

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Stroke iskemik merupakan salah satu penyebab utama kecacatan dan kematian akibat penyakit kardiovaskular di seluruh dunia. Berdasarkan data dari Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), stroke iskemik menyumbang sekitar 87% dari seluruh kejadian stroke. Setiap tahunnya, diperkirakan sekitar 15 juta orang di seluruh dunia mengalami stroke, dengan 5 juta di antaranya meninggal dunia dan 5 juta lainnya mengalami kecacatan permanen (World Health Organization, 2020). Di Indonesia, stroke iskemik menjadi salah satu penyebab utama kematian. Berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018, prevalensi stroke di Indonesia mencapai 10,9 per 1.000 penduduk, yang menunjukkan peningkatan signifikan dibandingkan dengan tahun 2013 yang hanya mencatatkan 7 per 1.000 penduduk. Stroke iskemik juga berkontribusi besar terhadap angka kematian, dengan kontribusi sebesar 21,8% pada tahun 2019 dan sedikit menurun menjadi 18,49% pada tahun 2021 (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2018; Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2021). Pada penelitian yang dilakukan Salim Harris dkk, 2018 mengatakan stroke iskemik merupakan penyebab utama dari stroke, dimana dari seluruh data penelitian tersebut, didapatkan 45% memiliki infark lacunar, dimana infark lacunar merupakan salah satu bagian dari *Cerebral Small Vessel Disease* (CSVD).

Cerebral Small Vessel Disease (CSVD) merupakan sindrom klinis dan radiologis yang disebabkan oleh patologi pada arteri kecil, arteriol, venula, dan kapiler otak. CSVD merupakan penyebab umum stroke iskemik lakunar, perdarahan intraserebral, dan berperan signifikan dalam etiologi demensia vaskular serta penurunan kognitif non-stroke (Wardlaw et al., 2019; Charidimou et al., 2024). Prevalensi CSVD menurut Liu et al, 2019 bertanggung jawab atas 25% dari total kejadian stroke secara global, menjadikannya masalah kesehatan masyarakat yang mendesak dengan dampak besar pada morbiditas dan kualitas hidup. Gejala pada CSVD sendiri hampir sama seperti stroke lainnya, namun bisa ditemukan sindrom lacunar yaitu hemiparesis motoric murni, sensorik murni, hemiparesis ataksik, sensori-motorik yang terganggu, serta *dysarthria-clumsy hand syndrome*, dimana selain gejala tipikal, ada juga gejala atipikal seperti paresis fasialis. Gejala penting lainnya yang sering ditemukan dan sudah beberapa kali diteliti menunjukkan, CSVD erat kaitannya dengan gangguan kognitif, khususnya penurunan fungsi eksekutif dan memori verbal jangka pendek. Manifestasi radiologis CSVD yang dapat dideteksi melalui pencitraan resonansi magnetik (MRI) otak meliputi lesi substansia alba (*white matter hiperintens/WMH*), infark lakunar, mikrobleeding serebral (cerebral microbleeds/CMBs), ruang perivaskular yang melebar (enlarged perivascular spaces/EPVS), dan atrofi otak (Pantoni, 2010; Kim & Lee, 2023).

Mekanisme CSVD bersifat multifaktorial, melibatkan disfungsi endotel, kerusakan sawar darah otak, remodelling vaskular, inflamasi kronis, stres oksidatif, dan disfungsi autoregulasi serebral. (Pantoni, 2010) Dari beberapa penelitian, patologi utama yang mendasari CSVD bisa terbagi 2, yaitu non-CAA dimana ada arteriolosklerosis yang

dipengaruhi oleh penuaan, hipertensi, serta faktor risiko vaskular konvensional lainnya dan angiopati amiloid serebral (CAA) yang disebabkan oleh penumpukan β -amiloid pada pembuluh darah. Selain itu, terdapat juga beberapa penyebab lebih langka, seperti kondisi monogenik, misalnya arteriopati autosomal dominan serebral yang menyebabkan stroke iskemik subkortikal dan leukoensefalopati (CADASIL), kolagenosis vena, serta angiopati pasca-radioterapi. (Markus HS, 2022).

