

TESIS

KORELASI DERAJAT LEUKOARAIOSIS MENGGUNAKAN SKOR FAZEKAS PADA *MAGNETIC RESONANCE IMAGING* (MRI) KEPALA TERHADAP GANGGUAN KOGNITIF BERDASARKAN SKOR *MINI MENTAL STATE EXAMINATION* (MMSE)

CORRELATION OF DEGREE OF LEUCOARAIOSIS USING FAZEKAS SCORES ON MAGNETIC RESONANCE IMAGING (MRI) OF THE HEAD TO COGNITIVE DISORDERS BASED ON MINI MENTAL STATE EXAMINATION (MMSE) SCORE



OLEH :

dr. Nurcholish Akbar Monayo

C125181001

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

**KORELASI DERAJAT LEUKOARAIOSIS MENGGUNAKAN SKOR
FAZEKAS PADA *MAGNETIC RESONANCE IMAGING* (MRI) KEPALA
TERHADAP GANGGUAN KOGNITIF BERDASARKAN SKOR *MINI
MENTAL STATE EXAMINATION* (MMSE)**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Dokter Spesialis-1

Program Studi Ilmu Radiologi

Disusun dan diajukan oleh:

dr. Nurcholish Akbar Monayo

Kepada

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

LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR

KORELASI DERAJAT LEUKOARAIOSIS MENGGUNAKAN SKOR FAZEKAS PADA
MAGNETIC RESONANCE IMAGING (MRI) KEPALA TERHADAP GANGGUAN KOGNITIF
BERDASARKAN SKOR MINI MENTAL STATE EXAMINATION (MMSE)

Disusun dan diajukan oleh :

NURCHOLISH AKBAR MONAYO

Nomor Pokok :C125181001

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 4 Oktober 2022
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

Pembimbing Utama

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

Pembimbing Pendamping

dr. Rafiqah Rafiq, Sp.Rad (K), M.Kes
NIP. 19820525 200812 2 001

Ketua Program Studi



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

Dekan Fakultas



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK
NIP. 19680530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Nurcholish Akbar Monayo

NIM : C125181001

Program Studi : Ilmu Radiologi

Jenjang : S2/PPDS-1

Menyatakan dengan ini bahwa tesis dengan judul “Korelasi Derajat Leukoaraiosis Menggunakan Skor Fazekas Pada Magnetic Resonance Imaging (MRI) Kepala Terhadap Gangguan Kognitif Berdasarkan Skor Mini Mental State Examination (MMSE)” 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, Oktober 2022

Yang Menyatakan



Nurcholish Akbar Monayo

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Allah SWT karena rahmat dan hidayah-Nya, sehingga saya dapat menyelesaikan karya akhir ini yang berjudul **“Korelasi Derajat Leukoaraiosis Menggunakan Skor Fazekas Pada Magnetic Resonance Imaging (MRI) Kepala Terhadap Gangguan Kognitif Berdasarkan Skor Mini Mental State Examination (MMSE)”**. Karya akhir ini disusun sebagai tugas akhir dalam Program Studi Dokter Spesialis-1 (Sp-1) Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Saya menyadari bahwa karya akhir ini masih sangat jauh dari sempurna sehingga dengan segala kerendahan hati saya mengharapkan kritik, saran, dan koreksi dari semua pihak. Pada kesempatan ini pula saya ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada:

1. dr. Junus A.B. Baan Sp.Rad (K) sebagai pembimbing I yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran dalam memberikan arahan kepada penulis pada waktu penyusunan usulan penelitian ini dan memotivasi untuk menyelesaikan usulan penelitian ini.
2. dr. Rafikah Rauf Sp.Rad (K), M.Kes sebagai pembimbing II yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran dalam memberikan arahan kepada penulis pada waktu penyusunan usulan penelitian ini dan memotivasi untuk menyelesaikan usulan penelitian ini.
3. DR. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM sebagai pembimbing III yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran dalam memberikan arahan kepada penulis pada waktu penyusunan usulan penelitian ini dan memotivasi untuk menyelesaikan usulan penelitian ini.

4. Seluruh staf pengajar dibagian Ilmu Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin tanpa terkecuali (khususnya **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. Eny Sanre, Sp.Rad (K), M.Kes 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. Nikmatia Latief, Sp.Rad (K), dr.Junus Baan, Sp.Rad (K), dr. Luthfy Attamimi, Sp.Rad, dr. Dario Nelwan, Sp.Rad(K), dr. Rafika Rauf, Sp.Rad (K), M.Kes, dr. Rosdianah, Sp.Rad, M.Kes, dr. Isqandar Mas'oud, Sp.Rad (Alm), dr. Sri Muliati, Sp.Rad, Dr. dr. Shofiyah Latief, Sp.Rad (K), dr. Erlin Sjahril, Sp.Rad (K), dr. Suciati Damopolii, Sp.Rad(K), M.Kes, dr. St. Nasrah Aziz, Sp.Rad, dr. Achmad Dara, Sp.Rad, dr. Isdiana Kaelan, Sp.Rad, dr. Amir, Sp.Rad, dr. M. Abduh, Sp.Rad, dr.Taufiqquhidayat, Sp.Rad, dr. Besse Arfiana Arif, Sp.Rad (K), M.Kes, dr. Alia Amalia, Sp.Rad, dan dr. Nur Amelia Bachtiar, MPH, Sp.Rad, serta seluruh pembimbing dan dosen) atas bimbingan selama penulis menjalani pendidikan maupun dalam penyusunan karya akhir ini.**
5. Rektor dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar, atas kesediaannya menerima penulis sebagai peserta didik pada Program Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu di Bagian Radiologi Universitas Hasanuddin Makassar.
6. Koordinator Program Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu Universitas Hasanuddin yang senantiasa memantau dan membantu kelancaran pendidikan penulis.

7. Teman-teman PPDS, serta seluruh teman sejawat residen Radiologi atas semua bantuan, dukungan, doa dan persaudaraan yang diberikan selama penulis menjalani pendidikan hingga menyelesaikan karya akhir ini.
8. Seluruh 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 kerja samanya
9. Kepada semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu per satu, yang telah memberikan dukungan, bantuan dan doanya. Saya ucapkan banyak terima kasih.

Saya berharap agar karya akhir ini dapat memberikan manfaat bagi perkembangan Ilmu Radiologi di masa yang akan datang. Akhir kata, saya memohon maaf yang sebesar-besarnya atas segala khilaf dan salah mulai dari awal penelitian sampai akhir penulisan karya akhir ini.

Makassar, November 2022

Penulis

ABSTRAK

NURCHOLISH AKBAR MANOYA. *Korelasi Derajat Leukoaraiosis Berdasarkan Skor Fazekas pada Magnetic Resonance Imaging (MRI) Kepala terhadap Gangguan Kognitif Berdasarkan Skor Mini Mental State Examination (MMSE)* (dibimbing oleh Junus A.B. Baan, Rafikah Rauf Andi Alfian Zainuddin, Cahyono Kaelan).

Leukoaraiosis merupakan bagian dari proses penuaan serta indikator kerusakan otak pada orang tua, yang ditandai dengan adanya disfungsi kognitif. Namun, hubungan antara gangguan kognitif dan pasien dengan leukoaraiosis masih kurang dipahami. Penelitian ini bertujuan menilai korelasi antara derajat leukoaraiosis terhadap gangguan kognitif. Metode pengumpulan data digunakan *cross-sectional*. Tempat penelitian di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar pada bulan Mei 2022 hingga sampel tercukupi. Seluruh pasien berusia di atas 40 tahun yang melakukan pemeriksaan MRI kepala dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi diikutkan dalam penelitian ini. Penelitian ini telah mendapat persetujuan dari komisi Etik. Derajat leukoaraiosis dinilai menggunakan skala Fazekas. Adapun gangguan kognitif dinilai menggunakan skor mini mental *state examination* (MMSE). Program SPSS versi 26.0 digunakan untuk analisis data. Uji univariat berupa frekuensi, presentasi, atau rerata, standar deviasi, nilai minimum dan maksimum. Uji bivariat menggunakan uji korelasi spearman. Hasil penelitian terdiri dari 39 orang 10 orang (25,6%) memiliki gangguan kognitif ringan dan 29 orang (74,4%) tidak memiliki gangguan kognitif 6 orang (15,4% dengan derajat leukoaraiosis 0, 18 orang (46,2%) memiliki derajat leukoaraiosis 1, 10 orang (25,6%) memiliki derajat leukoaraiosis 2 dan 5 orang (12,8%) memiliki derajat leukoaraiosis 3. Terdapat korelasi negatif antara derajat leukoaraiosis dengan gangguan kognitif ($p=0,008$). Dengan demikian derajat leukoaraiosis menggunakan skala Fazekas dapat digunakan mendiagnosis dini gangguan kognitif. Sehingga, dapat segera mencegah keparahan gangguan kognitif.

