

TESIS

**KORELASI ADC VALUE DENGAN DERAJAT FAZEKAS PADA MRI 3.0
TESLA KEPALA PASIEN LEUKOARAIOSIS**

**THE CORELATION BETWEEN ADC VALUE WITH FAZEKAS SCORE IN
LEUKORAIOSIS PATIENT WITH MAGNETIC RESONANCE IMAGING 3.0
TESLA**

SUMANTRI



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

**KORELASI ADC VALUE DENGAN DERAJAT FAZEKAS PADA MRI 3.0 TESLA
KEPALA PASIEN LEUKOARAIOSIS**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Dokter Spesialis-1

Program Studi Ilmu Radiologi

Disusun dan Diajukan Oleh

Sumantri

Kepada

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

LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR

**KORELASI ADC-VALUE DENGAN DERAJAT FAZEKAS PADA MRI
3.0 TESLA KEPALA PASIEN LEUKOARAIOSIS**

Disusun dan diajukan oleh :

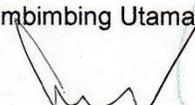
SUMANTRI

Nomor Pokok :C125172004

Teah 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 25 Januari 2022
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

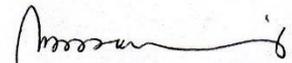
Pembimbing Utama,


Prof. Dr. dr. Bachtiar Murtala, Sp.Rad(K)
NIP. 19610703 198903 1 003

Pembimbing Pendamping


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

Ketua Program Studi


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

Dekan Fakultas


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



PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Sumantri
N I M : C125172004
Program Studi : Ilmu Radiologi
Jenjang : S2/PPDS-1

Menyatakan dengan ini bahwa tesis dengan judul "KORELASI ADC VALUE DENGAN DERAJAT FAZEKAS PADA MRI 3.0 TESLA KEPALA PASIEN LEUKOARAIOSIS" adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari, karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, Juni 2022

Yang Menyatakan



Sumantri

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kehadiran Tuhan Yang Maha Esa atas Kasih Karunia-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan karya akhir ini yang berjudul **“KORELASI ADC VALUE DENGAN DERAJAT FAZEKAS PADA MRI 3.0 TESLA KEPALA PASIEN LEUKOARAIOSIS”**. Karya akhir ini disusun sebagai tugas akhir dalam Program Studi Dokter Spesialis-1 (Sp-1) Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Banyak kendala yang dihadapi dalam rangka penyusunan karya akhir ini, namun berkat bantuan berbagai pihak maka karya akhir ini dapat juga selesai pada waktunya.

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

1. Prof Dr. dr. Bachtiar Murtala, Sp.Rad (K), selaku Ketua Komisi Penasehat
2. dr. Junus Baan, Sp.Rad (K) selaku Sekertaris Komisi Penasehat
3. Dr.dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM selaku Anggota Komisi Penasehat
4. dr. Cahyono Kaelan, Ph.D, Sp.PA(K), Sp.S selaku Anggota Komisi Penasehat
5. Prof. Dr. dr. Muhammad Ilyas, Sp.Rad (K) selaku Anggota Komisi Penasehat

Atas segala arahan, bimbingan dan bantuan yang telah diberikan mulai dari

pengembangan minat terhadap permasalahan, pelaksanaan selama penelitian hingga penyusunan dan penulisan sampai dengan selesainya karya akhir ini. Serta ucapan terima kasih atas segala arahan, nasehat dan bimbingan yang telah diberikan selama saya menjalani pendidikan di Bagian Radiologi FK UNHAS ini.

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

1. Rektor Universitas Hasanuddin, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Ketua TKP-PPDS FK UNHAS, Ketua Konsentrasi PPDS Terpadu FK UNHAS dan Direktur Program Pascasarjana Universitas Hasanuddin yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu di Bagian Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makasar.
2. dr. Sri Asriyani, Sp.Rad (K), M.Med.Ed selaku Kepala Bagian Departemen Radiologi Universitas Hasanuddin, Dr. dr. Mirna Muis, Sp.Rad (K) selaku Ketua Program Studi Ilmu Radiologi Universitas Hasanuddin dan Kepala Instalasi RSPTN Universitas Hasanuddin, dr.Rafikah Rauf, M.Kes,Sp.Rad(K) selaku Sekertaris Program Studi, dr. Eny Sanre, M.Kes, Sp.Rad (K) selaku Kepala Instalasi Radiologi RS. Dr. Wahidin Sudirohusodo, 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. Dario Nelwan, Sp.Rad, (Alm) dr. Isqandar Mas'oud, Sp.Rad, dr. Sri Muliati, Sp.Rad, Dr. dr. Shofiyah Latief, Sp.Rad, dr. Erlin Sjahril, Sp.Rad (K), dr. Suciati Damopolii, Sp.Rad (K), M.Kes, dr. St. Nasrah Aziz, Sp.Rad, dr. Isdiana Kaelan, Sp.Rad, dr. Amir, Sp.Rad, dr. Taufiqquhidayat, Sp.Rad, dr. Alia Amalia, Sp.Rad, dan dr. Nur Amelia Bachtiar, MPH, 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 RS dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan RSPTN Universitas Hasanuddin Makassar atas kesempatan yang diberikan kepada kami untuk menjalani pendidikan di rumah sakit ini.
4. Para staf Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, staf Administrasi Bagian Radiologi FK UNHAS, dan Bpk. Purwanto, Bpk. Syahroni, Bp. Eko, Bpk, Ateng, Bpk. Abdul Azis dan seluruh tim radiografer Bagian Radiologi RS dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan RSPTN Universitas Hasanuddin Makassar atas bantuan dan kerjasamanya.
5. Istri saya dr. Ellen, anak saya Reyna Alvira Sumantri, kedua orang tua saya Ayah Lay Sen Boen dan Ibu Lily. Mertua saya Bpk. Effendy Gozali, Ibu Melisa Kustanti Gozali, beserta seluruh Keluarga Besar, yang sangat saya cintai dan hormati yang dengan tulus dan penuh kasih

sayang senantiasa memberikan dukungan, bantuan dan selalu mendoakan saya.

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

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

Makassar, Juni 2022

Sumantri

ABSTRAK

SUMANTRI. *Korelasi ADC Value dengan Derajat Fazekas pada MRI Kepala Pasien dengan Leukoaraiosis (dibimbing oleh Bachtiar Murtala dan Junus Baan).*

MRI kepala memegang peranan penting dalam penegakan leukoaraiosis dengan menggunakan derajat Fazekas, dimana ADC value juga berperan dalam mengenal impedansi air pada sel-sel akibat peningkatan ruang ekstraselular. Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan derajat Fazekas dengan ADC value pada pasien dengan Leukoaraiosis pada pemeriksaan MRI kepala. Penelitian dilaksanakan di Departemen Radiologi RSUP Dr.Wahidin Sudirohusodo Mulai dari Januari 2020 -Agustus 2021. Sampel sebanyak 140 pasien. Metode yang digunakan adalah Uji korelasi.. Hasil penelitian dengan uji korelasi Spearman menunjukkan bahwa terdapat korelasi yang bermakna antara derajat Fazekas dengan ADC value dan memiliki kekuatan korelasi sangat kuat dan searah ($p<0,05$). Dengan demikian semakin tinggi derajat Fazekas maka semakin tinggi pula nilai ADC value dengan nilai maksimal yang mendekati nilai ADC Value dari CSF.

Kata kunci : MRI Kepala, Leukoaraiosis, Fazekas, ADC value



ABSTRACT

SUMANTRI. *Correlation of ADC Value with Fazekas Score on MRI Head in Patients with Leukoaraiosis* (Supervised by **Bachtiar Murtala** and **Junus Baan**)

MRI brain plays an important role in establishing diagnosis of leukoaraiosis using Fazekas score, where the ADC value also plays a role in recognizing the water impedance in cells due to increased extracellular space. This study aims to determine the relationship between the Fazekas score and the ADC value in patients with Leukoaraiosis on MRI head examination. The research was conducted at the Radiology Department of Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital Makassar from January 2020 to August 2021. The samples were 140 patients, including 70 men and 70 women, all aged over 40 years. The method used was the correlation test. The results with Spearman test show that there is a significant correlation between the Fazekas score and the ADC value, and it has a very strong and unidirectional correlation strength ($p < 0.05$). The conclusion of this study is that the higher the Fazekas score, the higher the ADC value with a maximum value that is close to the ADC Value of CSF.