Peningkatan prevalensi penyakit kronik seperti hipertensi, diabetes melitus, serta penyakit ginjal kronik turut meningkatkan insiden CSVD. Penurunan fungsi ginjal ditandai oleh peningkatan kadar ureum dan kreatinin yang dapat memicu disfungsi endotel, inflamasi sistemik, dan toksik. Proses ini diduga mempercepat progresi CSVD melalui mekanisme hemodinamik dan metabolik. Di sisi lain, inflamasi sistemik juga memegang peranan penting dalam patogenesis CSVD, dan *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* (NLR) telah digunakan sebagai biomarker inflamasi sistemik yang sederhana namun bermakna secara klinis. Penelitian oleh Cai et al. (2024) menunjukkan bahwa NLR yang tinggi berkorelasi dengan peningkatan skala Fazekas dan volume lesi WMH pada pasien rawat jalan neurologi, mekanismenya melibatkan disfungsi endotelial, di mana peradangan meningkatkan aktivitas leukosit yang merusak penghalang darah-otak dan menyebabkan kerusakan materi putih otak. Selain itu, aterosklerosis yang dipicu peradangan dapat mengurangi aliran darah otak, memperburuk kerusakan pada materi putih. Faktor risiko vaskular seperti hipertensi dan diabetes turut memperburuk kondisi ini. NLR yang lebih tinggi dapat menjadi indikator peradangan yang mengarah pada peningkatan keparahan WMH dan risiko stroke iskemik. Dari Yamamoto et al. (2022) melaporkan bahwa disfungsi ginjal berkorelasi signifikan dengan perubahan *white matter* pada MRI otak. Penelitian di Indonesia saat ini mengenai CSVD masih sangat minim, Salim Harris, dkk pada tahun 2014 meneliti salah satu jenis CSVD yaitu infark lacunar yang ditemukan 45% dari total stroke iskemik, namun kekurangan penelitian ini kurang data dari Indonesia bagian timur terutama pulau Sulawesi. Ada juga penelitian mengenai profil klinis dan radiologis pada stroke dengan CSVD di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta dengan hasil CSVD lebih banyak pada perempuan dengan factor resiko dislipidemia dan manifestasi klinis terbanyak berupa sensorik motoric dengan gambaran imaging terbanyak yaitu WMH, kemudian tekanan darah yang lebih tinggi memiliki korelasi positif dengan peningkatan *white matter* hiperintens, yang dapat memperburuk kualitas hidup dan kemampuan kognitif pasien (Ni Kadek, 2022). Telah dilakukan penelitian dengan modalitas menggunakan TCD (*Transcranial Doppler*) yang meneliti mengenai hubungan *pulsatility index* (PI) pada arteri karotis komunis, arteri karotis interna dan arteri serebri media pada pasien CSVD terdapat peningkatan resistensi vaskular distal dan kekakuan arteri besar ekstrakranial penelitian ini tidak menemukan hubungan signifikan antara PI dan skor total CSVD (Rasyid dkk, 2024). Rinjani dkk pada tahun 2021 juga meneliti hubungan RI (*Resistive Index*) dengan arteri karotis interna dan arteri komunis karotis pada pasien CSVD juga mendapatkan adanya peningkatan nilai RI pada pasien CSVD dibandingkan populasi normal. Penelitian dengan modalitas pencitraan dengan MRI juga sudah ada yaitu melihat severitas *white matter lesion* pada pasien stroke iskemik dengan jenis small vessel yang dilakukan pada

tahun 2018-2022 di Jember, dengan didapatkan bahwa semakin tinggi skala Fazekas akan berkorelasi pada stroke iskemik subtype pembuluh darah kecil (Mutia dkk,2024).

Namun, hingga saat ini masih terbatas penelitian yang menilai secara simultan hubungan antara biomarker fungsi ginjal (pada penelitian ini kreatinin) serta inflamasi (NLR) terhadap derajat WMH pada pasien CSVD berdasarkan skala Fazekas, khususnya pada populasi Asia Tenggara. Berdasarkan latar belakang diatas, dengan penelitian internasional sebelumnya yang masih minim mengenai CSVD dan skala nasional – local belum ada yang menghubungkan dengan biomarker sederhana, maka peneliti tergerak untuk meneliti apakah ada korelasi antara faktor inflamasi sederhana serta fungsi ginjal sederhana dengan hasil radiologi MRI kepala pasien CSVD, dimana peneliti berharap akan menambah wawasan mengenai CSVD baik dari demografi, gejala klinis, skrining dan cara diagnose awal serta kontrol pada pasien CSVD.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, rumusan masalah dalam penelitian ini adalah Apakah terdapat hubungan antara kadar kreatinin dan NLR dengan derajat WMH berdasarkan Skala Fazekas pada pasien CSVD?