Kata kunci: gangguan kognitif, leukoaraiosis, mini mental *state examination*, Fazekas



ABSTRACT

NURCHOLISH AKBAR MONAYO. *Correlation Between Fazekas Scale for the Degree of Leukoaraiosis and the Score on Mini Mental State Examination (MMSE) for Cognitive Disorders* (supervised by Junus A.B. Baan, Rafikah Rauf, Andi Alfian Zainuddin, and Cahyono Kaelan)

Leukoaraiosis is a part of aging process and an indicator of brain damage in the elderly, characterized by cognitive dysfunction. However, the correlation between cognitive impairment and patients with leukoaraiosis is still poorly understood. The aim of this study is to assess the correlation between the degree of leukoaraiosis and cognitive impairment. The research was conducted at Dr. RSUP. Wahidin Sudirohusodo, Makassar in May 2022 until the sample was sufficient, using a cross-sectional research design. All patients aged over 40 years who underwent a head Magnetic Resonance Imaging (MRI) examination and met the inclusion and exclusion criteria were included in this study. This study was approved by the Ethics Commission. The degree of leukoaraiosis was assessed using Fazekas scale, while cognitive impairment was assessed using mini mental state examination (MMSE) score. The SPSS version 26.0 program was used for data analysis. Univariate tests were in the form of frequency, percentage, or mean, standard deviation, minimum, and maximum values and bivariate test used Spearman's correlation test. The results show that this study consists of 39 people. There are 10 people (25.6%) having mild cognitive impairment and 29 people (74.4%) not having cognitive impairment, six people (15.4%) having leukoaraiosis degree 0, 18 people (46.2%) having leukoaraiosis grade 1, 10 people (25.6%) having a degree of leukoaraiosis 2, and five people (12.8%) having a degree of leukoaraiosis 3. There is a negative correlation between the degree of leukoaraiosis and cognitive impairment ($p = 0.008$). In conclusion, the degree of leukoaraiosis using Fazekas scale can be used for early diagnosis of cognitive disorders so that it can immediately prevent the severity of cognitive disorders.

Keywords: cognitive disorders, Fazekas Scale, leukoaraiosis, mini mental state examination



DAFTAR ISI

SAMPUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	lii
PERNYATAAN KEASLIAN	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK	viii
DAFTAR ISI	x
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Hipotesis Penelitian	5
1.5 Manfaat Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Leukoaraiosis.....	7
2.1.1 Definisi.....	7
2.1.2 Anatomi.....	8
2.1.3 Epidemiologi.....	10
2.1.4 Etiologi dan faktor risiko.....	12
2.1.5 Patofisiologi.....	13
2.1.6 Gejala klinis.....	15
2.1.7 Pencitraan leukoaraiosis.....	17
2.1.7.1 Skor fazekas.....	19
2.2 Mini Mental State Examination (MMSE).....	25

2.2.1 Definisi.....	25
2.2.2 Cara pengukuran.....	25
2.3 Hubungan derajat leukoaraiosis menggunakan skor Fazekas dengan gangguan kognitif berdasarkan Mini Mental State Examination (MMSE).....	27
BAB III KERANGKA PENELITIAN	
3.1 Kerangka teori.....	30
3.2 Kerangka konsep.....	31
BAB IV METODOLOGI PENELITIAN	
4.1 Desain penelitian	32
4.2 Tempat dan waktu penelitian.....	32
4.3 Populasi penelitian	32
4.4 Sampel dan cara pengambilan sampel	32
4.5 Kriteria inklusi dan eksklusi.....	33
4.6 Ijin penelitian dan ethical clearance.....	34
4.7 Alokasi subjek dan cara kerja.....	34
4.8 Alur penelitian dan pengumpulan data.....	35
4.9 Identifikasi variabel.....	35
4.10 Definisi operasional.....	36
4.11 Pengolahan dan analisis data.....	38
BAB V HASIL	
5.1 Karakteristik Responden	39
5.2 Analisis Skor Mini Mental State Examination (MMSE).....	41
5.3 Hubungan Usia, Jenis Kelamin dan Riwayat Penyakit dengan Gangguan Kognitif berdasarkan Skor Mini Mental State Examination (MMSE).....	42
5.4 Hubungan Usia, Jenis Kelamin dan Riwayat Penyakit dengan Derajat Leukoaraiosis menggunakan Skala Fazekas.....	43
5.5 Korelasi antara Derajat Leukoaraiosis menggunakan Skala Fazekas terhadap Gangguan Kognitif berdasarkan Skor Mini Mental State Examination (MMSE).....	44

BAB VI PEMBAHASAN

6.1 Hubungan Usia, Jenis Kelamin dan Riwayat Penyakit dengan Gangguan Kognitif berdasarkan Skor Mini Mental State Examination (MMSE).....	46
6.2 Hubungan Usia, Jenis Kelamin dan Riwayat Penyakit dengan Derajat Leukoaraiosis menggunakan Skala Fazekas.....	50
6.3 Korelasi antara Derajat Leukoaraiosis menggunakan Skala Fazekas terhadap Gangguan Kognitif berdasarkan Skor Mini Mental State Examination (MMSE).....	51
6.4 Keterbatasan Penelitian	53

BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan.....	54
7.2 Saran.....	54

DAFTAR PUSTAKA	56
-----------------------------	----

LAMPIRAN	65
-----------------	----

DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
1. Tipe Traktus <i>White Matter</i>	9
2. Grading lesi <i>white matter</i> (WML) dengan skala Fazekas	19
3. <i>Computed tomography</i> tingkat sistem ventrikel.....	20
4. <i>Magnetic resonance imaging</i> (MRI) menurut skala Fazekas	21
5. <i>magnetic resonance imaging</i> (MRI) FLAIR leukoaraiosis.....	21
6 MRI sequence otak, T2, dan FLAIR leukoaraiosis	22
7. Peringkat hiperintensitas <i>white matter</i> (WMH) menurut skala Fazekas pada MRI.....	23
8. Pola WMH yang berbeda pada T2 FLAIR MRI	23
9. Peringkat hiperintensitas <i>white matter</i> (WMH) menurut skala Fazekas pada MRI (lanjutan)	24

DAFTAR TABEL

Nomor	Halaman
1. Traktus <i>White Matter</i>	9
2. Mini Mental State Examination (MMSE).....	26
3. Karakteristik Responden.....	39
4. Analisa Skor Mini Mental State Examination (MMSE).....	41
5. Hubungan Usia, Jenis Kelamin, dan Riwayat Penyakit dengan Gangguan Kognitif berdasarkan MMSE.....	42
6. Hubungan Derajat Leukoaraiosis dengan Usia, Jenis Kelamin, dan Riwayat Penyakit.....	43
7. Rerata Skor MMSE berdasarkan Derajat Leukoaraiosis.....	45
8. Korelasi Derajat Leukoaraiosis dengan Skor MMSE.....	45

DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

Lambang/Singkatan	Arti dan Keterangan
BBB	= <i>Blood Brain Barrier</i>
CSF	= <i>Cerebrospinal Fluid</i>
CT	= <i>Computed Tomography</i>
DWM	= <i>Deep White Matter</i>
FLAIR	= <i>Fluid-Attenuated Inversion Recovery</i>
HA	= <i>Hipertensi Arterial</i>
LA	= <i>Leukoaraiosis</i>
MCI	= <i>Mild Cognitive Impairment</i>
MMSE	= <i>Mini Mental State Examination</i>
MRI	= <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
<i>PVWM</i>	= <i>Preventricular White Matter</i>
SC	= <i>Subcortical</i>
WML	= <i>White Matter Lesion</i>
WMD	= <i>White Matter Disease</i>
WMH	= <i>White Matter Hyperintense</i>

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor	Halaman
1. Data Lampiran.....	65
2. Data Output SPSS	66
3. Rekomendasi Persetujuan Etik	68
4. Informed Consent	81
5. <i>Curriculum Vitae</i>	87

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

Leukoaraiosis (LA), juga dikenal sebagai lesi *white matter* (WML), adalah fenomena neuroimaging universal yang sering terjadi pada orang tua. Fenomena ini mengacu pada hiperintensitas *white matter* (WMH) yang diamati pada *magnetic resonance imaging* (MRI) kepala pada *T2-weighted* dan *fluid-attenuated inversion recovery* (FLAIR) (Lin Q,2017). Hal ini sangat terkait dengan penuaan, hipertensi, diabetes mellitus, hiperkolesterolemia, dan aterosklerosis. Leukoaraiosis dikaitkan dengan gangguan kognitif pada orang dewasa tua yang sehat dan setelah stroke (Wright A,2018).