Keywords: MRI head, leukoaraiosis, Fazekas, ADC value



DAFTAR ISI

SAMPUL DEPAN	i
KARYA AKHIR	ii
LEMBAR PENGESAHAN (TUGAS AKHIR)	iii
PERNYATAAN KEASLIAN	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR GRAFIK	xvi
DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN	xvii
DAFTAR LAMPIRAN	xviii
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	5
C. Tujuan Penelitian	5
1. Tujuan umum	5
2. Tujuan khusus	6
D. Manfaat penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7

A.	Definis	8
B.	Anatomi Pembuluh darah Otak	9
C.	Epidemiologi	17
D.	Etiologi	18
E.	Patofisiologi	19
F.	Pencitraan Leukoaraiosis	22
G.	<i>Diffuse Weighted Imaging dan Apparent Diffusion Coeff</i>	28
BAB III KERANGKA PENELITIAN		36
A.	Kerangka Teori	36
B.	Kerangka Konsep	37
BAB IV METODOLOGI PENELITIAN		38
A.	Desain Penelitian	38
B.	Tempat dan Waktu Penelitian	38
C.	Populasi Penelitian	38
D.	Sampel dan Cara Pengambilan Sampel	38
E.	Perkiraan Besar Sampel	39
F.	Kriteria Inklusi dan Eksklusi	39
1.	Kriteria Inklusi	39
2.	Kriteria Eksklusi	39
G.	Identifikasi dan Klasifikasi Variabel	42
1.	Identifikasi Variabel	42
2.	Klasifikasi Variabel	42

H.	Defenisi Operasional dan Kriteria Objektif	43
I.	Cara Kerja	40
	1. Alokasi Subyek	40
	2. Cara Penelitian	41
J.	Izin Penelitian dan <i>Ethical Clearance</i>	41
K.	Pengolahan dan Analisis Data	43
	1. Pengolahan Data	43
	2. Analisis Data	43
L.	Alur Penelitian	44
BAB V HASIL PENELITIAN		45
BAB VI PEMBAHASAN		55
BAB VII PENUTUP		61
	A. Kesimpulan	61
	B. Saran	62
DAFTAR PUSTAKA		63
LAMPIRAN		69

DAFTAR TABEL

Nomor	Halaman
1. Nilai Normal ADC pada jaringan otak	33
2. Distribusi karakteristik sampel	46
3. Distribusi sampel pasien Leukoaraiosis berdasarkan derajat Fazekas	47
4. Distribusi dan korelasi sampel berdasarkan range umur dengan ADC Value	47
5. Distribusi dan korelasi sampel berdasarkan umur dan Fazekas Score	48 49
6. Distribusi dan korelasi faktor risiko dengan derajat Fazekas	50
7. Distribusi dan korelasi berdasarkan ADC Value dengan faktor risiko	50
8. Persamaan Regresi Linear Coefficients Hipertensi terhadap Fazekas dan ADC value	52
9. Distribusi sampel berdasarkan derajat Fazekas dan nilai ADC keseluruhan	52
10. Korelasi ADC value area frontal, parietal dan keseluruhan dengan ADC value	53
11. Distribusi sampel berdasarkan derajat Fazekas dan ADC Value berdasarkan kelompok umur	

DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
1. Vascularisasi otak	10
2. Teritori vascular otak	11
3. Anatomi dan vascularisasi otak	15
4. Circulus Willisi	17
5. Gambaran CT Otak gambaran derajat Leukoaraiosis	26
6. Gambaran MRI Otak gambaran derajat Leukoaraiosis	27
7. Perbandingan CT dengan MRI derajat Leukoaraiosis	28
8. Gambaran ADC map pada otak	32
9. ADC map area otak dengan proses <i>aging</i>	35
10. Area Otak yang rawan mengalami <i>aging</i>	35

DAFTAR GRAFIK

Nomor		Halaman
1.	Hubungan antara ADC value dengan derajat Fazekas	53
2.	Distribusi Sampel antara Range Umur, Derajat Fazekas dan nilai ADC	54
3.	Distribusi Scatter Plot Sampel antara Range Umur dengan nilai ADC	54

DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

Lambang/Singkatan	Arti dan Keterangan
MRI	: Magnetic Resonance Imaging
CT	: Computed Tomography
WHO	: World Health Organization
DWI	: Diffuse Weighted Imaging
ADC	: Apparent Diffusion Coefficient
UNHAS	: Universitas Hasanuddin
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor	halaman
1. Rekomendasi Persetujuan Etik	77
2. Data Sampel Penelitian	78
3. <i>Curriculum Vitae</i>	89

BAB I

PENDAHULUAN

I. 1. Latar Belakang

Leukoaraiosis atau *white matter hiperintensity* merupakan gambaran patologis pada *white matter* otak. Penyebab lesi ini dipercaya disebabkan karena adanya gangguan perfusi pada pembuluh darah arteriol yang mengalir ke struktur otak di bagian dalam. Seiring dengan berjalannya waktu, leukoaraiosis memiliki banyak kompleksitas karena faktor etiopatogenesis dan hubungannya dengan klinis, oleh karena kompleksitasnya tersebut, lesi ini banyak menjadi bahan penelitian. Perihal implikasi klinis dari leukoaraiosis, temuan neuroimaging ini sangat terkait dengan usia lanjut dimana banyak terjadi lacunar infark baik dengan maupun tanpa gejala, kadang gejala klinis dapat ditemui meskipun masih ringan atau tanpa dirasakan oleh penderita. (Senner, 2017)

Beberapa studi *community-based* menggambarkan kelainan *white matter lesion* dapat saja timbul pada usia yang lebih muda namun prevalensinya bertambah seiring dengan umur, dan dikatakan hampir semua orang usia lanjut memiliki kelainan ini baik hanya *small punctate* hingga lesi konfluens yang besar. Pada studi CAMERA (*Cerebral*

Abnormality in Migraine, and Epidemiological Risk Analysis study) mengatakan prevalensi dari *white matter lesion* dari penderita *non-migraine* meningkat dari angka 42% pada usia 30-40 tahun menjadi 70% pada usia 50-65 tahun. Penelitian dari ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities*) menemukan prevalensi *white matters lesion* angkanya cukup tinggi pada usia 55 tahun yaitu 88% dan 95% pada usia 65 tahun. Lesi yang lebih berat ditemukan sekitar 6,5% pada usia 55 tahun dan meningkat sebesar 19,5% pada usia 65 tahun. Studi RSS (*Rotterdam Scan Study*) menemukan pada rentang usia 60-90 tahun ditemukan adanya *white matter lesions* pada 95% peserta dan derajat lesinya berbanding lurus dengan bertambahnya usia. Lesi yang ditemukan cenderung pada lobus frontalis dibandingkan dengan lobus lainnya. Pada studi-studi tersebut, tidak dikatakan bahwa faktor kelamin berperan pada *white matter lesions*. Penelitian RSS didapatkan populasi wanita sedikit lebih banyak, namun penelitian ARIC menemukan populasi pria lebih banyak. Pada gambaran tersebut maka derajat keparahan lebih dihubungkan dengan faktor resiko, sedangkan faktor jenis kelamin mungkin berpengaruh pada usia populasi yang dibandingkan. (Launer, 2004)

Perubahan *white matter* pada area dengan leukoaraiosis muncul sebagai area atenuasi rendah (*hypodense*) pada CT atau area dengan

high intensity pada sekuens T2-weighted atau T2Flair pada pemeriksaan MRI. Pemeriksaan MRI seyogyanya lebih sensitif daripada CT dalam mendeteksi lesi berukuran kecil, namun lesi yang lebih besar dideteksi sama baiknya dengan pemeriksaan CT-Scan ataupun MRI. (Grueter B.E. et al, 2011)

Derajat dari leukoaraiosis dapat dinilai berdasarkan pemeriksaan pencitraan *neuroimaging*. Pada pemeriksaan CT-Scan, *scoring* yang biasa dipakai yaitu skala van Swieten, sedangkan untuk pemeriksaan MRI dipakai *scoring* Fazekas (Marta M. et al, 2018) Beberapa penelitian mengatakan bahwa leukoaraiosis pada awalnya lebih sering mengenai lobus frontalis, dalam hal ini yaitu area *white matter* yang mengandung berbagai macam sirkuit neuron dan *pathway* yang berhubungan erat dengan sebagian besar defisit kognitif pada proses *normal aging*. (Lovblad, 2004)

Pada pemeriksaan MRI, leukoaraiosis dievaluasi dengan menggunakan sekuens T2-weighted dan T2-Flair untuk menentukan derajat Fazekas. Penggunaan sekuens *diffusion weighted imaging* (DWI) dan *apparent diffusion coefficient* (ADC) lebih umum digunakan untuk mengidentifikasi stroke dan tumor otak, namun masih sedikit penelitian penggunaan ADC value dalam mengidentifikasi *aging brain*. (Lovblad, 2004)

Penelitian Lovblad et al menunjukkan peningkatan nilai ADC pada area *white matter* pada proses iskemis dan hipoksia otak seperti pada stroke dan leukoaraiosis. (Lovblad, 2004)

Pada penelitian lainnya oleh Singh pada tahun 2017, mengatakan bahwa ADC value juga berperan dengan derajat leukoaraiosis sedangkan penelitian Helenisius. et al menunjukkan bahwa pasien dengan leukoaraiosis sering kali asimtomatik pada jangka waktu tertentu namun berangsur-angsur gejala dapat timbul seperti gangguan jalan, gangguan kognitif, mood, disabilitas, demensia bahkan menunjukkan adanya korelasi leukoaraiosis dengan stroke iskemik berserta perjalanannya. (Marek M. et al, 2017)

Penelitian dari Delavelle et al menunjukkan bahwa lesi leukoaraiosis pada *white matter lobus frontalis frontalis* lebih mempunyai arti daripada *lobus occipitalis* terutama pada orang-orang tua yang berhubungan dengan fungsi kognitif dan motoric (Delavelle, 2006).