1.3 Hipotesa Penelitian

Berdasarkan penjelasan diatas disebutkan:

1. Terdapat korelasi positif antara kadar kreatinin dengan derajat WMH berdasarkan Skala Fazekas pada pasien CSVD
2. Terdapat korelasi positif antara kadar NLR dengan derajat WMH berdasarkan Skala Fazekas pada pasien CSVD.

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui dan menilai korelasi antara kadar kreatinin dan NLR dengan derajat WMH berdasarkan Skala Fazekas pada pasien CSVD.

1.4.2 Tujuan Khusus

- 1 Identifikasi pasien CSVD dengan gambaran White Matter Hyperintens berdasarkan skala Fazekas
- 2 Mengukur nilai kreatinin pada pasien CSVD
- 3 Mengukur NLR pada pasien CSVD
- 4 Membandingkan nilai kreatinin dan NLR pada pasien CSVD berdasarkan skala Fazekas
- 5 Menganalisis korelasi Kreatinin dengan derajat WMH.
- 6 Menganalisis korelasi NLR dengan derajat WMH.

1.5 Landasan Teori

1.5.1 Cerebral Small Vessel Disease (CSVD)

Definisi dan Klasifikasi

CSVD mencakup spektrum kondisi patologis yang mempengaruhi pembuluh darah kecil di otak, termasuk arteri penetrans, arteriol, venula, dan kapiler. Berdasarkan etiopatologi, CSVD dibagi menjadi 6 tipe:

1. **Tipe 1:** Gangguan pembuluh darah difus, dengan arteriosklerosis yang meliputi mikroaneurisma, lipohialinosis, dan nekrosis fibrinoid. Mikroaneurisma dapat menyebabkan *microbleeding*, sedangkan lipohialinosis dapat menyebabkan infark lakunar.
2. **Tipe 2:** Angiopati amiloid serebral akibat deposisi amiloid pada pembuluh darah kecil hingga sedang, terutama di ruang leptomeningeal dan korteks, yang dapat menyebabkan *microbleed*.
3. **Tipe 3:** CSVD herediter, seperti CADASIL, CARASIL, dan penyakit Fabry.
4. **Tipe 4:** CSVD yang dimediasi oleh proses inflamasi dan imunologis, seperti Wegener's granulomatosis dan sindrom Churg-Strauss.
5. **Tipe 5:** Venous collagenosis yang berlokasi di sekitar ventrikel lateral.
6. **Tipe 6:** Angiopati pascaradiasi dan *microvessel generation non-amiloid* pada penyakit Alzheimer. (Bahan Ajar UI, 2022)

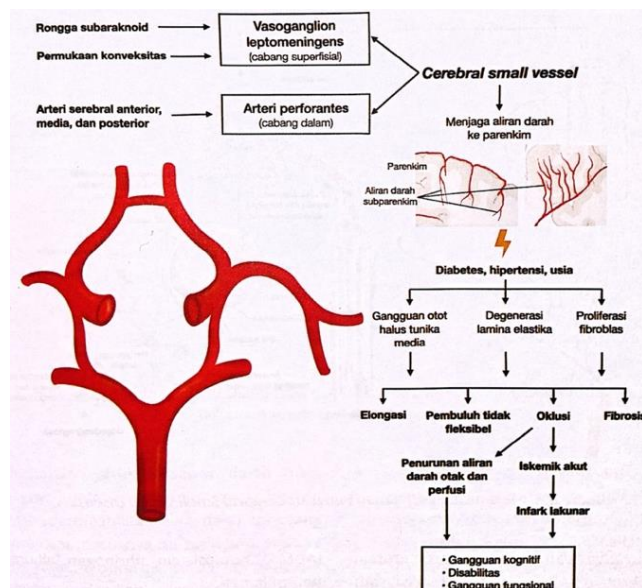
Menurut penelitian lain, dua patologi utama yang mendasari CSVD adalah arteriolosklerosis yang dipengaruhi oleh penuaan, hipertensi, serta faktor risiko vaskular konvensional lainnya, dan angiopati amiloid serebral (CAA) yang disebabkan oleh penumpukan β -amiloid pada pembuluh darah. Selain itu, terdapat juga beberapa penyebab lebih langka, seperti kondisi monogenik, misalnya arteriopati autosomal dominan serebral yang menyebabkan stroke iskemik subkortikal dan leukoensefalopati (CADASIL), kolagenosis vena, serta angiopati pasca-radioterapi. CAA, yang terkait dengan usia, mempengaruhi pembuluh darah kortikal dan leptomeningeal, serta secara patologis ditandai dengan penumpukan progresif amiloid- β pada dinding pembuluh serebral. CAA juga merupakan penyebab utama perdarahan intraserebral lobar (ICH) dan berperan sebagai faktor independen terhadap gangguan kognitif yang terkait dengan usia, sedangkan CSVD non-amiloid yang berkaitan dengan usia juga dapat memiliki sifat yang heterogen. Walaupun arteriosklerosis difus yang mempengaruhi pembuluh darah kecil diyakini memiliki peran penting, infark lakunar dapat juga disebabkan oleh mikroateroma yang terjadi di atau dekat asal arteri perforasi. (Markus HS, 2022).