White matter terletak di daerah aliran darah arteri yang rentan terhadap kerusakan iskemik. Hal tersebut menunjukkan bahwa lesi *white matter* berasal dari iskemia. Namun, penyebab iskemia masih belum jelas. Studi terbaru menemukan bahwa perubahan hemodinamik mungkin terlibat dalam iskemia *white matter*. Salah satu jenis perubahan hemodinamik yang paling umum adalah gangguan autoregulasi aliran darah serebral (Lin J ,2017). Disfungsi *blood brain barrier* (BBB) telah diusulkan sebagai penyebab lesi *white matter* yang ditandai dengan kebocoran agen kontras intravascular (Hainsworth AH,2017). Penebalan dinding hialin dari arteriol yang berpenetrasi panjang dan gangguan

autoregulasi juga dapat menyebabkan kerusakan iskemia pada substansia alba(Lin Q,2017).

Perubahan *white matter* ini muncul sebagai area atenuasi rendah pada CT dan sebagai area dengan sinyal tinggi pada T2-weighted atau FLAIR MRI. MRI lebih sensitif daripada CT dalam mendeteksi lesi kecil, sementara lesi yang lebih besar dideteksi sama baiknya dengan metode pencitraan. Lesi ini dapat ditemukan di periventrikular, di substansia alba dalam atau keduanya (Grueter BE,2012).

Berdasarkan neuroimaging, tingkat keparahan leukoaraiosis dapat dinilai menggunakan berbagai skala, tergantung pada modalitas pencitraan yang digunakan, yaitu CT atau MRI. Di antara banyak skala CT yang digunakan untuk menilai tingkat keparahan leukoaraiosis, skala van Swieten adalah yang paling umum digunakan. Sedangkan dengan adanya kemajuan MRI, beberapa skala untuk modalitas ini telah diusulkan untuk menilai tingkat keparahan keterlibatan *white matter*. Skala Fazekas merupakan skala yang paling umum digunakan dalam praktek klinis. Skala empat poin ini menilai keterlibatan *periventricular white matter* (PVWM) dan keterlibatan *deep white matter* (DWM). Sistem penilaian untuk *periventricular white matter* adalah sebagai berikut: 0 – tidak ada lesi, 1 – “topi” atau lapisan setipis pensil, 2 – “halo” halus, dan 3 – sinyal periventrikular tidak teratur yang meluas ke *deep white matter*. Sistem penilaian untuk *white matter* dalam adalah sebagai berikut: 0 – tidak ada lesi, 1 – fokus punctata, 2 – mulai menyatu, dan 3 – area yang besar. Lesi

white matter lanjut, dengan skor 3, secara morfologis mirip dengan leukoaraiosis (Marek M,2018)

Terdapat beberapa penelitian yang menunjukkan bahwa derajat fazekas ini mungkin mempengaruhi fungsi kognitif. Seperti penelitian Yang M, dkk (2019) yang menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara derajat fazekas dengan skor *mini mental state examination* (MMSE) ($p < 0,001$), dimana semakin tinggi derajat Fazekas, semakin akan semakin rendah skor MMSE yang ditemukan (Yang M,2019). Begitu juga dengan penelitian Wang J,dkk (2022), ditemukan bahwa skor Fazekas yang lebih tinggi ditemukan pada kelompok demensia dengan penilaian MMSE ($p = 0,003$) (Wang J,2022)

Kerusakan *white matter* dapat menyebabkan gangguan kognitif dengan mengganggu koneksi di dalam atau di antara jaringan saraf. Lesi subkortikal dan periventrikular dapat merusak serat U loop pendek dan serat asosiasi panjang, yang dapat mengganggu komunikasi di dalamnya dan di antara jaringan fungsional yang penting untuk kinerja kognitif (van den Heuvel dan Hulshoff Pol, 2010).

Mini-Mental State Examination (MMSE) merupakan salah satu instrumen skrining kognitif yang paling sering digunakan dalam praktik klinis, yang terdiri dari 30 poin dengan pertanyaan-pertanyaan yang mencakup orientasi waktu (5 poin), orientasi tempat (5 poin), registrasi (3 poin) , perhatian (5 poin), mengingat kembali (3 poin), bahasa (2 poin), repetisi (1 poin) , kemampuan mengikuti instruksi yang kompleks (3 poin).

Jika skor yang didapat 0-17 maka dikategorikan sebagai *severe cognitive impairment* (gangguan kognitif parah), 18-23 sebagai *mild cognitive impairment* (gangguan kognitif ringan), dan 24-30 *no cognitive impairment* (tidak ada gangguan kognitif) (Luthfiana A,2019;Folstein MF, et al. 1975)

Berdasarkan latar belakang yang telah dijabarkan diatas, serta masih sedikitnya penelitian tentang hubungan antara derajat Fazekas dengan skor *mini mental state examination* (MMSE) pada *magnetic resonance imaging* (MRI) pasien leukoaraiosis, maka penulis tertarik untuk melakukan penelitian dengan judul ini.

1.2 RUMUSAN MASALAH

Rumusan masalah penelitian ini adalah: “Apakah terdapat korelasi antara derajat leukoaraiosis menggunakan skor Fazekas pada *magnetic resonance imaging* (MRI) kepala terhadap gangguan kognitif berdasarkan skor *mini mental state examination* (MMSE) ?”

1.3 TUJUAN PENELITIAN

1.3.1 Tujuan Umum :

Untuk mengetahui korelasi antara derajat leukoaraiosis menggunakan skor Fazekas pada *magnetic resonance imaging* (MRI) kepala terhadap gangguan kognitif berdasarkan skor *mini mental state examination* (MMSE)

1.3.2 Tujuan Khusus :

- a. Menentukan derajat leukoaraiosis menggunakan skor Fazekas pada *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) kepala
- b. Menentukan derajat gangguan kognitif berdasarkan skor *Mini Mental State Examination* (MMSE) pada pasien leukoaraiosis
- c. Menilai hubungan antara derajat leukoaraiosis menggunakan skor Fazekas pada *magnetic resonance imaging* (MRI) kepala terhadap gangguan kognitif berdasarkan skor *mini mental state examination* (MMSE)

1.4 HIPOTESIS PENELITIAN

Terdapat korelasi antara derajat leukoaraiosis menggunakan skor Fazekas pada *magnetic resonance imaging* (MRI) kepala terhadap gangguan kognitif berdasarkan skor *mini mental state examination* (MMSE)

1.5 MANFAAT PENELITIAN

1.5.1 Manfaat Teoritik

- a. Dapat mengetahui gambaran derajat leukoaraiosis dengan menggunakan skor Fazekas pada *magnetic resonance imaging* (MRI)
- b. Dapat menilai gangguan kognitif berdasarkan skor *mini mental state examination* (MMSE)

- c. Dapat mengetahui hubungan antara derajat leukoaraiosis dan gangguan kognitif

1.5.2 Manfaat Metodologi

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan acuan bagi penelitian-penelitian selanjutnya.

1.5.3 Manfaat Aplikatif

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memudahkan klinisi dalam menilai gangguan kognitif pada individu dengan leukoaraiosis. Sehingga dapat memberikan manajemen yang lebih cepat dan tepat.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 LEUKOARAIOSIS

2.1.1 Definisi

Istilah leukoaraiosis diciptakan pada tahun 1986 oleh Vladimir Hachinski, seorang ahli saraf Kanada, dan mengacu pada sekelompok sindrom klinis yang disebabkan oleh berbagai faktor (Zhang S,2013)

Leukoaraiosis adalah istilah umum yang menunjukkan perubahan konfluen difus *white matter* dengan margin yang sering terlihat tidak teratur pada populasi lanjut usia dengan faktor risiko vaskular. Perubahan yang terlihat adalah hipodens pada gambar *computed tomography* (CT) dan hiperintens pada *magnetic resonance imaging* (MRI) T2 *weighted* dan *flow-attenuated inversion recovery* (FLAIR). Penampilan yang terlihat secara langsung mencerminkan kepadatan proton dan kadar air yang lebih tinggi di *white matter* yang terpengaruh. Istilah ini pertama kali digunakan pada tahun 1987 untuk menggambarkan perubahan *white matter* subkortikal pada CT (Zupan M,2016)