Berdasarkan latar belakang di atas maka penulis ingin melakukan penelitian ini untuk membuktikan korelasi ADC value terhadap derajat Fazekas pada leukoaraiosis berdasarkan pemeriksaan MRI.

I. 2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah diatas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut : Apakah terdapat Korelasi ADC Value dengan derajat Fazekas berdasarkan MRI Kepala pasien dengan leukoaraiosis. Dan apabila terdapat korelasi, apakah terdapat perbedaan nilai ADC value pada white matter lobus frontalis ketimbang lobus occipital pada pasien dengan leukoaraiosis.

I. 3 Tujuan Penelitian

I.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui Korelasi ADC Value dengan derajat Fazekas berdasarkan MRI Kepala pada pasien dengan leukoaraiosis.

I.3.2 Tujuan Khusus :

- a. Mengetahui ADC value pada white matter lobus frontalis bilateral dan occipitalis bilateral pada leukoaraiosis
- b. Mengetahui derajat leukoaraiosis berdasarkan MRI kepala dengan menggunakan Fazekas Score.
- c. Menganalisis korelasi ADC Value dengan derajat leukoaraiosis berdasarkan Fazekas Score pada MRI kepala.

I.4. Hipotesis Penelitian

Hipotesis yang diajukan dalam penelitian ini adalah: Semakin tinggi derajat leukoaraiosis maka semakin tinggi juga nilai ADC value.

I.5. Manfaat Penelitian

- a. Mengetahui korelasi ADC Value dengan derajat leukoaraiosis berdasarkan MRI Kepala terutama pada orang tua
- b. Mengetahui perbedaan nilai ADC Value pada lobus frontalis dibandingkan dengan lobus occipitalis pada pasien leukoaraiosis
- c. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan acuan untuk penelitian selanjutnya.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Definisi

Leukoaraiosis adalah kelainan pada area *white matter* di otak, yang muncul sebagai area hipodense pada CT-scan atau hiperintensitas pada pemeriksaan MRI, terletak dominan di area periventrikular, dan ditemukan terutama pada orang tua. Istilah ini awalnya diciptakan oleh Hachinski pada tahun 1987, yang mengacu pada kelainan iskemik yang diamati pada materi putih otak. Penampilan leukoaraiosis tergantung pada metode pencitraan yang digunakan, tetapi biasanya muncul sebagai lesi periventrikular atau subkortikal multifokal atau difus berbagai ukuran. (Marek. et al, 2018)

Leukoaraiosis biasanya tidak bergejala walaupun tidak jarang juga dihubungkan dengan gangguan kognitif, gangguan neuropsikiatrik, bahkan dengan meningkatnya resiko stroke iskemik. Selain itu pula kelainan ini seringkali dikaitkan dengan peningkatan umur dan resiko vaskular lainnya seperti hipertensi. (Zupan, 2016)

Kelainan ini dikenal juga sebagai perubahan konfluens difus pada area *white matter* dengan batas yang ireguler dan sering

ditemukan pada populasi tua. Perubahan ini bersifat bilateral, simetris, difus dan terbatas pada regio periventrikuler hingga sentrum semiovale. (Zupan, 2016)

II.2. Anatomi Pembuluh Darah Otak

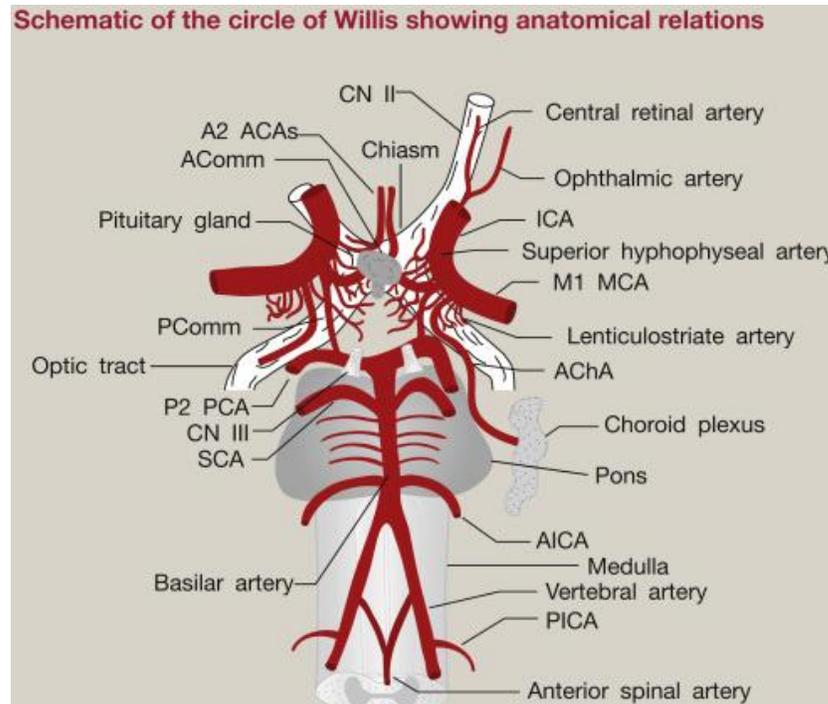
II.2.1. Arteri Karotis Interna

Arteri karotis interna dimulai dari percabangan arteri karotis komunis, yang biasanya mempunyai bagian yang membesar disebut sinus karotikus. Arteri ini naik ke leher dan menembus dasar tengkorak melalui kanalis karotikus os temporalis. Kemudian arteri ini berjalan horizontal ke depan melalui sinus kavernosus dan muncul di sisi medial prosesus klinoideus anterior dengan menembus duramater, masuk ke ruang subarakhnoid dengan menembus arakhnoid mater dan berputar ke belakang ke daerah substansia perforata otak pada bagian ujung medial sulkus serebri lateralis. Di sini bercabang menjadi arteri serebri media dan arteri serebri anterior. Cabang-cabang Arteri Karotis Interna : (Snell R.S., 2012)

1. Arteri oftalmika berasal dari arteri karotis interna dari sinus kavernosus. Masuk ke rongga mata melalui kanalis optikus bawah dan lateral terhadap n.optikus. arteri ini mendarahi mata dan susunan mata lain dan cabang-cabang berakhir dengan

mendarahi daerah frontalis kulit kepala, sinus frontalis kulit kepala, sinus frontalis, sinus etmoidalis dan dorsum nasi.

2. Arteri komunikans posterior merupakan pembuluh kecil yang berasal dari arteri karotis interna yang berdekatan dengan cabang- cabang terakhir. Arteri komunikans posterior berjalan posterior di atas n.okulomotorius untuk bersama-sama arteri serebri posterior dan merupakan bagian yang membentuk sirkulus arteriosus.
3. Arteri khoroida merupakan cabang kecil juga berasal dari arteri karotis interna berdekatan dengan cabang-cabang terakhir. Arteri khoroida berjalan ke posterior berdekatan dengan traktus optikus masuk ke kornus inferior ventrikulus lateralis dan berakhir pada pleksus khoroides. Arteri ini memberikan cabang-cabang kecil mengelilingi susunan yang meliputi krus serebri, korpus genikulatum lateralis, traktus optikus dan kapsula interna.

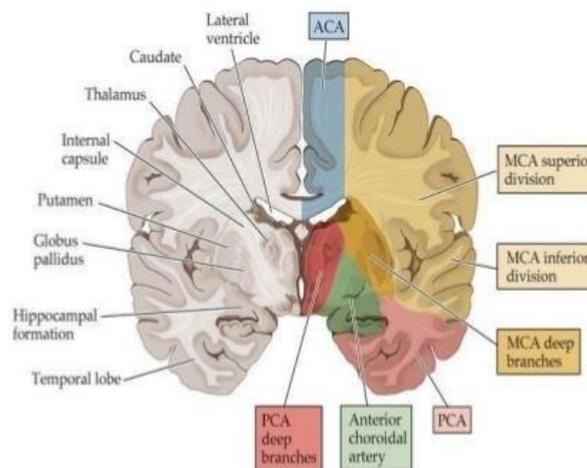


Gambar 1. Vaskularisasi otak

4. Arteri serebri anterior cabang akhir yang kecil dari arteri karotis interna. Arteri ini berjalan ke depan mediosuperior terhadap n. Optikus dan masuk ke fissura longitudinalis serebri. Di sini bersama-sama arteri serebri anterior dari arah berlawanan terhadap arteri komunikans anterior. Arteri ini melengkung ke belakang mengikuti korpus kalosum dan akhirnya beranastomosis dengan arteri serebri posterior. Cabang-cabang kortikal mendarahi permukaan medial korteks serebri. Arteri serebri anterior mendarahi daerah tungkai bawah pada gyrus

presentralis. Kelompok cabang sentral menembus substansia perforata anterior dan membantu mendarahi bagian nukleus lentiformis, nukleus kaudatus dan kapsula interna.