Berdasarkan penjelasan Bahan Ajar UI, 2022, manifestasi klinis perbedaan untuk CSVD amiloid dan non-amiloid bisa dilihat dari ukuran pembuluh darah, dimana pada CSVD amiloid, pembuluh darah halus yang terdampak memiliki ukuran antara 5 μ m hingga 2mm, meliputi kapiler, arteriol, dan arteri. Sementara itu, pada CSVD non-amiloid, pembuluh darah yang terpengaruh umumnya berukuran antara 40-900 μ m. Berdasarkan Ruang Perivaskular (Perivascular Spaces - PIS/PVS): Pada CSVD amiloid, ruang perivaskular cenderung bersifat lobar dan sering ditemukan di centrum semiovale. Untuk CSVD non-amiloid, ruang perivaskular lebih profunda, ditemukan di area seperti ganglia basal, talamus, pons, dan serebelum.

Pada pencitraan, gambaran Cerebral microbleeds(CMB) pada CSVD amiloid umumnya bersifat lobar. Sementara itu, CMB pada CSVD non-amiloid lebih sering ditemukan di area profunda. Untuk White Matter Hiperintens (WMH), pada CSVD amiloid memiliki predominansi di area posterior otak, pada CSVD non-amiloid, WMH tidak spesifik di area tertentu. Siderosis kortikal superficial, yang merupakan penanda *Cerebral Amyloid* Angiopathy (CAA), sering ditemukan pada CSVD amiloid. Kondisi ini jarang ditemukan pada CSVD non-amiloid. Berdasarkan patologi, CSVD amiloid ditandai dengan deposisi protein beta-amiloid ($A\beta$) pada dinding pembuluh darah kortikal dan leptomeningeal. Sebaliknya, CSVD non-amiloid lebih sering disebabkan oleh arteriosklerosis dan nekrosis fibrinoid, yang umumnya terkait dengan faktor risiko vaskular klasik seperti usia dan hipertensi. Sindrom Klinis Stroke: Pasien dengan CSVD amiloid cenderung mengalami stroke non-lakunar yang bermanifestasi episode gejala neurologis fokal sementara, gangguan kognitif, dan demensia, Sebaliknya, stroke lakunar lebih sering terjadi pada pasien dengan CSVD non-amiloid. Baik CSVD amiloid maupun non-amiloid dapat menyebabkan gangguan kognitif dan demensia.