Leukoaraiosis, atau *white matter disease* (WMD), biasanya ditemukan pada orang tua. Karena penyakit pembuluh darah kecil serebral sering ditemukan pada pencitraan neuroradiologis pada populasi lanjut usia. Leukoaraiosis telah terbukti berhubungan dengan stroke berulang, penurunan kognitif, gangguan gaya berjalan, transformasi hemoragik, dan

hasil fungsional setelah stroke iskemik (Leonards CO,2012; Zupan M,2016)

2.1.2 Anatomi

Traktus *white matter* adalah kelompok akson saraf yang memiliki lintasan parallel yang membentuk fasikulus di dalam ruang subkortikal. Tujuannya adalah untuk menghubungkan antar area fungsional otak yang berbeda dan untuk menciptakan jaringan fungsional otak (Pascalau R,2018)

Traktus *white matter* secara luas diklasifikasikan menjadi 3 kelompok menurut konektivitasnya:

1. Serabut proyeksi:

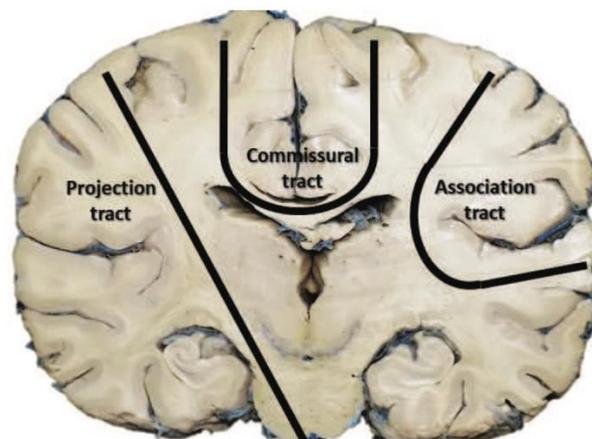
Serabut ini menghubungkan area kortikal dengan inti abu-abu dalam, batang otak, otak kecil, dan sumsum tulang belakang atau sebaliknya.

2. Serabut asosiasi:

Serabut ini menghubungkan area korteks yang berbeda dalam hemisfer yang sama. Serat bisa jarak jauh atau pendek, yang terakhir termasuk serat U subkortikal. Traktus panjang utama meliputi cingulum, fasciculus oksipitofrontalis superior dan inferior; fasikulus kasar; fasikulus longitudinal superior (SLF), termasuk fasikulus arkuata; dan fasciculus longitudinal inferior (occipitotemporal).

3. Serabut komisura:

Serabut ini menghubungkan area kortikal yang serupa di 2 hemisfer, termasuk korpus kalosum dan komisura anterior. Traktus dan serat lain, yang dapat dilihat pada peta DTI, termasuk jalur optik, forniks, dan banyak serat di dalam serebelum dan batang otak. Traktat dan serat ini dijelaskan secara terpisah (Wycoco V,2013)



Gambar 1. Tipe Traktus *White Matter*. (Pascalau R,2018)

Tabel 1. Traktus *White Matter* (Wycoco V,2013)

Traktus <i>white matter</i>	Koneksi	Fungsi
Cingulum	Gyrus cingulate ke korteks entorhinal	Mempengaruhi, kontrol visceromotor; pemilihan respon dalam kontrol skeletomotor; pemrosesan visuospasial dan akses memori
Fornix	Hipokampus dan daerah septum ke hipotalamus	Bagian dari sirkuit Papez; penting dalam pembentukan memori; kerusakan atau penyakit yang mengakibatkan amnesia anterograde

Fasciculus longitudinal superior	Daerah frontotemporal dan frontoparietal	Integrasi inti pendengaran dan bicara
Fasciculus longitudinal inferior	Lobus temporal dan oksipital ipsilateral	Emosi visual dan memori visual
Fasciculus fronto-occipital superior	Lobus frontal ke lobus parietal ipsilateral	Kesadaran spasial, pemrosesan simetris
Fasciculus fronto-occipital inferior	Lobus frontal dan oksipital ipsilateral, parietal posterior dan temporal	Integrasi korteks asosiasi pendengaran dan visual dengan korteks prefrontal
Fasciculus uncinata	Lobus frontal dan temporal	Memori auditori verbal dan deklaratif
Thalamic radiations	Nukleus talamus lateral ke korteks serebral melalui kapsul internal	Relay data sensorik dan motorik ke korteks precentral dan postcentral
Serat corticofugal	Korteks motorik dan batang otak melalui kapsul internal	Serabut motorik menurun dari korteks motorik primer, area premotor ventral dan dorsal, dan area motorik tambahan
Corpus callosum	Area kortikal yang sesuai dari kedua belahan otak	sensorimotor interhemispheric dan konektivitas pendengaran
Komisura Anterior	Bulbus olfaktori dan nukleus dan amigdala	Bagian integral dari saluran neospinotalamikus untuk nosiseptif dan sensasi nyeri

2.1.3 Epidemiologi

Selama 20 tahun terakhir, beberapa penyelidikan epidemiologi pada leukoaraiosis (LA) telah dilakukan di Australia, Eropa, dan Amerika. Prevalensi LA tinggi pada populasi tertentu, dan meningkat seiring bertambahnya usia. Studi pada populasi berbasis komunitas yang sehat telah menunjukkan bahwa prevalensi LA meningkat dari 50,9% pada orang sehat berusia 44 hingga 48 tahun menjadi 95% pada orang sehat berusia 60 hingga 90 tahun (Lin Q,2017).

Pada penelitian Lin Q,et al (2017) melaporkan insiden LA yang tinggi. Insiden LA pada penelitian ini adalah sebesar 58,3%. Rentang usia, gangguan medis komorbiditas, etnis, dan ukuran sampel mungkin menjelaskan perbedaan antara studi dalam kejadian LA. Selain itu, keseluruhan insiden dan keparahan LA secara bertahap meningkat seiring bertambahnya usia, dengan pola yang sama pada pria dan wanita. Insiden LA keseluruhan, LA ringan, dan LA sedang dan berat lebih tinggi pada wanita dibandingkan pria, yang menunjukkan bahwa wanita, terutama subjek yang lebih tua (>60 tahun) cenderung ke LA (Lin Q,2017).

Prevalensi LA juga tinggi pada pasien dengan stroke iskemik akut, yang meningkat seiring bertambahnya usia dan setinggi 95% pada orang berusia 60-90 tahun. Selanjutnya, wanita cenderung memiliki lesi *white matter* yang lebih besar daripada pria (Huo L,2021)

Prevalensi leukoaraiosis yang dilaporkan dapat berbeda antar penelitian. Tingkat bervariasi dari 5,3% hingga lebih dari 95%. Variabilitas yang besar ini dapat dijelaskan oleh perbedaan metodologi antara penelitian, misalnya cara yang berbeda untuk menilai pencitraan, dan perbedaan adanya faktor risiko dan komorbiditas antara populasi penelitian. Dengan perkiraan yang berbeda dari prevalensi penyakit *white matter*, sulit untuk menilai apakah prevalensinya telah berubah dari waktu ke waktu (Grueter BE,2012).

2.1.4 Etiologi dan Faktor Risiko

Faktor risiko terjadinya leukoaraiosis adalah jenis kelamin perempuan, hipertensi, penyakit jantung, diabetes tipe 2, obesitas central, hiperlipidemia, hiperhomosisteinemia, stenosis karotis, riwayat stroke, penggunaan tembakau, penyalahgunaan alkohol, dan penyakit ginjal kronis. Khususnya, beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa usia dan ketebalan intima-media lebih kuat terkait dengan leukoaraiosis daripada faktor risiko kardiovaskular lainnya, dan keparahan aterosklerosis karotis mencerminkan keparahan lesi *white matter*. Leukoaraiosis dikaitkan dengan stroke, terutama stroke lakunar, demensia vaskular, dan penyakit Alzheimer. Peningkatan kekakuan arteri kecil pada pasien dengan penyakit Alzheimer atau demensia vaskular menunjukkan hubungan sebab akibat antara temuan ini dan penyakit ini (Marek M,2018)

Menariknya, tingkat pendidikan juga dapat mempengaruhi hubungan antara lesi *white matter* serebral yang parah dan risiko *mild cognitive impairment* (MCI) atau demensia. Sebuah studi baru-baru ini telah menunjukkan hubungan yang signifikan antara lesi *white matter* parah dan peningkatan risiko MCI/demensia pada kelompok pendidikan rendah, tetapi tidak pada kelompok pendidikan tinggi. Selain itu, lesi *white matter* yang parah secara signifikan meningkatkan risiko berkembangnya MCI/demensia selama periode 7 tahun pada peserta berpendidikan rendah. Namun, hubungan yang tepat masih belum jelas (Te M,2015)