5. Arteri serebri media merupakan cabang besar arteri karotis interna, berjalan ke lateral dalam sulkus serebri lateralis. Cabang-cabang kortikal masuk ke permukaan lateral hemisfer. Sedangkan lobus oksipitalis dan permukaan inferolateral hemisfer diperdarahi oleh arteri serebri posterior. Arteri ini mendarahi seluruh daerah motorik kecuali daerah tungkai bawah. Cabang-cabang sentral mendarahi substansia perforata anterior, nukleus lentiformis, nukleus kaudatus dan kapsula interna.



Gambar 2. Territory vaskularisasi otak

II.2.2. Arteri Vertebralis

Arteri vertebralis adalah cabang pertama arteri subklavia, naik pada leher melewati foramen prosesus transversus vertebra servikalis keenam. Arteri ini masuk ke kranium melalui foramen magnum menembus piamater dan arakhnoidea masuk ke ruang subarakhnoidea. Kemudian terus ke atas, ke depan dan medial terhadap medulla oblongata. Pada batas bawah pons bersama-sama pembuluh darah sisi lain membentuk arteri basilaris. Cabang bagian kranial arteri vertebralis : (Snell R.S., 2012)

1. Cabang meningeal mendarahi tulang dan dura dalam fossa kranialis posterior.
2. Arteri spinalis anterior berasal dari arteri vertebralis atau arteri serebelaris posterior inferior. Arteri ini turun sebagai dua cabang, yaitu anterior dan posterior. Cabang-cabang ini diperkuat oleh arteri radikularis yang masuk ke kanalis vertebralis melalui foramen vertebralis.
3. Arteri spinalis posterior terbentuk dari tiap cabang arteri vertebralis dekat ujungnya. Arteri tunggal turun ke permukaan inferior medulla oblongata dan medulla spinalis serta terbenam dalam piamater sepanjang fissura mediana anterior.
4. Arteri serebelaris posterior inferior merupakan cabang terbesar

arteri vertebralis melintas pada suatu jalan yang tidak teratur antara medulla dan serebelum. Arteri ini mendarahi permukaan bawah vermis, nukleus sentralis serebelum dan permukaan bawah hemisfer serebelaris juga mendarahi medulla oblongata dan pleksus khorioideus ventrikulus keempat.

5. Arteri medullaris cabang yang sangat kecil yang didistribusikan ke medulla oblongata

II.2.3. Arteri Basilaris

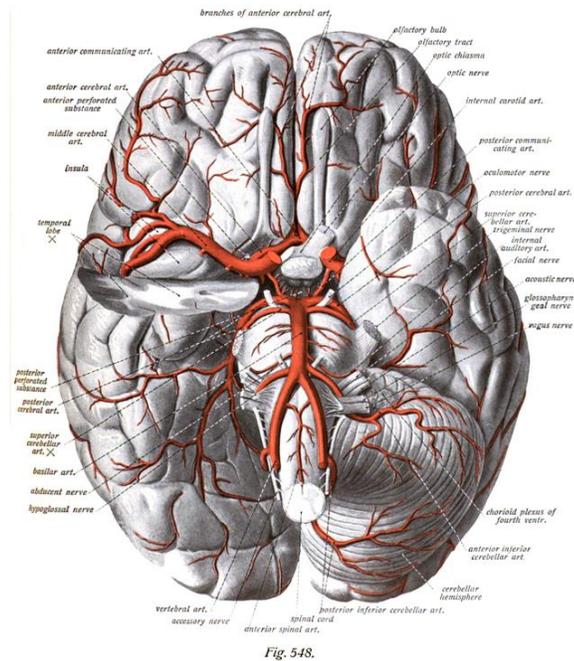
Arteri basilaris terbentuk dari gabungan dua arteri vertebralis, naik ke atas dalam suatu celah pada permukaan anterior pons. Pada batas atas pons membagi diri menjadi dua arteri serebri posterior. Cabang-cabang arteri basilaris : (Snell R.S., 2012)

1. Arteri pontis merupakan sejumlah arteri kecil masuk ke substansia pons.
2. Arteri labyrinthis adalah arteri kecil dan panjang mengikuti n. fasialis dan n. vestibulokokhlearis ke dalam meatus akustikus internus dan mendarahi telinga dalam.
3. Arteri serebelaris inferior anterior berjalan ke posterior dan lateral serta mendarahi bagian anterior dan inferior serebelum. Beberapa cabang melintas ke pons dan bagian atas medulla

oblongata.

4. Arteri serebelaris superior cabang pendek arteri basilaris melingkar di sekeliling pedunkulus serebri dan mendarahi permukaan superior serebelum. Juga mendarahi pons, glandula pinealis dan velum medullaris superior.
5. Arteri serebri posterior melengkung ke lateral mengitari otak tengah, dihubungkan oleh arteri komunikans posterior dengan cabang-cabang arteri karotis interna. Cabang-cabang kortikal mendarahi permukaan inferolateral dan medial lobus oksipitalis. Arteri serebri posterior mendarahi korteks visual. Cabang-cabang sentral menembus substansia otak dan mendarahi bagian talamus, nukleus lentiformis, otak tengah, pineale dan korpus genikulatum medialis. Cabang arteri khorioidea masuk ke kornu inferior untuk mendarahi kedua pleksus khorioideus ventrikulus lateralis dan ventrikulus ketiga. Sirkulus arteriosus dalam fossa interpedunkularis pada dasar otak dibentuk oleh anastomosis antara dua arteri karotis interna dan dua arteri vertebralis. Arterikomunikans anterior, serebri anterior, karotis interna, komunikans posterior, serebri posterior dan arteri basilaris semuanya membentuk lingkaran. Sirkulus arteriosus memberikan darah baik dari arteri karotis interna maupun arteri vertebralis ke beberapa bagian kedua hemisfer serebri. Cabang kortikal dan sentral

berasal dari lingkaran tadi dan mendarahi substansia otak.



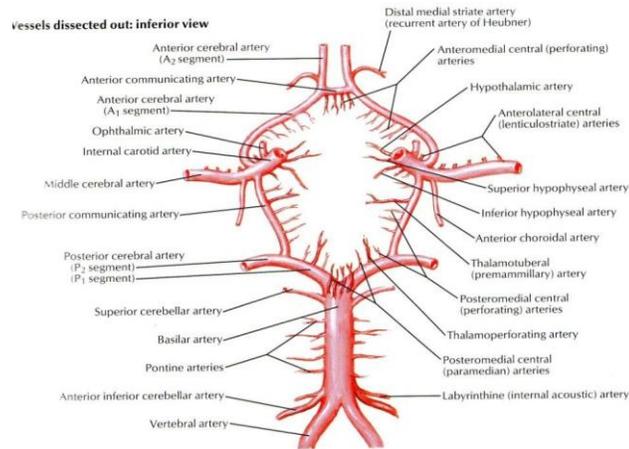
Gambar 3. Vascularisasi otak

Untuk menjamin pemberian darah ke otak, ada sekurang-kurangnya tiga sistem kolateral antara sistem karotis dan sistem vertebral yaitu : (Snell R.S., 2012; Waxman S.G., 2003)

1. Sirkulus Willis, pada dasarnya otak merupakan anastomosis pembuluh darah arteri yang penting di dalam jaringan otak. Darah mencapai sirkulus Willis melalui arteri karotis interna dan arteri vertebralis. Sebagian anastomosis terjadi di antara cabang-cabang arteriol sirkulus Willis pada substansia alba sub korteks. Sirkulus Willis dibentuk oleh hubungan antara

arteri karotis interna, arteri basilaris, arteri serebri anterior, arteri komunikans anterior, arteri serebri posterior dan arteri komunikans posterior. Arteri karotis interna berakhir pada arteri serebri media. Di dekat akhir arteri karotis interna dari pembuluh darah ini keluar arteri komunikans posterior yang bersatu ke arah kaudal dengan arteri serebri posterior. Arteri serebri anterior saling berhubungan melalui arteri komunikans anterior. Pemberian darah ke korteks serebri terutama melalui cabang-cabang kortikal dari arteri serebri anterior, arteri serebri media dan arteri serebri posterior yang mencapai korteks di dalam piamater. Permukaan lateral masing-masing hemisfer serebri diperdarahi oleh arteri serebri anterior dan arteri serebri posterior.