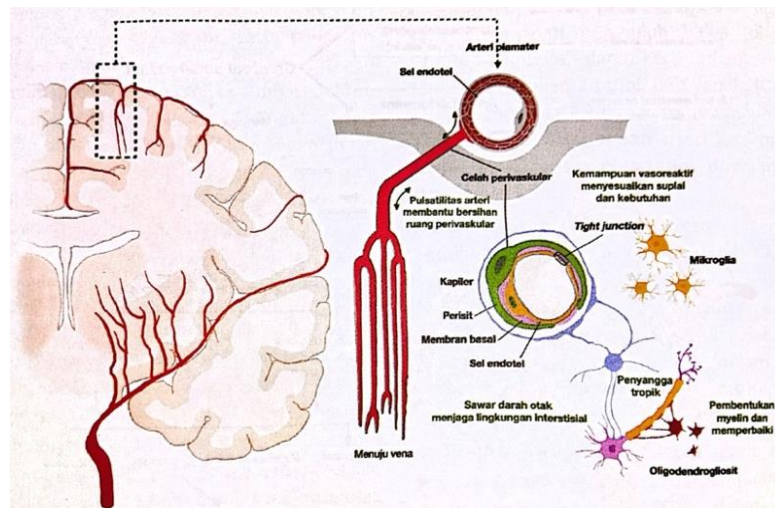
Patofisiologi CSVD

Mekanisme CSVD bersifat multifaktorial, melibatkan disfungsi endotel, kerusakan sawar darah otak, remodelling vaskular, inflamasi kronis, stres oksidatif, dan disfungsi autoregulasi serebral. Faktor risiko klasik seperti hipertensi, diabetes, dislipidemia, merokok, dan usia tua mempercepat proses degeneratif pada pembuluh darah kecil (Pantoni, 2010; Kim & Lee, 2023). Kerusakan ini menyebabkan hipoperfusi kronis, iskemia fokal atau difus, dan gangguan drainase limfatik.



Gambar 1. Patofisiologi Cerebral Small Vessel Disease

Pada CSVD, target utama yang terkena adalah endotel pembuluh darah kecil. Dalam kondisi normal, sel-sel endotel pembuluh darah mengatur permeabilitas vaskular terhadap komponen plasma, mencegah agregasi platelet dan leukosit, serta mengatur tonus vaskular. Namun, pada kondisi hipertensi kronis, perubahan hemodinamik yang terjadi dapat merusak sel endotel pada sawar darah otak (SDO). SDO terdiri dari lapisan sel endotel yang dihubungkan oleh taut kedap (tight junction) pada lamina basalis dan juga terdapat perisit yang berperan penting dalam pengaturan sistem neurovaskular, termasuk stabilitas vaskular, pembentukan pembuluh darah, dan aliran darah ke otak. Perisit juga membantu membersihkan bahan-bahan toksik hasil metabolisme sel otak.



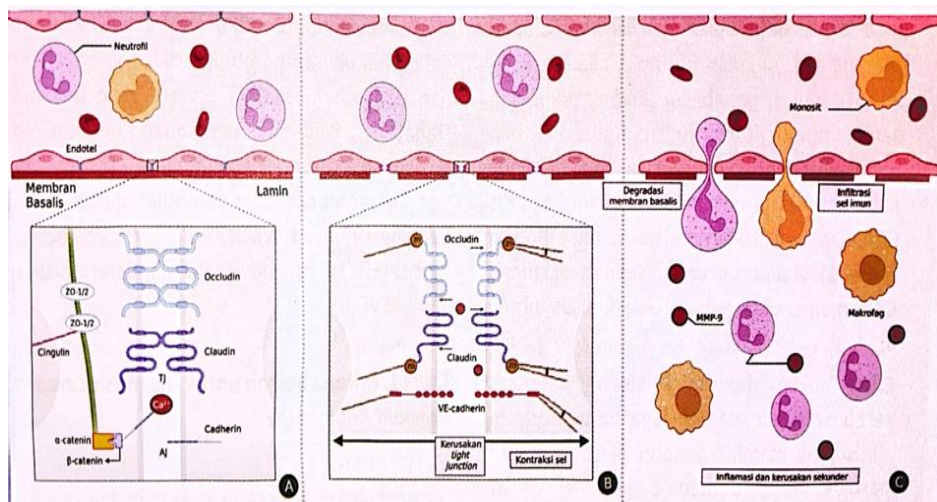
Gambar 2. Mekanisme perjalanan penyakit cerebral small vessel disease

Neutrofil dan monosit beredar di sekitar SDO sebagai bagian dari pertahanan imun. Taut kedap yang ada terdiri dari protein transmembran seperti claudin, occludin, dan cadherin, serta protein aksesori lainnya. Interaksi antar protein ini membentuk sawar pertahanan yang mencegah ekstravasasi pasif protein plasma, zat terlarut organik, atau molekul air. Gangguan pada protein-protein ini dapat merusak taut kedap, meningkatkan permeabilitas SDO terhadap makromolekul. Bila kerusakan ini berlangsung terus-menerus, akan terjadi degradasi membran basalis dan akumulasi komponen matriks ekstraseluler, yang memperburuk kebocoran SDO dan menyebabkan kekakuan pada dinding pembuluh darah. Kebocoran ini memungkinkan infiltrasi sel-sel inflamasi, yang berperan dalam patogenesis CSVD.