Beberapa penelitian telah menemukan hubungan antara leukoaraiosis dan depresi atau gangguan mood, serta kecacatan pada orang tua. Dan juga telah ditunjukkan bahwa kebanyakan pasien dengan defisit neurologis dan leukoaraiosis juga memiliki gangguan kognitif. Leukoaraiosis juga dianggap sebagai faktor risiko independen kematian pada orang dengan gangguan pembuluh darah. Demikian pula, leukoaraiosis meningkatkan risiko stroke dan infark miokard, dan memprediksi komplikasi stroke, seperti epilepsi, pneumonia pada fase akut stroke, dan trauma karena jatuh akibat defisit motorik (Marek M,2018)

2.1.5 Patofisiologi

Meskipun patogenesis LA tidak sepenuhnya dijelaskan, penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa lesi *white matter* lebih sering terjadi dengan bertambahnya usia, hipertensi, diabetes mellitus, dan di mana ada riwayat stroke (Ben E-Assayag,2012)

Leukoaraiosis disebabkan oleh hipoksia-iskemia yang diakibatkan oleh penyakit pembuluh darah kecil, biasanya arteri talamostriata dan arteri perforasi lainnya. Namun, ada kontroversi mengenai penyebab stenosis atau oklusi pembuluh darah ini. Belum dapat dipastikan apakah penyebab primer atau sekunder, yaitu apakah penurunan aliran darah merupakan penyebab atau akibat dari kerusakan sel saraf. Dengan bertambahnya usia, elastisitas arteri menjadi longgar karena akumulasi

plak aterosklerotik, amiloid, dan hialinisasi, yang menyebabkan iskemia dan gliosis dengan akibat gangguan neurotransmisi (Marek M,2018).

Hipotesis lain berfokus pada kerusakan sawar darah otak/*blood brain barrier* (BBB) dan disfungsi endotel, dengan gangguan hemodinamik dan kerusakan sawar darah-otak ditafsirkan sebagai elemen disfungsi endotel. Kerusakan pada pembuluh darah kecil perforasi medula, yang mensuplai substansia alba, menyebabkan hipoperfusi kronis, dengan gangguan terkait sawar darah-otak, yang menyebabkan cedera iskemik dan kebocoran kronis protein plasma yang berpotensi toksik ke dalam substansia alba. Namun, mana yang lebih dulu (iskemia atau disfungsi sawar darah otak) masih kontroversial. (Weller RO,2014). Gangguan sirkulasi cairan serebrospinal (CSF) mungkin memainkan peran penting dalam patogenesis leukoaraiosis, terutama perubahan periventrikular yang luas. Peningkatan akumulasi CSF di ventrikel menyebabkan tekanan interstitial yang lebih tinggi di parenkim periventrikular dan iskemia *white matter* yang dihasilkan. Kebocoran CSF ke parenkim otak yang berdekatan mungkin merupakan konsekuensi dari perubahan struktural sel endotelial. (Chun-Yuan I ,2021; Zupan M ,2016).

Perubahan *white matter* serupa dengan yang terjadi di leukoaraiosis telah dijelaskan dalam keadaan di mana edema otak merupakan prekursor leukoaraiosis. Dengan cara ini, edema serebral sementara mungkin menjadi penyebab tambahan dari perubahan *white matter*. Kandungan cairan interstitial yang lebih tinggi pada *white matter* pasien

dengan leukoaraiosis memberikan gambaran hipodensitas pada gambar CT dapat menjadi konsekuensi dari hipertensi arterial (AH) dan perubahan yang dihasilkan dari BBB menjadi lebih permeabel. Pada pasien AH, permeabilitas kapiler terhadap protein juga dapat meningkat. Bersamaan dengan itu, terlepas dari efek jangka panjang dari hipertensi arterial, bahkan ledakan hipertensi jangka pendek dapat memicu transudasi cairan dan transfer protein ke interstitium otak (Zupan M, 2016). Kerusakan sawar darah otak dicerminkan oleh adanya protein plasma seperti IgG, komplemen, dan fibrinogen pada pasien dengan leukoaraiosis. Dengan demikian, diduga kerusakan otak akibat efek toksik protein darah pada sel saraf (Marek M, 2018)

WMH juga dikaitkan dengan peningkatan risiko demensia pada populasi umum tetapi tidak pada populasi berisiko tinggi. Mekanisme yang mendasari hubungan ini dengan risiko kognitif masa depan mungkin karena kerusakan langsung pada jaringan subkortikal materi putih atau pengaruh proses neurodegeneratif termasuk demensia. Leukoaraiosis yang ditentukan oleh CT telah dikaitkan dengan peningkatan risiko perdarahan intraserebral pada pasien dengan stroke yang diobati dengan antikoagulasi oral intensitas tinggi dengan warfarin (Weller RO, 2014)

2.1.6 Gejala Klinis

Manifestasi klinis LA dapat sangat berbeda. LA ringan mungkin tidak memiliki gejala atau tanda klinis, sedangkan gejala LA sedang biasanya

meliputi disfungsi kognitif dan disfungsi motorik ekstremitas bawah, biasanya disertai dengan infark lakunar, dan gejala LA berat dapat mencakup disfungsi memori, gangguan afektif, dan gaya berjalan abnormal, yang dianggap sebagai tanda awal demensia vaskular pikun (Zhang S,2013). Leukoaraiosis juga sering disertai dengan disfungsi kognitif, yang merupakan tanda awal dari demensia. Namun, patogenesis *mild cognitive impairment* (MCI) pada pasien LA kurang dipahami. (Te M, 2015)

Banyak pasien dengan leukoaraiosis memiliki riwayat, atau berkembang nya stroke lacunar (O'Sullivan M,2008). Peningkatan volume lesi LA dapat menyebabkan dan memperburuk gangguan kognitif. Hasil analisis kuantitatif hubungan antara volume LA dan fungsi kognitif telah menunjukkan bahwa volume yang lebih besar dari hiperintensitas *white matter* dikaitkan dengan kognisi yang lebih buruk. Sebuah penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa ketika volume lesi *white matter* serebral meningkat menjadi 25% pada pasien dengan LA, tanda-tanda klinis akan bermanifestasi, yang menunjukkan itu mungkin volume terkecil untuk menginduksi penurunan kognitif. Peningkatan volume kerusakan LA juga telah terbukti memperburuk gangguan kognitif yang ada. Selain itu, perubahan terkait usia yang parah pada materi putih dapat secara independen dan kuat memprediksi penurunan fungsional global yang cepat (Te M, 2015)

Sebanyak 80% pasien dengan leukoaraiosis memiliki beberapa derajat gangguan gaya berjalan. Hubungan ini tidak tergantung pada usia, jenis kelamin, stroke sebelumnya dan hipertensi. Selanjutnya, penurunan gaya berjalan dikaitkan dengan perkembangan leukoaraiosis. mekanisme yang mendasari gangguan gaya berjalan ini masih belum jelas, meskipun korelasi dengan atrofi lobus frontal, serta dengan lesi *white matter*, dapat menyiratkan gangguan sirkuit yang melibatkan lobus frontal medial yang penting untuk kontrol gaya berjalan. Jelas bahwa gangguan gaya berjalan itu penting (O'Sullivan M,2008)

Gambaran lain yang dapat muncul yaitu ketidakstabilan kandung kemih dan gangguan mood. Menariknya, gangguan mood dini adalah ciri utama dari salah satu penyebab genetik leukoaraiosis. Studi LADIS baru-baru ini telah menekankan hubungan antara leukoaraiosis dan depresi dan kecacatan pada orang tua, dan gangguan fungsional "tersembunyi" pada non-disabilitas. Beberapa fitur klasik dari deskripsi awal gangguan Binswanger - kemudahan", seperti kelumpuhan pseudobulbar, sekarang jarang terlihat—mungkin karena pengobatan hipertensi yang lebih baik telah mengubah keparahan patologi vaskular (O'Sullivan M,2008)