2. Anastomosis antara arteri karotis interna dan arteri karotis eksterna di daerah orbita, masing-masing melalui arteri oftalmika dan arteri fasialis ke arteri maksilaris eksterna.
3. Hubungan antara sistem vertebral dengan arteri karotis eksterna (pembuluh darah ekstrakranial).



Gambar 4. Sirkulasi Willis

II.3 Epidemiologi

Prevalensi leukoaraiosis meningkat seiring bertambahnya usia. Studi pada populasi sehat berbasis masyarakat telah menunjukkan bahwa prevalensi leukoaraiosis meningkat dari 50,9% pada orang sehat berusia 44 hingga 48 tahun menjadi 95% pada orang sehat berusia 60 hingga 90 tahun. (Lin Q. et al, 2017).

Jika dilihat dari kelamin, maka Vedala, K et al meneliti bahwa tidak ada hubungan bermakna antara keparahan Leukoaraiosis dengan jenis kelamin. (Vedala, 2019); namun penelitian lainnya mengatakan bahwa tingkat keparahan leukoaraiosis lebih besar pada wanita yang lebih tua, hal tersebut dikarenakan angka harapan hidup wanita yang cenderung lebih panjang daripada pria, sedangkan keparahan leukoaraiosis meningkat seiring dengan bertambahnya usia. (Simoni, 2012)

II.4. Etiologi

Penyebab dari leukoaraiosis masih belum diketahui secara pasti. Namun, faktor risiko untuk terjadinya leukoaraiosis telah diidentifikasi. Banyak tumpang tindih dengan faktor risiko stroke, antara lain : (Norden A. G. V. et al, 2011; Guan, J. et al., 2017)

- Usia
- Hipertensi
- Diabetes melitus
- Dislipidemia
- Merokok
- Fibrilasi atrium
- Cerebral amyloid angiopathy

Penyebab utama stroke iskemik adalah oklusi aterotrombotik, emboli dan hipoperfusi, serta penyebab lainnya: diseksi, vaskulitis dan trombosis vena (Roger P.S. et al, 2017) Oklusi aterotrombotik lazim terjadi pada pembuluh darah besar, seperti arteri karotis interna, arteri vertebralis, arteri basilaris, tetapi juga bisa mengenai pembuluh darah otak ukuran medium dan kecil.

- a. Emboli serebri adalah oklusi pembuluh darah otak oleh emboli lemak, udara, bekuan darah, tumor atau substansi lain, atau

segumpal bakteri

- b. Hipoperfusi sebagai akibat dari lesi stenosis yang berat, menyebabkan iskemia pada bagian distal pembuluh darah, watershed territories khususnya antara arteri serebri anterior dan arteri serebri media.
- c. Disseksi pembuluh darah secara khusus terjadi pada arteri karotis interna atau arteri vertebralis, yang dihubungkan dengan trauma ($\pm 50\%$) atau displasia fibromuskuler.
- d. Vaskulitis disebabkan oleh penyakit autoimun, infeksi, penyalahgunaan obat - obatan atau idiopatik.
- e. Trombosis vena yang disertai oleh koagulopati.

II.5. Patofisiologi Leukoaraiosis

Leukoaraiosis disebabkan oleh hipoksia-iskemia yang terjadi dari penyakit pembuluh darah kecil, biasanya arteri thalamostriate dan arteri perforasi lainnya. Namun, ada kontroversi mengenai penyebab stenosis atau oklusi pembuluh ini. Dengan penuaan, arteri kehilangan elastisitas karena akumulasi plak aterosklerotik, amiloid, dan hyalinisasi, yang mengarah pada iskemia dan gliosis dengan konsekuensi gangguan neurotransmisi. Hipoksia-iskemia diduga

berperan dalam etiologi leukoaraiosis; Namun, tidak pasti apakah itu adalah penyebab primer atau sekunder, yaitu apakah penurunan aliran darah adalah penyebab atau efek dari kerusakan sel saraf. Hipotesis lain berfokus pada gangguan sawar darah otak dan disfungsi endotel, dengan gangguan hemodinamik dan kerusakan sawar darah otak yang ditafsirkan sebagai elemen disfungsi endotel. Kerusakan sawar darah otak tercermin oleh adanya protein plasma seperti IgG, komplemen, dan fibrinogen pada pasien dengan leukoaraiosis. Jadi, diperkirakan bahwa kerusakan otak disebabkan oleh efek racun dari protein darah pada sel-sel saraf. (O'Sullivan M., 2008; Pantoni, L. 2010)

II.6 Gejala klinis

Tidak semua orang dengan leukoaraiosis memiliki gejala klinis yang nyata. Namun banyak masalah yang telah dikaitkan dengan leukoaraiosis, terutama pada derajat sedang atau parah. Hal ini antara lain : (Norden A. G. V. et al, 2011)

- Gangguan kognitif. Beberapa penelitian menemukan bahwa leukoaraiosis berkorelasi dengan skor yang lebih buruk pada *Mini- Mental State Exam*.
- Masalah dengan berjalan dan keseimbangan. Leukoaraiosis telah berulang kali dikaitkan dengan gangguan gaya berjalan

dan kesulitan mobilitas.

- Stroke. Sebuah meta-analisis 2010 menyimpulkan bahwa leukoaraiosis dikaitkan dengan peningkatan risiko stroke lebih dari dua kali lipat.
- Depresi. Leukoaraiosis telah dikaitkan dengan risiko depresi yang lebih tinggi pada orang tua, dan mungkin mewakili kontributor khususnya yang memiliki depresi pertama kali di kemudian hari.
- Demensia vaskular.
- Demensia lainnya. Penelitian menunjukkan bahwa leukoaraiosis juga dikaitkan dengan peningkatan risiko atau peningkatan keparahan dari bentuk lain demensia, seperti penyakit Alzheimer.

Manifestasi klinis dari stroke iskemik tergantung dari area otak dan pembuluh darah yang terlibat. Gejala stroke pada sistim karotis yaitu gangguan penglihatan berupa amaurosis fugaks ipsilateral, hemianopsia homonim kontralateral, gangguan bicara berupa disartri, afasia, gangguan motorik berupa hemiplegi/hemiparesis kontralateral, dan gangguan

sensorik berupa hemihipestesi kontralateral, kombinasi dari beberapa

gejala. (Douglas J. G., 2016)

Gejala stroke pada sistim vertebrobasiler yaitu gangguan penglihatan berupa mata kabur atau buta kedua mata, diplopia, gangguan bicara berupa disartri, afasia, gangguan motorik atau sensorik bilateral, gangguan kesadaran, vertigo, ataksia, dan gangguan koordinasi. (Douglas J. G., 2016)

II.7.1. Pencitraan Leukoaraiosis

Istilah leukoaraiosis diperkenalkan berdasarkan gambar computed tomography (CT), tetapi lesi leukoaraiosis dapat divisualisasikan dengan magnetic resonance imaging (MRI), terutama dengan SE T2, dan urutan FLAIR. Biasanya, lesi leukoaraiotik multifokal atau difus, dengan batas tidak jelas, paling sering terletak di dekat ventrikel serebral atau dalam pusat semioval dan tampak hipodens dibandingkan dengan materi putih normal pada gambar CT. Pada MRI, lesi ini hyperintense pada gambar T2 dan FLAIR. (Marek. et al, 2018)

Berdasarkan neuroimaging, tingkat keparahan leukoaraiosis dapat dinilai menggunakan berbagai skala, tergantung pada modalitas pencitraan yang digunakan, yaitu CT atau MRI. Lesi leukoaraiotik dapat ditemukan lebih awal pada MRI, oleh karena itu mereka tidak

selalu terjadi bersamaan dengan defisit neurologis. Sebaliknya, korelasi antara penampilan radiologis dan defisit neurologis dapat diamati dalam kasus CT karena lesi yang ditemukan pada CT mencerminkan keparahan neurodegenerasi yang lebih besar. (Ferguson, K. J. et al., 2018)

Di antara banyak skala CT yang digunakan untuk menilai keparahan leukoaraiosis adalah yang dikembangkan oleh Erkinjuntti et al. pada tahun 1987, Rezek et al., serta skala yang diterbitkan pada tahun 1991-1995 oleh Blennow et al., Charletta et al., dan Lopez et al. Namun, skala dikembangkan pada tahun 1992 oleh van Swieten et al. telah digunakan paling umum baik CT maupun MRI. Dalam skala ini, bagian "anterior" dan "posterior" dari setiap irisan otak dievaluasi secara terpisah pada tingkat pleksus vaskular dari kornu ventrikel posterior, bagian tengah ventrikel lateral, dan korona radiata, skor penilaian sesuai dengan berikut ini : (Marek. et al, 2018; Van Swieten, J. C., 1990)

0 - tidak ada lesi,

1 - keterlibatan sebagian materi putih,

dan 2 - meluas sampai area subkortikal;

(skor maksimum adalah 4 untuk bagian "anterior" dan "posterior").