Selain kerusakan struktural SDO, terdapat peningkatan penanda inflamasi seperti intracellular adhesion molecule 1 (ICAM-1), C-reactive protein (CRP), matrix metalloproteinase 9 (MMP-9), asymmetric dimethylarginine (ADMA), homosistein, fibrinogen, albumin, dan neurofilamen yang juga berkontribusi pada patogenesis CSVD. Tipe patologi CSVD dipengaruhi oleh lokasi pembuluh darah yang terlibat. Kerusakan pada pembuluh darah kecil cabang superfisial dapat menyebabkan angiopati amiloid serebral (CAA) dan mikrobleed lobar, sedangkan pada pembuluh

darah profundus berhubungan dengan arteriosklerosis, deep microbleeds, white matter bleeding, dan infark lakunar.

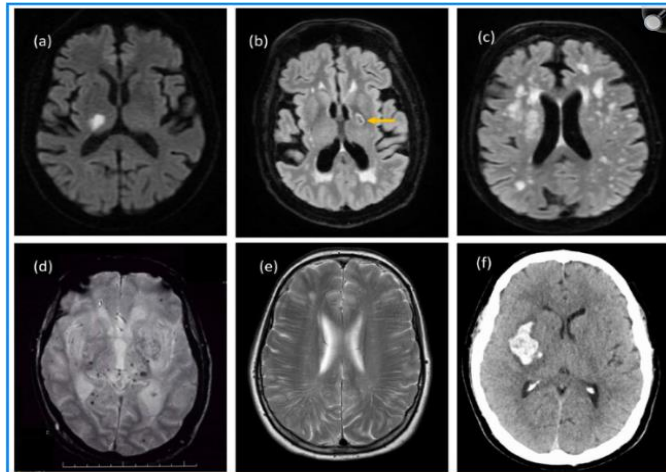
Secara umum, CSVD dibagi menjadi dua bentuk utama: angiopati amiloid (CAA) dan non-amiloid, yang berhubungan dengan faktor risiko vaskular seperti usia lanjut, hipertensi, diabetes melitus, dan faktor lainnya. Perisit juga berperan dalam terjadinya CSVD sebagai sel multifungsi yang terdapat di celah perivaskular pembuluh darah mikro. Hipoperfusi kronik pada otak dapat mengurangi jumlah perisit, yang penting untuk kestabilan struktur sawar darah otak. Penurunan jumlah perisit ini meningkatkan permeabilitas SDO, memungkinkan masuknya neurotoksik ke parenkim otak, yang pada gilirannya menyebabkan kerusakan otak dan berkontribusi pada perkembangan CSVD.



Gambar 3. Perubahan Struktur Sawar Darah Otak dan Disfungsi Endotel pada Cerebral Small Vessel Disease

Penilaian Derajat CSVD dengan MRI

Penilaian derajat CSVD secara objektif sangat penting. Skala Fazekas untuk WMH (periventrikular dan deep WM) sering digunakan (Fazekas et al., 1987). Infark lakunar dan CMBs dihitung jumlahnya. EPVS dapat dinilai berdasarkan lokasi (basal ganglia, sentrum semiovale) dan keparahan. Untuk menilai beban keseluruhan CSVD, Total CSVD Score (0-4) adalah metode yang sering digunakan, menjumlahkan adanya atau keparahan dari WMH, infark lakunar, CMBs, dan EPVS (Staals et al., 2014). Derajat yang lebih tinggi menunjukkan beban penyakit yang lebih parah.



Gambar 4. Hasil pencitraan pada CSVD non-amiloid terkait usia. (a) Infark lakunar akut di thalamus kanan pada potongan DWI. (b) Lacuna kavitas lama di bagian posterior kapsula internal kiri pada potongan FLAIR. (c) Hiperintensitas materi putih yang konfluens pada potongan FLAIR. (d) CMB dalam pada pemindaian gradient echo. (e) PVS intraserebral yang membesar. (f) Perdangan pada ganglia basal pada CT. Hak cipta Hugh Markus.