2.1.7 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 FLAIR

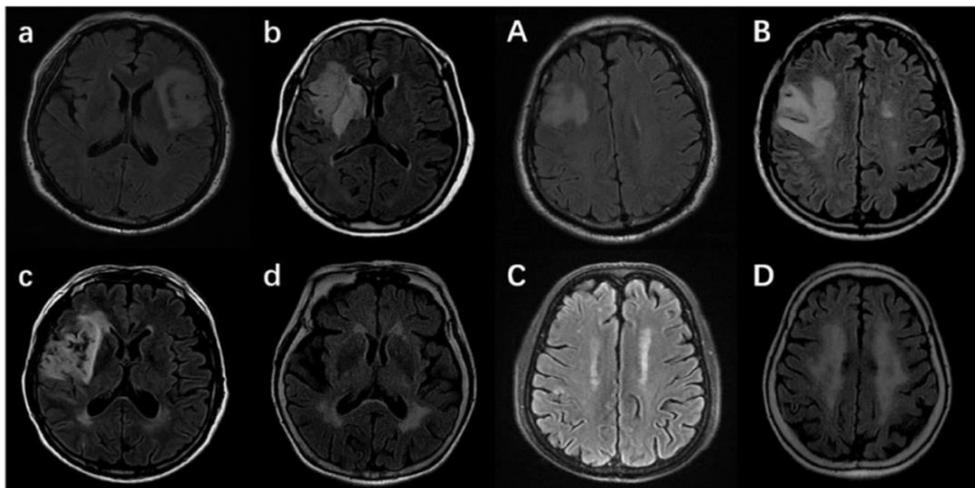
sequences (Marek M,2018). MRI konvensional mendeteksi LA dengan spesifisitas rendah tetapi sensitivitas tinggi. T2-weighted, proton-density-weighted, dan pencitraan FLAIR sangat sensitif dalam mendeteksi LA. Karena T2-weighted sensitif terhadap cairan, gliosis, dan efek demielinasi, beberapa lesi yang terlihat pada pencitraan T2-weighted dapat mewakili ruang Virchow-Robin (VR) daripada lesi leukoaraiosis atau tidak memiliki korelasi neuropatologis sama sekali (Helenius J,2018)

Biasanya, lesi leukoaraiosis bersifat multifokal atau difus, dengan batas yang tidak jelas, paling sering terletak di dekat ventrikel serebral atau di dalam pusat semioval dan tampak hipodens dibandingkan dengan *white matter* normal pada gambar CT. Pada MRI, lesi ini hiperintens pada gambar T2 dan FLAIR (Marek M,2018). Pencitraan dengan T1 weighted adalah yang paling tidak sensitif, karena perubahan leukoaraiosis terlihat sebagai daerah hipointens atau tidak ada perubahan sama sekali. Pada gambar FLAIR, CSF terlihat hipointens dibandingkan dengan jaringan otak dan ruang VR atau ruang perivaskular juga tampak gelap (hipointense) sedangkan pada T2 weighted tampak cerah (hiperintens).

Pada FLAIR, Sebagian besar proses patologis termasuk LA menunjukkan peningkatan intensitas sinyal pada gambar T2 weighted dan lesi yang terlihat dekat dengan antarmuka antara parenkim otak dan CSF mungkin buruk. Selain itu, sinyal CSF yang tinggi pada gambar dengan T2 weighted membuat sulit untuk membedakan ruang VR dari lesi yang sebenarnya (Helenius J,2018)

2.1.7.1 Skor Fazekas

Berdasarkan neuroimaging, tingkat keparahan leukoaraiosis dapat dinilai menggunakan berbagai skala, tergantung pada modalitas pencitraan yang digunakan, yaitu CT atau MRI. Di antara banyak skala CT yang digunakan untuk menilai tingkat keparahan leukoaraiosis, skala van Swieten adalah yang paling umum digunakan. Sedangkan dengan adanya kemajuan MRI, beberapa skala untuk modalitas ini telah diusulkan untuk menilai tingkat keparahan keterlibatan *white matter*. Skala Fazekas merupakan skala yang paling umum digunakan dalam praktek klinis. Skala empat poin ini menilai keterlibatan *white matter* periventrikular (PVWM)

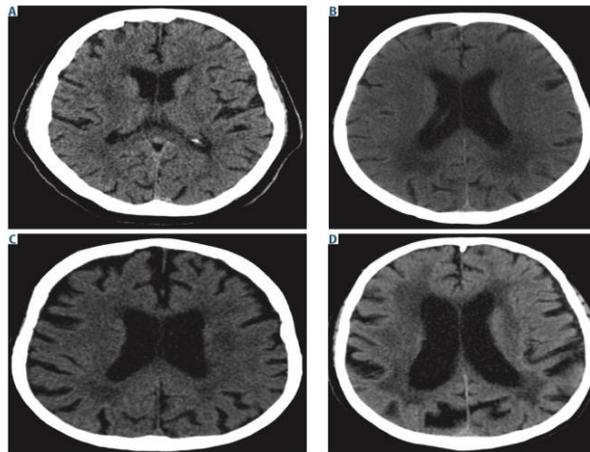


Gambar 2. Grading lesi *white matter* (WML) dengan skala Fazekas. a, b, c, d menunjukkan 0, 1, 2, dan 3 untuk skor skala Fazekas dari WML periventrikular. A, B, C, D menunjukkan 0, 1, 2, dan 3 untuk skor skala Fazekas dari WML dalam. (Guo Y,2021)

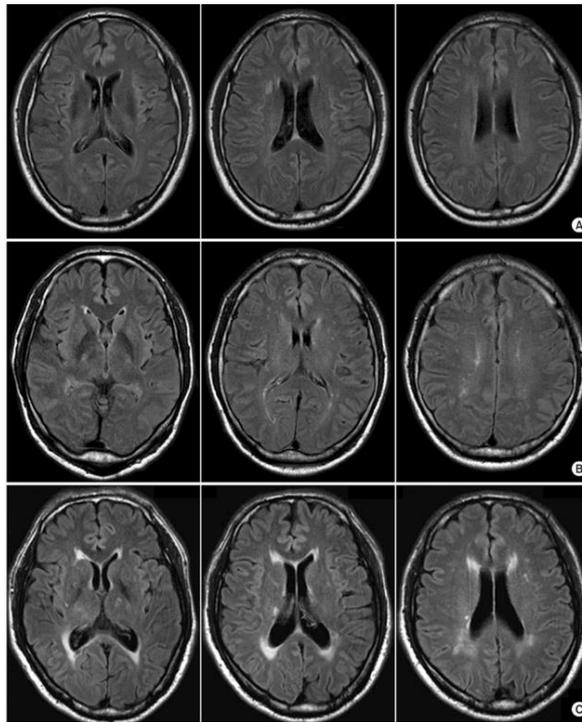
Sistem penilaian untuk materi periventrikular adalah sebagai berikut:

- 0 = tidak ada lesi
- 1 = “topi” atau lapisan setipis pensil
- 2 = “halo” halus

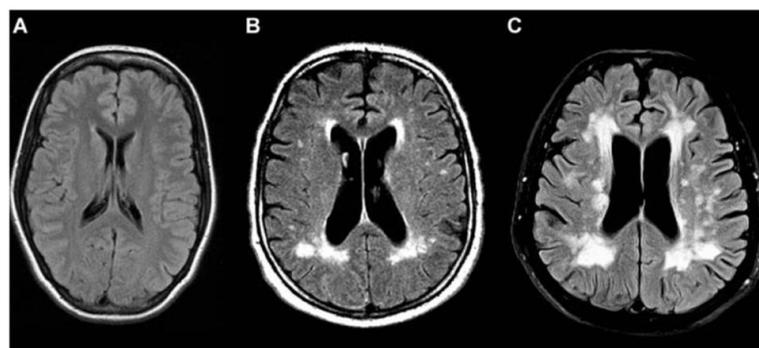
- 3 = sinyal periventrikular tidak teratur yang meluas ke *deep white matter*. (Marek M,2018)



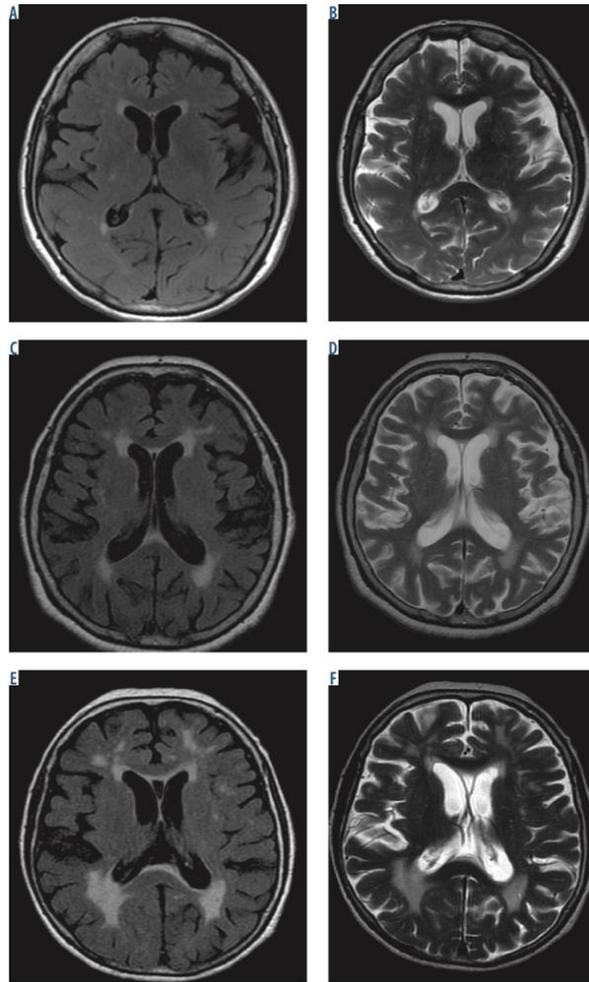
Gambar 3. Computed tomography brain tingkat sistem ventrikel menunjukkan tingkat keparahan masing-masing leukoaraiosis. A) Skor 1 pada skala oleh van Swieten – lesi hipodens kecil dapat dilihat di sekitar kornu anterior ventrikel serebral lateral. B) Skor 2 pada skala oleh van Swieten – lesi hipodens konfluen difus dapat terlihat di sekitar kornu posterior ventrikel serebral lateral yang meluas ke korteks serebral. C) Skor 3 pada skala oleh van Swieten – lesi meluas ke area subkortikal terlihat di kornu posterior ventrikel lateral; lesi leukoaraiosis kurang menonjol di bagian anterior otak. D) Grade 4 pada skala oleh van Swieten – lesi hipodens difus terlihat di sekitar ventrikel dan di pusat semioval (Marek M,2018)



