digunakan secara bergantian tetapi laktat (komponen yang diukur dalam darah) adalah basa lemah sedangkan asam laktat adalah asam yang sesuai. “Asidosis laktat” sering digunakan secara klinis untuk menggambarkan peningkatan laktat tetapi harus digunakan untuk kasus-kasus di mana terdapat asidosis yang sesuai ( $\text{pH} < 7,35$ ).

Patofisiologi yang tepat dari peningkatan laktat dalam berbagai kondisi kemungkinan besar bersifat multifaktorial, spesifik pada pasien, dan spesifik pada penyakit. Secara umum, peningkatan laktat mungkin disebabkan oleh peningkatan produksi, penurunan klirens, atau kombinasi keduanya. Etiologi peningkatan laktat mungkin paling baik dipelajari pada keadaan syok. Faktor-faktor yang berkontribusi antara lain: hipoperfusi karena disfungsi makro dan/atau mikrosirkulasi, disfungsi mitokondria (termasuk potensi kurangnya faktor pendukung enzimatik) dan adanya keadaan hipermetabolik, dan lain-lain. Disfungsi hati dapat berkontribusi terhadap kedua hal tersebut. Peningkatan produksi dan penurunan pembersihan, yang menjadi lebih penting dalam keadaan hipoperfusi.<sup>38</sup>

Laktat otak sebagai metabolit terkenal terutama berakar pada glikolisis astroitik dari glukosa darah, glikogen, dan laktat darah. Dimensi yang paling menarik dari peran laktat pada otak adalah karakter fisiologis peran laktat dalam memediasi fungsi otak. Fungsi kanonik ini melibatkan pembelajaran dan memori, aliran darah otak, neurogenesis dan mikroangiogenesis otak, metabolisme energi, aktivitas saraf, dan perlindungan saraf. Oleh karena itu, laktat berkompeten menjadi terapi potensial untuk memperbaiki proses patologis beberapa penyakit otak yang berhubungan dengan gangguan fungsi otak.<sup>39</sup>

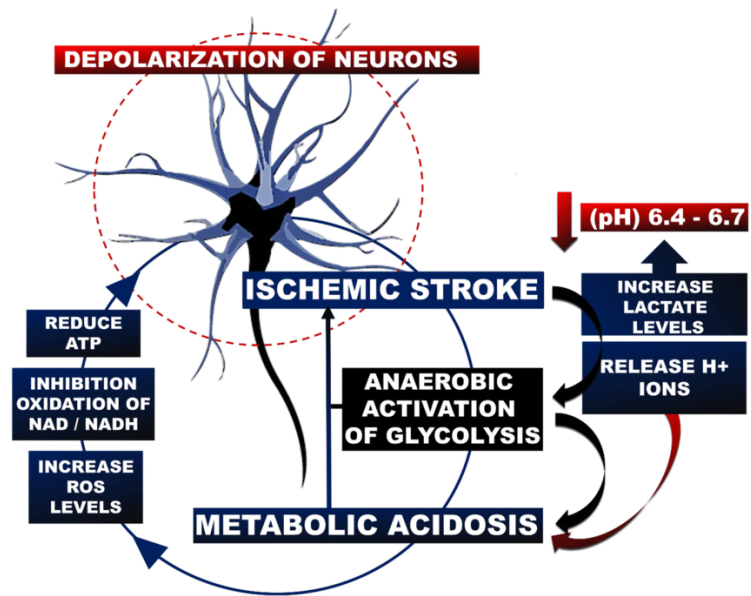
Laktat merupakan produk sampingan dari metabolisme anaerobik, menunjukkan tingkat kekurangan perfusi jaringan dan kekurangan oksigen seluler. Hal ini juga dapat memperkirakan disfungsi organ dan kematian pada pasien sakit kritis. Selain itu, ia memainkan peran penting dalam prognosis stroke iskemik karena terakumulasi dengan cepat akibat gangguan difusi jaringan otak yang iskemik, dan kelebihannya menyebabkan asidosis, yang mengaktifkan saluran ion tertentu, menyebabkan akumulasi kalsium neurotoksik dan pembengkakan sitotoksik. Asidosis akibat hipoksia pada jaringan otak merupakan indikator sensitif adanya cedera otak. Laktat adalah biomarker iskemik yang dihasilkan oleh glikolisis anaerobik. Dalam kondisi hipoksia, produksi laktat juga dapat meningkat.<sup>40</sup>