Dengan kemajuan MRI, beberapa skala untuk modalitas ini telah diusulkan untuk menilai tingkat keparahan keterlibatan materi putih, mulai dari skala dikotomi sederhana hingga berbagai skala terperinci yang diajukan oleh Awad dkk., Gerard dan Weisberg, Figiel et al., Schmidt et al., Scheltens et al., Breteler et al., Victoroff et al., Manolio et al., Dan Fukuda et al. Perlu dicatat bahwa skala yang dikembangkan oleh Fazekas et al. pada tahun 1987 telah digunakan paling umum dalam praktik klinis. Skala empat poin ini menilai keterlibatan materi putih periventrikular (PVWM) dan keterlibatan materi putih dalam (DWM). (Marta M. et al, 2018; Fazekas F. et al, 1987)

Sistem penilaian untuk materi periventrikular adalah sebagai berikut:

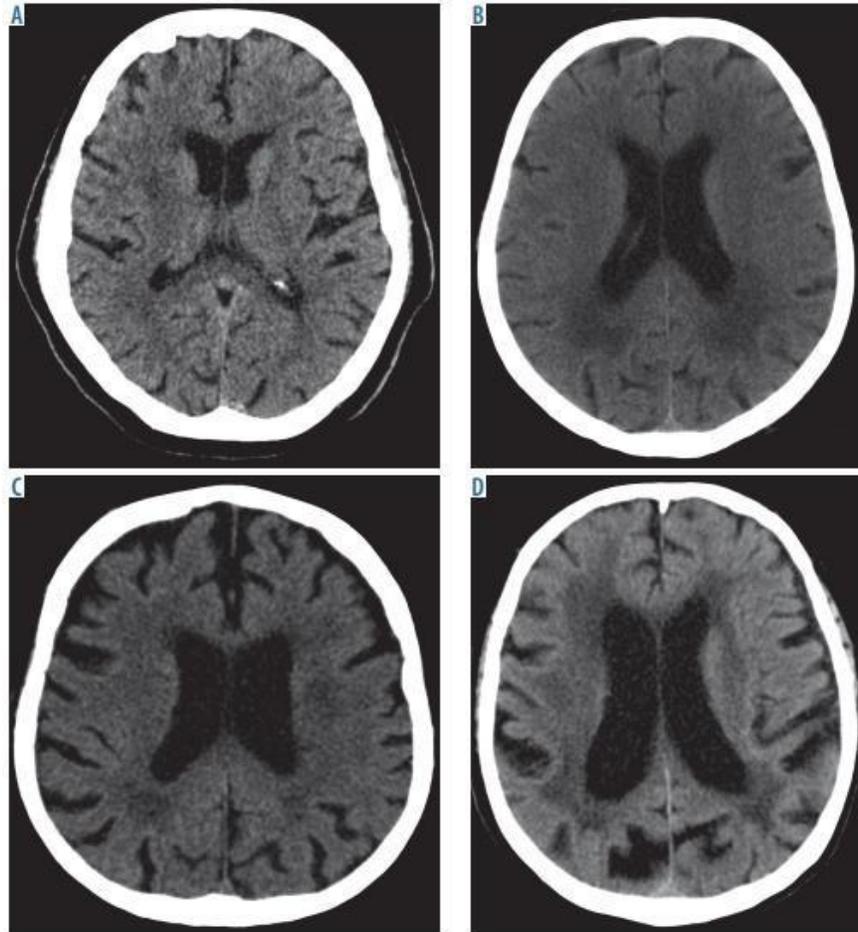
- 0 - tidak ada lesi,
- 1 - "topi" atau garis setipis pensil,
- 2 - "halo" halus, dan
- 3 - sinyal periventrikular ireguler yang meluas ke materi putih dalam.

Sistem penilaian untuk materi putih dalam adalah sebagai berikut: 0 - tidak ada lesi,

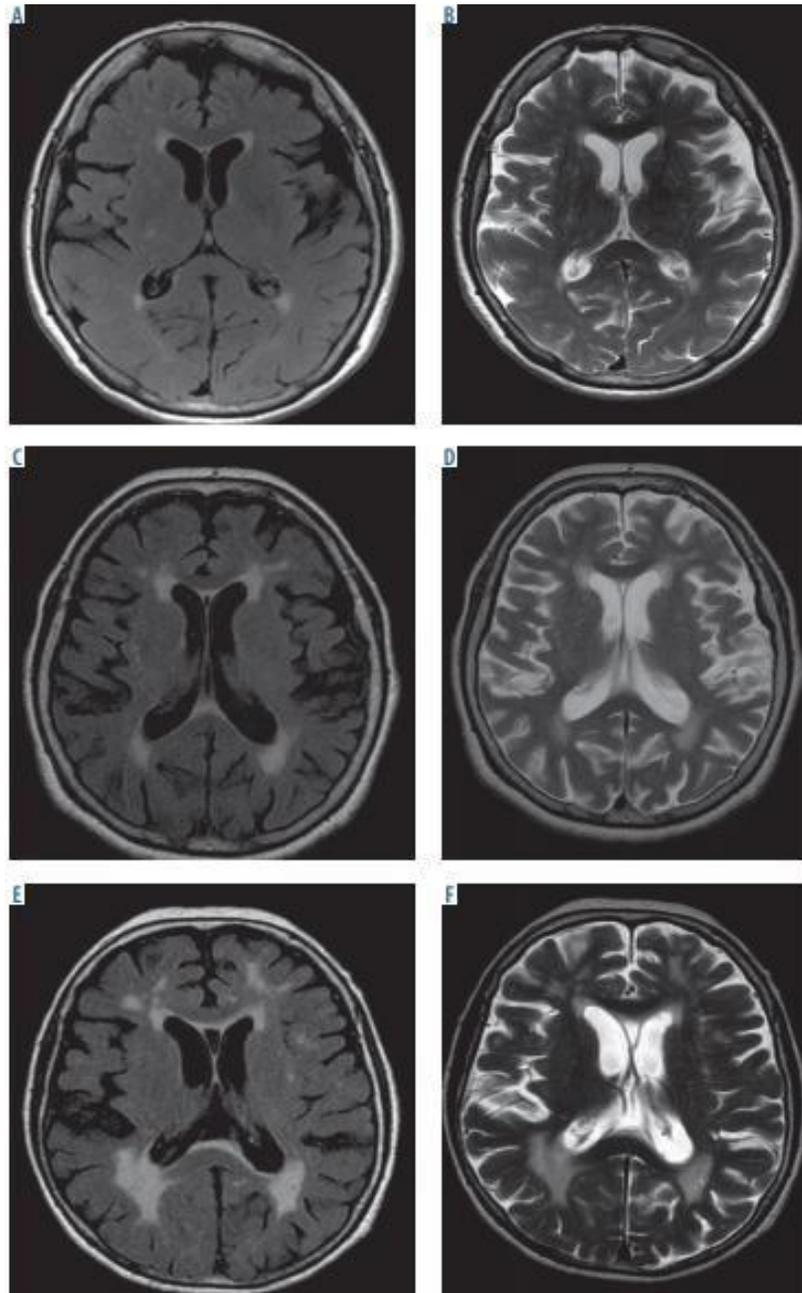
- 1 - fokus punctate,
- 2 - mulai menyatu, dan
- 3 - area yang besar dan rapat.

(Lesi materi putih lanjut, dengan skor 3, secara morfologis mirip dengan leukoaraiosis).