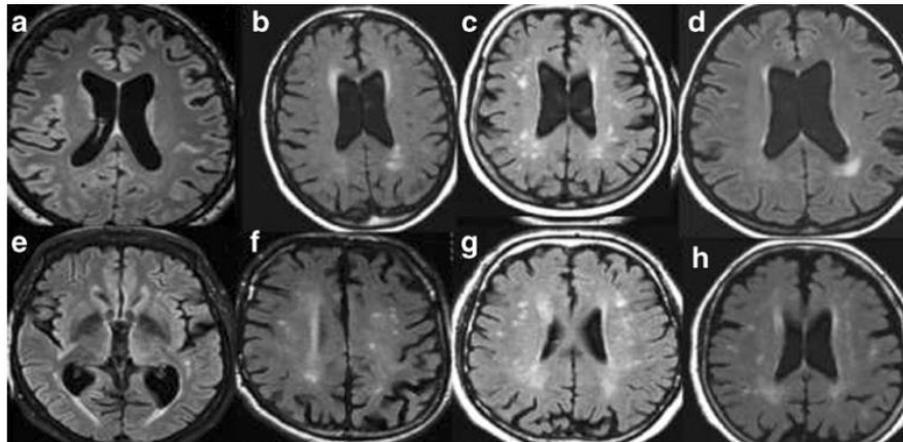
Gambar 4. *Magnetic resonance imaging* (MRI) menurut skala Fazekas yang dimodifikasi. (A) Kelompok tanpa hiperintensitas *white matter* (WMH), (B) kelompok WMH ringan (Skor fazekas 1), (C) kelompok WMH sedang (Skor fazekas 2). (Kim TW,2014)



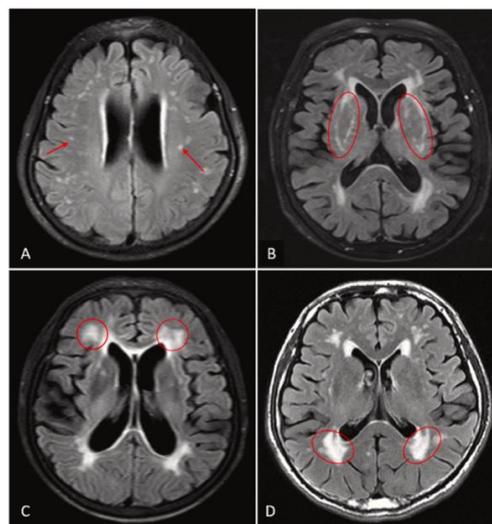
Gambar 5. *magnetic resonance imaging* (MRI) FLAIR dari pasien berusia 21 tahun (A) dengan skor Fazekas keseluruhan sebesar 0. Seorang pasien berusia 51 tahun (B) dengan skor Fazekas 2. Seorang pasien berusia 69 tahun (C) dengan skor Fazekas 3 (Leonards CO,2012)



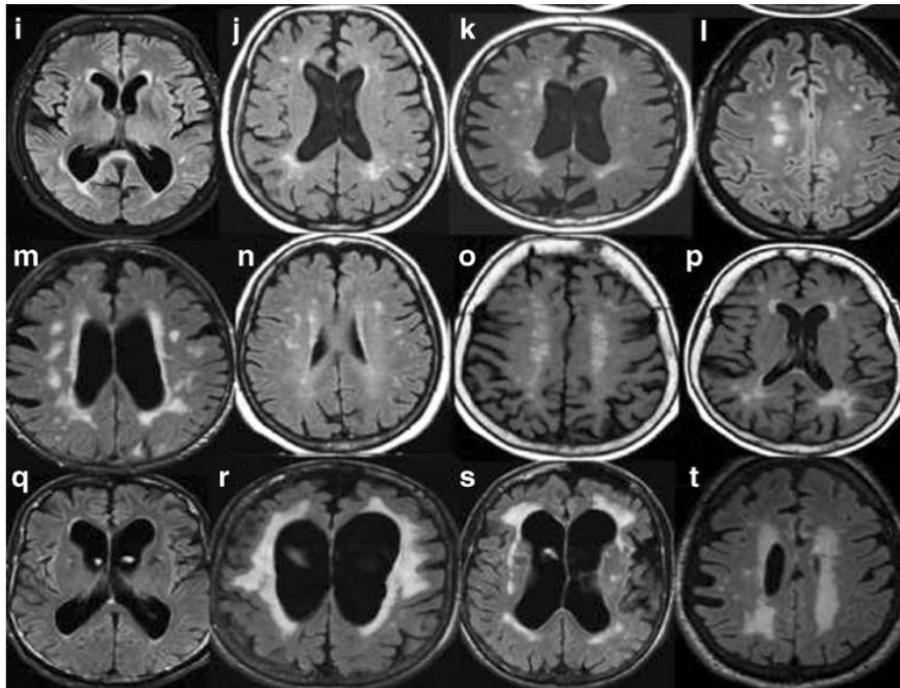
Gambar 6. MRI sequence otak, T2, dan FLAIR pada tingkat sistem ventrikel menunjukkan leukoaraiosis. A-B) Lesi hiperintens ringan terlihat sebagai fokus kecil, menyebar, kabur – Skor Fazekas 1. C-D) Lesi sedang terlihat sebagai fokus yang menyebar dan menyatu dengan intensitas sinyal abnormal di sekitar ventrikel dan di area subkortikal – skor Fazekas 2 . E-F) Lesi leukoaraiosis parah terlihat sebagai fokus hiperintens konfluen dan disebarluaskan – skor Fazekas 3 (Marek M,2018)



Gambar 7. Peringkat hiperintensitas *white matter* (WMH) menurut skala Fazekas pada MRI. a) Fazekas 0. Seluruh serebrum tidak memiliki WMH punctata. WMH di pons dan di otak kecil tidak termasuk dalam peringkat – tetapi harus disebutkan dalam rujukan. b) Fazekas 1. c) Fazekas 1. Masih bertanda WMH. d) Fazekas 1. Satu lesi tunggal < 2 cm dan beberapa lesi punctata. e) Fazekas 1. WMH punctata kecil dikelompokkan tetapi dipisahkan di sepanjang cornu posterior kiri ventrikel lateral. f) Fazekas 1. Dikelompokkan tetapi tidak ditautkan WMH. g) Fazekas 1. Banyak WMH terpisah. h) Fazekas 1. (Wahlund,2016)



Gambar 8. Pola WMH yang berbeda pada T2 FLAIR MRI: pola multi-spot (A), pola peri-BG (B), pola patch SC anterior (C), pola patch SC posterior (D). (Wang J,2022)



Gambar 9 Peringkat hiperintensitas *white matter* (WMH) menurut skala Fazekas pada MRI (lanjutan) i) Fazekas 1. Semua WMH dilihat sebagai titik-titik terpisah. Tidak ada jembatan penghubung. j) Fazekas 2, Jembatan penghubung. k) Fazekas 2. Menghubungkan jembatan dekat dengan cornu posterior kanan. l) Fazekas 2. WMH terkait, tetapi masih dapat dilihat sebagai lesi yang terpisah. m) Fazekas 2. WMH mulai kacau. WMH individu masih terlihat. n) Fazekas 2. Jembatan penghubung antar lesi. o) Fazekas 2. Garis batas ke Fazekas 3 dengan jembatan antara WMH masih terlihat, mulai berbelit-belit. p) Fazekas 2-3. q) Fazekas 3. Borderline Fazekas 2, tetapi WMH di sisi kiri berukuran lebih dari 2 cm dan WMH yang dikelompokkan konfluen sampai batas tertentu. r Fazekas 3. s) Fazekas 3. Lesi konfluen di sekitar tanduk frontal dan lesi tipis konfluen di kapsul eksternal kanan, dan tidak begitu menonjol di area yang sama di sisi kiri. t) Fazekas 3 (Wahlund,2016)