Hiperlaktatemia dianggap sebagai penanda respon stres metabolik dan berhubungan dengan peningkatan mortalitas pada pasien sakit kritis. Dalam beberapa penelitian sebelumnya yang menggunakan spektrometri resonansi

magnetik dan mikrodialisis, laktat telah terbukti terakumulasi pada lesi otak iskemik pada pasien stroke akut. Baru-baru ini, Brouns dkk, menunjukkan bahwa kadar laktat cairan serebrospinal (CSF) merupakan penanda yang dapat diandalkan untuk krisis metabolik pada stroke iskemik akut atau serangan iskemik transien dan dikaitkan dengan luaran jangka panjang.<sup>41</sup>

Hiperlaktatemia adalah respons langsung terhadap iskemik serebral. Dalam keadaan hipoperfusi seperti itu, laktat dapat diproduksi melalui glikolisis anaerobik pada neuron, astrosit, dan sel glial yang terkena dan selanjutnya keluar dari sel-sel tersebut. Laktat yang diproduksi secara berlebihan kemudian menembus sawar darah-otak melalui transporter monokarboksilat, yang pada akhirnya menyebabkan hiperlaktatemia. Dengan cara ini, peningkatan kadar laktat darah dapat berfungsi sebagai biomarker untuk derajat hipoperfusi akibat iskemik serebral pada pasien stroke iskemik.<sup>41</sup>

Dalam patogenesis stroke iskemik akut, antioksidan dengan berat molekul rendah diserap dalam reaksi dengan radikal bebas yang dihasilkan selama stres oksidatif. Sistem katalitik endogen mengandung sejumlah enzim antioksidan seperti superoksida dismutase, katalase, dan glutathione peroksidase. Diantaranya, garis pertahanan pertama adalah katalase yang menguraikan hidrogen peroksida, karena akumulasinya dapat menyebabkan pembentukan radikal bebas. Selain itu, ROS terlibat dalam proses fisiologis normal, termasuk pensinyalan sel, induksi mitogenesis, dan perlindungan imunitas. Ketidakseimbangan antara produksi radikal bebas seluler dan kemampuan sel untuk melindungi menyebabkan mekanisme yang berkontribusi terhadap kerusakan saraf. Konsekuensi stroke dan derajat dampak buruknya bergantung pada tingkat keparahan dan durasi penurunan hemodinamik serebral. Reaksi jaringan otak yang pertama pada stroke iskemik adalah aktivasi glikolisis anaerobik. Selain itu, pembentukan laktat dan pelepasan H<sup>+</sup> meningkat, mengakibatkan asidosis metabolik. Peningkatan kadar laktat yang signifikan selama beberapa menit pertama setelah stroke menyebabkan penurunan keseimbangan asam basa (pH) sebesar 6,4–6,7. Telah lama dianggap bahwa asidosis adalah mekanisme merugikan utama pada stroke iskemik yang disebut hipotesis asidosis laktat.<sup>42</sup>



**Gambar 13.** Reaksi jaringan otak pada stroke iskemik: pada pH 6,4–6,7 kadar laktat meningkat dan ion hidrogen (H<sup>+</sup>) dilepaskan pada asidosis metabolik. Kadar ROS meningkatkan dan menghambat oksidasi NAD (nicotinamide adenine dinucleotide), dan NADH, akibatnya terjadi ATP yang berkurang.<sup>42</sup>