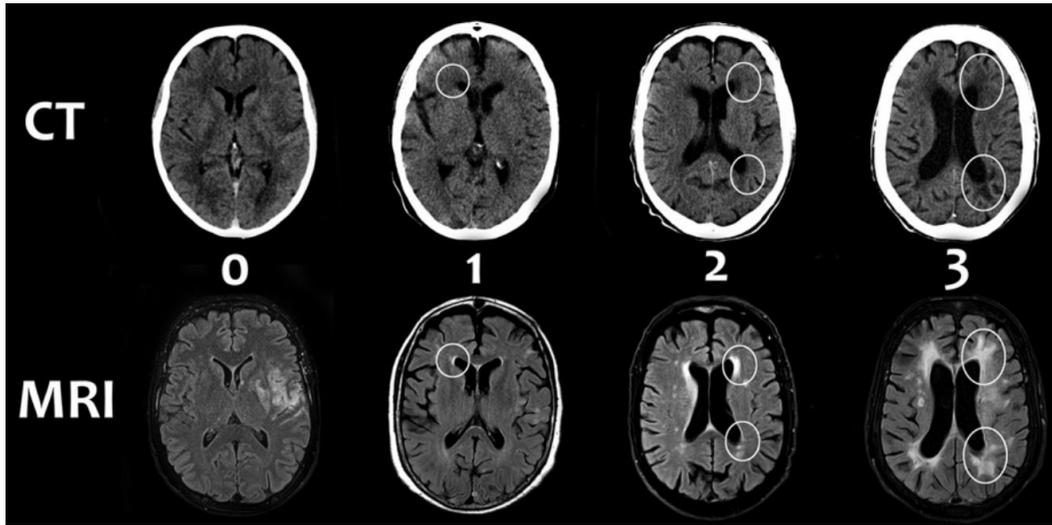
Sulit untuk memastikan skala mana yang paling tepat dijelaskan di atas. Beberapa dari mereka menekankan ukuran dan jumlah lesi, sedangkan yang lain menilai persentase keterlibatan materi putih atau seperti halo dan lesi setipis pensil. Mayoritas skala, setidaknya sampai taraf tertentu, merujuk pada area anatomi di mana lesi leukoaraiosis cenderung terjadi. Karena resolusi jaringan yang lebih baik, MRI memungkinkan analisis rinci lesi leukoaraiotik. Mengenai skala sederhana, evaluasi keparahan leukoaraiosis bisa sulit karena sifat subjektif dari penilaian dan pengalaman penilai. Di sisi lain, menggunakan skala yang kompleks dan memakan waktu mungkin tidak layak dalam pengaturan klinis yang sibuk. Berdasarkan ulasan literatur yang relevan, kami menemukan skala van Swieten untuk CT dan Fazekas untuk MRI menjadi yang paling umum digunakan dalam praktek klinis.



Gambar 5. Gambar CT Scan otak pada level sistem ventrikel menunjukkan tingkat keparahan masing-masing leukoaraiosis. A) Derajat 1 - lesi hipodens kecil dapat dilihat di sekitar kornu anterior ventrikel lateral. B) Derajat 2 - lesi hipodens konfluen yang difus dapat terlihat di sekitar kornu posterior ventrikel lateral yang meluas ke korteks serebral. C) Derajat 3 - lesi yang meluas ke daerah subkortikal terlihat di kornu posterior ventrikel lateral; lesi leukoaraiosis kurang jelas di bagian anterior otak. D) Derajat 4 - lesi hipodens difus terlihat di sekitar ventrikel dan di centrum semioval



Gambar 6. Sekuens MRI, T2, dan FLAIR pada level sistem ventrikel menunjukkan leukoaraiosis. A-B) Lesi hiperintens ringan terlihat sebagai fokus yang kecil, tersebar, buram - Fazekas derajat 1. C-D) Lesi moderat terlihat sebagai fokus yang konfluens dan luas dari intensitas sinyal abnormal di sekitar ventrikel dan di daerah subkortikal - Fazekas derajat 2. E-F) Lesi leukoaraiotic yang parah terlihat sebagai fokus hiperintens yang konfluen dan luas - Fazekas grade 3



Gambar 7. Perbandingan gambaran leukoaraiosis pada CT dengan MRI memperlihatkan keunggulan dalam penggunaan MRI terutama pada lesi-lesi hiperintens yang masih dini dan derajat leukoaraiosis yang masih rendah

II.8. Diffuse Weighted Imaging

Semua komponen yang terbentuk dari atom-atom terhubung satu sama lain dan membentuk molekul. Molekul-molekul ini bergerak secara *continuous* seiring dengan interaksi dengan lingkungan sekitarnya. Ada dua pergerakan yang dideteksi dalam jaringan. Gerakan yang pertama yaitu pergerakan koheren dalam jumlah yang besar, contohnya pada darah atau *cerebrospinal fluid*. Pergerakan ini diakibatkan karena adanya perbedaan tekanan pada dua tempat yang berbeda, contohnya pada kontraksi jantung yang dalam hal ini dapat dideteksi menggunakan MR *angiography*. Selain dari pergerakan *coherent bulk flow* tadi, adapula gerakan yang meliputi komponen yang lebih kecil yaitu *translational motion* salah satunya proses yang disebut sebagai difusi. Difusi

berlangsung akibat adanya perbedaan konsentrasi pada kedua lingkungan contohnya pada membran sel. (Brown,2003)

Pergerakan difusi pada molekul tersebut terjadi karena adanya perbedaan konsentrasi seperti pada dinding membran sel. Difusi sendiri merupakan keadaan termodinamik dan keadaan *nonquilibrium* yang mengakibatkan distribusi udara dan nutrisi secara acak dari *extracellular space* ke dalam intrasel. Terdapat area transit dari regio dengan konsentrasi tinggi ke konsentrasi rendah, dengan analog yaitu konduksi yang mengalir dari area yang panas ke arah area dingin. Dari segi fisika nya, difusi dikarakteristikan secara konstanta sebagai suatu *diffusion coefficient* D , dengan satuannya yaitu mm^2/s yang menggambarkan sebagai jumlah material yang dialirkan sepanjang membran sel. (Brown, 2003)

Dari keterangan diatas maka disimpulkan difusi adalah keadaan untuk menggambarkan pergerakan molekul ekstraseluler karena suatu pengaruh termal. Pergerakan ini terbatas pada suatu struktur seperti ligament, membran, atau struktur makromolekul. Difusi ini dilakukan pada pemeriksaan MRI selama bertahun-tahun. Metode dasar yang digunakan yaitu memakai *symmetric pair* dari pulsasi gradient untuk meningkatkan kapasitas *spin dephasing* yang di observasi pada *spin echo* yang dikenal sebagai metode *Stejskal-Tanner*. Gerakan *spin* sepanjang pulsasi gradient berbeda dengan efek dari pulsasi gradient itu sendiri dan tidak

di *rephase* saat *echo time* sehingga hilangnya sinyal amplitude pada *spin* tersebut.

Sensitifitas sinyal pada Gerakan (*motion*) untuk teknik diatas digambarkan dengan *b value*. Besaran *b value* dapat diperoleh dengan amplitude gradient yang lebih besar. Aplikasi MRI dengan menggunakan Teknik ini dinamakan *diffusion-weighted imaging*. Jaringan dengan nilai *D value* yang rendah mengakmbarkan pergerakan yang kecil sehingga menunjukkan *signal loss* atau tidak terlalu baik saat pencitraan. Jaringan dengan nilai *D value* yang lebih besar mempengaruhi attenuasi yang dihasilkan secara signifikan selama proses *gradient pulse*. (Brown, 2003)

Dari segi biologi maka pengukuran difusi ini dipengaruhi oleh beberapa faktor. Yang pertama yaitu *perfusional blood flow*. Perfusi yang normal dari aliran darah dapat dinilai dengan Teknik MRI yang sudah dijelaskan, namun pada lingkungan yang lebih kecil dalam mikroskopik pembuluh darah didalam *voxel* jaringan mengakibatkan adanya *loss signal*, yang diketahui sebagai *intravoxel incoherent motion* yang harus dibedakan dengan *diffusion*. Karena alasan ini maka pengukuran *diffusion* pada jaringan secara *in vivo* secara kuantitatif dikenal sebagai *apparent diffusion coefficient (ADC)*. (Brown, 2003)

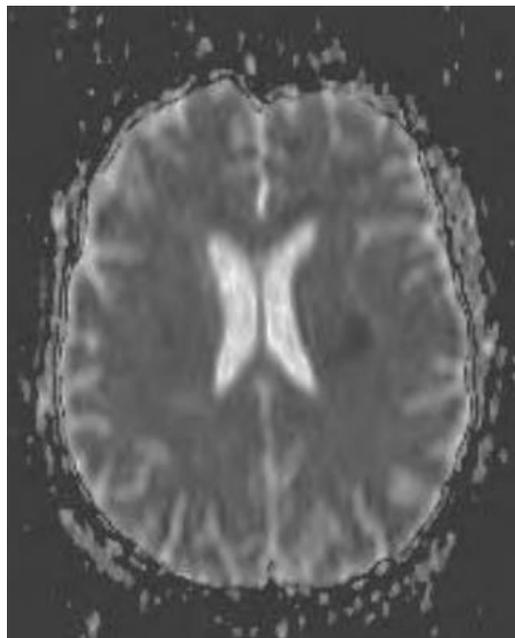
Faktor kedua yang mempengaruhi dari *diffusion* yaitu *T2 effects*. Pengukuran *diffusion* oleh MRI dibuat dengan menggunakan teknik *echo-based* dengan waktu TE yang relative panjang (70 ms atau lebih panjang)

sehingga menghasilkan gambaran *T2 weighted* yang signifikan, maka seperti yang sudah dijelaskan bahwa *signal loss* yang hilang pada perubahan dari *T2 relaxation times* pada jaringan sulit dibedakan dengan perubahan nilai ADC. (Brown, 2003)