2.2 Mini Mental State Examination (MMSE)

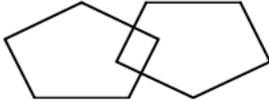
2.2.1 Definisi

Mini-Mental State Examination (MMSE) diperkenalkan pertama kali oleh Folstein pada tahun 1975 dan telah menjadi alat standar untuk mengukur fungsi kognitif pada pengaturan klinis (Tiku K,2018). MMSE merupakan alat skrining yang paling umum untuk menilai fungsi kognitif global, meskipun diagnosis gangguan kognitif tidak dapat dilakukan dengan instrumen ini saja (Mazzi MC,2019)

2.2.2 Cara Pengukuran

Tes MMSE dapat berlangsung selama 10 menit yang mencakup bahasa, memori dan kalkulasi. Nilai maksimal 30 poin dengan pertanyaan - pertanyaan mencakup orientasi waktu (5 poin), orientasi tempat (5 poin), registrasi (3 poin) , perhatian (5 poin), mengingat kembali (3 poin), bahasa (2 poin), repetisi (1 poin) , kemampuan mengikuti instruksi yang kompleks (3 poin). (Lutfhiana A,2019) Jika skor yang didapat 0-17 maka *severe cognitive impairment* (gangguan kognitif parah), 18-23 maka *mild cognitive impairment* (gangguan kognitif ringan), dan 24-30 maka *no cognitive impairment* (tidak ada gangguan kognitif) (Folstein MF, et al. 1975)

Tabel 2. Mini Mental State Examination (MMSE)

MINI MENTAL STATE EXAMINATION (MMSE)		
Nama Pasien:		Tanggal:
Instruksi: Skor satu poin untuk setiap jawaban yang benar dalam setiap pertanyaan atau kegiatan.		
Skor Maksimum	Skor Pasien	Pertanyaan
5		Sekarang (tahun),(musim),(bulan),(tanggal), hari apa?
5		Kita berada dimana? (negara).(provinsi),(kota),(rumah sakit),(lantai/kamar)
3		Sebutkan 3 buah nama benda (apel,meja,koin), tiap benda 1 detik, pasien disuruh mengulangi ketiga nama benda tadi. Nilai 1 untuk tiap nama benda yang benar. Ulangi sampai pasien dapat menyebutkan dengan benar dan catat jumlah pengulangan
5		Kurangi 100 dengan 7. (93, 86, 79, 72, 65, ...) atau alternatif: eja kata "DUNIA" secara mundur (A-I-N-U-D) Nilai 1 untuk tiap jawaban yang benar. Hentikan setelah 5 jawaban. Atau minta untuk mengeja mundur kata
3		"Sebelumnya saya memberi tahu Anda nama-nama tiga benda. Bisakah Anda memberi tahu saya apa itu? "
2		Penamaan: perlihatkan kepada pasien dua benda sederhana, seperti jam tangan dan pensil, dan minta pasien untuk menyebutkan namanya.
1		Pengulangan : pasien diminta mengulang kata-kata: "tidak ada jika", "dan", "tetapi"
3		Perintah 3 tingkat: pasien diminta melakukan perintah: "ambil kertas ini dengan tangan kanan anda, lipatlah menjadi dua dan letakkan di lantai"
1		Membaca: pasien disuruh membaca dan melakukan perintah "pejamkanlah mata anda"
1		Menulis: Buat dan tulis kalimat tentang apa saja. (Kalimat ini harus mengandung kata benda dan kata kerja.)
1		Menyalin gambar: pasien diminta menggambar bentuk dibawah ini: (Pemeriksa memberi pasien selebar kertas kosong dan memintanya untuk menggambar simbol di bawah ini. Semua 10 sudut harus ada dan dua-duanya harus berpotongan/bersinggungan)
		
30		Total

Interpretasi Skor MMSE:

24-30	No cognitive impairment
18-23	Mild cognitive impairment
0-17	Severe cognitive impairment

2.3 Hubungan Derajat Leukoaraiosis Menggunakan Skor Fazekas dengan Gangguan Kognitif Berdasarkan *Mini Mental State Examination* (MMSE)

Leukoaraiosis adalah bagian dari proses penuaan dan merupakan indikasi kerusakan otak pada orang tua. Sebagai tanda awal demensia, LA sering disertai dengan disfungsi kognitif. Namun, patogenesis MCI pada pasien LA kurang dipahami (Te M,2015).

Lebih lanjut, leukoaraiosis tampaknya merusak fungsi kognitif, yang menghasilkan volume hipokampus yang lebih rendah (Triantafyllou, 2020) dan/atau prevalensi yang lebih tinggi dari gangguan kognitif ringan, penyakit Alzheimer, dan demensia (Cai, 2015; Alber, 2019). Konsekuensi patofisiologis dari perubahan semacam itu pada *white matter* otak dalam masih diperdebatkan (Celle S,2022). Leukoaraiosis dikaitkan dengan kerusakan aksonal, dan pada gilirannya, jaringan struktural *white matter* telah terbukti terpengaruh, terutama koneksi *white matter* jarak jauh, yang mengarah pada integritas jaringan *white matter* global yang dikompromikan. Tidak hanya *white matter* yang terkena, tetapi keparahan leukoaraiosis juga telah dikaitkan dengan penurunan volume *gray matter* spesifik wilayah, khususnya, di daerah orbitofrontal, parietal, dan oksipital (Basilakos A,2019)

Pada tahun 2018, Al-Janabi dkk. (2018) mengamati bahwa hiperintensitas *white matter* (WMH) adalah salah satu faktor utama yang menjelaskan atrofi serebral global (Al-Janabi,2018). Selanjutnya, Lambert et al. (2015, 2016) mengamati perubahan *gray matter* (GM) yang signifikan terkait dengan WMH(Lambert,2016). Menurut Raji dkk. (2012), peningkatan lesi *white matter* terkait dengan penurunan volume GM serta penurunan kognisi (Raji,2012). Derajat leukoaraiosis dapat dinilai menggunakan MRI dengan skor Fazekas. Sedangkan untuk menilai gangguan kognitif dapat menggunakan *mini mental state examination* (MMSE).

Berdasarkan penjelasan di atas, nampaknya skor Fazekas yang digunakan dalam menentukan derajat lesi *white matter* (derajat leukoaraiosis) ada hubungan/korelasi dengan fungsi kognitif yang dapat di skrining menggunakan *mini mental state examination* (MMSE). Hal ini didukung oleh penelitian Kaushik K, et al (2021) yang menunjukkan bahwa adanya korelasi positif ditemukan antara skor MMSE dan skala Fazekas dengan nilai R adalah 0,3734 dan adanya hubungan negatif yang lemah ditemukan antara skor MMSE dan skala Fazekas (Kaushik S,2020). Begitu juga dengan penelitian Wang J, et al (2022) yang membuktikan bahwa skor Fazekas yang lebih tinggi ditemukan pada kelompok demensia dengan penilaian MMSE ($p=0,003$). Dibandingkan dengan pasien dalam kelompok non-demensia, pasien dengan semua penyebab demensia lebih tua ($p <0,001$), lebih mungkin untuk memiliki hipertensi

($p=0,004$) dan skor Fazekas yang lebih tinggi ($p=0,003$). Prevalensi patch SC anterior yang lebih tinggi secara signifikan (55,5% vs. 30,0%) dan patch SC posterior (59,7% vs. 39,0%) terdeteksi pada kelompok demensia setelah beberapa koreksi perbandingan (Bonferroni $p < 0,0125$). Dan pasien pada kelompok demensia memiliki pola WMH lebih banyak dibandingkan pasien pada kelompok non-demensia ($2,0 \pm 1,3$ vs $1,4 \pm 1,2$, $p < 0,001$) (Wang J,2022)

Pada penelitian Yang M, dkk (2019) juga menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara skor fazekas dengan skor *minimal mental state examination* (MMSE) ($p < 0,001$), dimana semakin tinggi skor fazekas maka skor MMSE yang ditemukan akan semakin rendah (Yang M,2019).