Faktor terakhir yang berpengaruh pada *diffusion* yaitu *directional dependence*. Secara umum *diffusion* bersifat isotropic yang berarti pada *D value* mempunyai nilai yang sama pada semua arah. Hal tersebut berbeda pada jaringan. *Diffusion* pada jaringan bersifat anisotropic, yang menandakan *ADC value* berbeda pada setiap jaringan. Lebih jelasnya maka *ADC value* merupakan *tensor quantity* yang menunjukkan matriks dengan pola non-diagonal. Sebagai tambahan, prinsip dari axis untuk tensor secara umum tidak bersamaan dengan axis gradient atau secara khususnya pada anatomi tubuh. Dengan kata lain, arah dari difusi secara sensitive belum tentu dapat terlihat. (Brown, 2003)

Pada area dengan difusi yang terbatas, nilai ADC akan rendah karena ruang pada ekstraselular menjadi sempit, hal ini berbalik dengan area yang ekstraselularnya luas, maka nilai ADC akan semakin tinggi contohnya pada jaringan liver atau jaringan *gray matter* yang normal. DWI menekankan bagian mana yang ditentukan secara kuantitatif oleh ADC. Hal ini diperoleh dengan menggunakan gradien-gradien. Pada Teknik tersebut, perbedaan nilai ADC yang didapat dari dua gradien yang berbeda. Gradien pertama merupakan *magnetic dephase* dari atom

hidrogen, sedangkan gradient kedua berasal dari proses *rephase* dari atom hidrogen tersebut. Pada jaringan yang nilai ADC nya rendah, molekul-molekul terutama yang terkandung atom hydrogen didalamnya, cenderung statis karena pergerakan molekul yang terbatas, Pada pencitraan difusi, jaringan dengan nilai ADC yang rendah menunjukkan intensitas yang rendah dibandingkan dengan jaringan abnormal dengan nilai ADC yang juga rendah. Difusi dikatakan restriksi apabila ditemukan adanya patologi atau kelainan, sehingga intensitas pada lesi akan meningkat. Perubahan signal intensitas pada difusi bergantung pada nilai ADC suatu jaringan, kekuatan, interval dan durasi dari gradien yang ditentukan oleh nilai b dalam satuan s/mm^2 . (Westbrook, 2019)



Gambar 8. Gambaran dari *ADC map*. Gambaran dengan pixel rendah menunjukkan restriksi pada pergerakan air. Amplitude dengan pixel tinggi menandakan pergerakan bebas dari molekul air

Tabel 1. Tabel nilai normal ADC pada jaringan otak

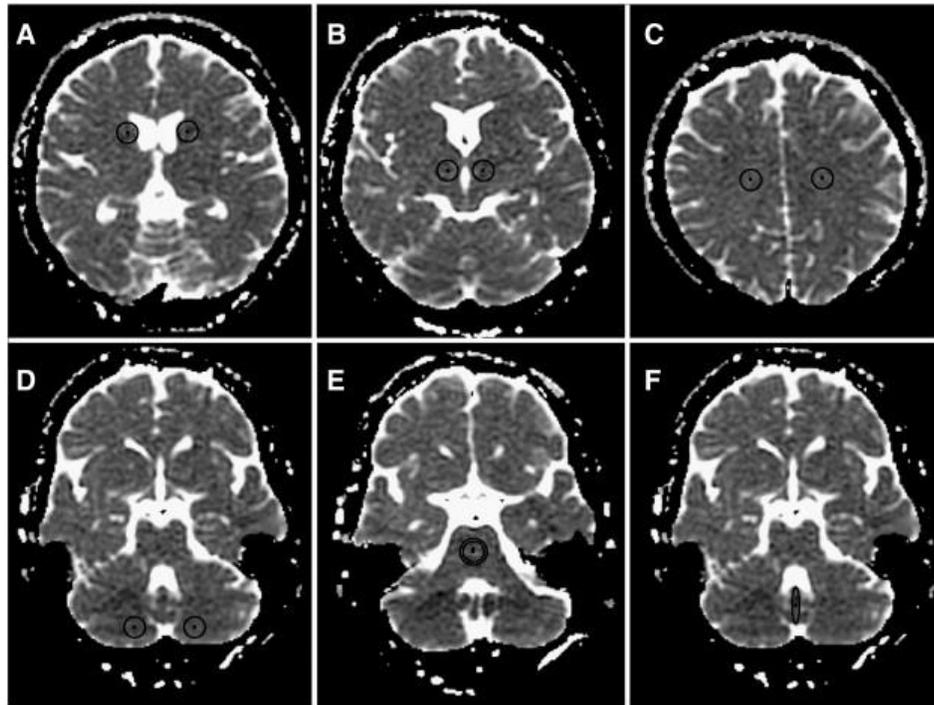
	Nilai ADC ($\times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$)
White matter	670-800
Deep grey matter	700-850
Cortical grey matter	800-1000
CSF	3000-3400

Umumnya penggunaan DWI dan ADC lebih umum pada tumor untuk melihat morfologik dari lesi salah satunya adalah ada tidaknya restriksi cairan dari suatu lesi. Selain dari tumor dan SOL, penggunaan DWI dan ADC juga populer pada kasus-kasus stroke dimana terjadi perubahan dari neuron di otak dengan adanya kematian jaringan disusul dengan adanya glisis dari sel glial yang berdampak pada perubahan intra dan ekstraselular sel. (Westbrook, 2019)

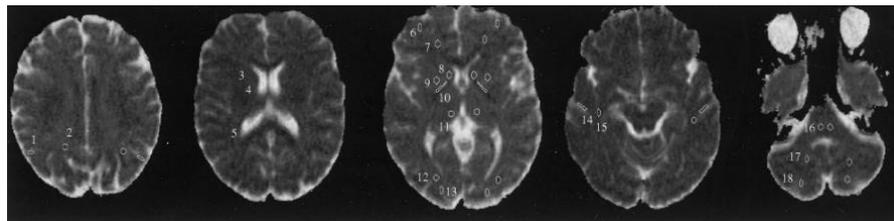
Sel-sel normal dijaga oleh karena konsentrasi gradient dari ion natrium ekstraselular dari ion kalium yang berada intraselular, dikelilingi oleh molekul air dan mengandung molekul air. Proses enzymatic bertanggung jawab dalam memelihara gradenitn ini yang dikenal dengan *active transport* atau *sodium-potassium-ATP pump*. Energi yang dibutuhkan untuk proses ini berasal dari *adenosine triphosphate* (ATP) dan membutuhkan oksigen sebagai suatu *reactants* sebagai bahan bakar produksinya. Oksigen yang butuhkan untuk proses ini didistribusikan oleh paru-paru ke jaringan sekitar, dikoordinasi oleh hemoglobin yang

ditemukan di eritrosit. Dipengaruhi oleh onset dari iskemia dan hilangnya oksigen pada jaringan, maka nilai *ADC* pada jaringan yang terkena efek tersebut cenderung menurun, karena adanya *dephasing signal* dan peningkatan sinyal amplitude. Walaupun penurunan nilai *ADC* ini belum jelas diketahui, namun beberapa teori mengatakan adanya perubahan permeabilitas pada membran terhadap ion natrium dan kalium disertai peningkatan molekul air intraselular. Penurunan *ADC value* bersifat reversible seiring dengan kembalinya pola dari aliran darah sebagai kompensasi terjadinya *cell membrane breakdown*. (Brown, 2003)

Meski masih belum umum digunakan dalam penilaian *aging*, namun ada beberapa penelitian yang menggunakan modalitas dan sekuens DWI dan *ADC* dalam menilai morfologik otak. Dengan pengaruh usia, adanya penurunan volume dari otak, *rim periventricular*, pelebaran sulci penurunan neuron subcortical hingga penurunan ukuran dari sel terutama pada area white matter yang mengakibatkan adanya peningkatan ruang ekstraselular pada otak dan berpengaruh pada nilai *ADC* yang erat kaitannya dengan pergerakan sel ekstraselular. (Klimas,2013)



Gambar 9. Area-area yang dinilai menggunakan ADC Value yang berhubungan dengan *brain aging*, periventrikel (a), thalamus(b), centrum semiovale(c), cerebellum(d), pons(e), dan vermis cerebelli(f)



Gambar 10. Beberapa area yang dapat dinilai pada otak yang normal yang bisa dikaji berhubungan dengan *aging* seperti area grey dan white matter lobus parietal, cornu anterior, mid dan cornu posterior ventrikel lateralis, grey dan white matter lobus frontalis, thalamus, grey dan white matter lobus occipitalis, pons, grey dan white matter cerebellum

Meski beberapa literatur sudah menemukan interval normal dari area grey dan white matter, namun tidak menutup kemungkinan pada orang-orang yang mengalami degenerasi pada otak juga mengakibatkan perubahan pada nilai ADC value yang dikarenakan beberapa faktor baik internal maupun eksternal yang sudah dijelaskan di atas. (Klimas, 2013)