1.5.2 White Matter Hiperintens (WMH) dan Skala Fazekas

White Matter Hiperintens merupakan temuan hiperintens pada sekuens MRI T2-FLAIR yang berhubungan dengan kerusakan mikrosirkulasi otak yang dapat ditemui pada daerah deep cerebral white matter, ganglia basal dan pons. Gambaran ini umum ditemukan pada pada pasien dengan Riwayat stroke iskemik ataupun hemoragik, demensia, migren serta depresi usia lanjut. Kemudian untuk mengukur derajat WMH dengan klasifikasi Fazekas yang membagi pada dua area, yaitu daerah periventrikuler dan daerah deep white matter dengan skor masing-masingnya 0-3, dengan pembagian sebagai berikut:

Skor	Periventricular White Matter	Deep White Matter
0	Tidak terdapat gambar hiperintens	Tidak terdapat gambar hiperintens
1	Gambaran hiperintens minimal	Gambaran hiperintens minimal dan multipel
2	Gambaran hiperintens di sekitar ventrikel	Gambaran hiperintens yang menyatu dengan lainnya
3	Gambaran hiperintens mengelilingi periventrikuler hingga deep white matter	Gambaran hiperintens gabungan dari lesi-lesi kecil

Penilaian dilakukan pada dua lokasi: periventrikular dan deep white matter, dengan rentang total skor 0–6 (Fazekas et al., 1987). Beban total WMH dihitung sebagai jumlah skor PWMH dan DWMH dan berkisar antara 0 hingga 6 poin. Berdasarkan

tingkat keparahan beban total WMH atau skor PWMH dan DWMH, populasi studi dibagi menjadi kelompok ringan (skor WMH 0–2 poin atau skor PWMH dan DWMH 0–1 poin) dan kelompok sedang hingga berat (skor WMH 3–6 poin atau skor PWMH dan DWMH 2–3 poin) (Cai,2024)

1.5.3 Biomarker Fungsi Ginjal: Kreatinin

Ureum dan kreatinin merupakan hasil metabolisme nitrogen dan fosfokreatin otot. Peningkatan kadar keduanya menunjukkan adanya gangguan fungsi ginjal. Fungsi ginjal yang menurun — ditandai dengan peningkatan ureum dan kreatinin, serta penurunan laju filtrasi glomerulus (eGFR) — berhubungan erat dengan kerusakan mikrosirkulasi, termasuk mikrovaskular otak. Karena pembuluh darah kecil di otak dan ginjal memiliki struktur anatomi yang serupa (endotel kapiler penetrasi), kerusakan vaskular sistemik akibat disfungsi ginjal juga akan memengaruhi otak. Studi oleh Lin et al. (2023) menyatakan bahwa peningkatan kadar kreatinin berkaitan dengan WMH dan gangguan fungsi kognitif. Disfungsi ginjal turut berperan dalam kerusakan vaskular sistemik termasuk otak. Penurunan eGFR berbanding lurus dengan volume dan luasnya WMH. Beberapa studi menunjukkan bahwa penurunan fungsi ginjal adalah prediktor independen dari progresivitas CSVD dan gangguan kognitif vaskular. Banyak pasien dengan penyakit ginjal kronik (CKD) mengalami White Matter Hiperintens (WMH) dan infark lakunar pada MRI otak, meskipun tidak ada gejala neurologis. CSVD pada pasien ini berkembang melalui beberapa mekanisme:

- Stres oksidatif dan inflamasi kronik akibat uremia
- Disfungsi endotel vaskular
- Kalsifikasi vaskular
- Hipoperfusi kronik otak

Dari penelitian yang dilakukan Arfan Ikram, 2007 Secara keseluruhan, penelitian ini menunjukkan bahwa penurunan fungsi ginjal, yang tercermin dari rendahnya nilai GFR, berhubungan dengan tanda-tanda penyakit pembuluh darah kecil serebral yang dapat terlihat melalui pencitraan MRI. Meskipun tidak ada hubungan yang signifikan dengan volume materi abu-abu atau materi putih lobar, penurunan GFR dikaitkan dengan lebih banyaknya white matter lesions (WML) dan volume materi putih dalam yang lebih sedikit. Hasil ini menekankan pentingnya pemantauan fungsi ginjal sebagai indikator potensial untuk penyakit pembuluh darah kecil serebral, yang dapat meningkatkan risiko stroke, gangguan kognitif, dan demensia. Oleh karena itu, identifikasi awal individu dengan gangguan ginjal ringan dapat berpotensi membantu dalam pengelolaan dan terapi yang lebih baik.

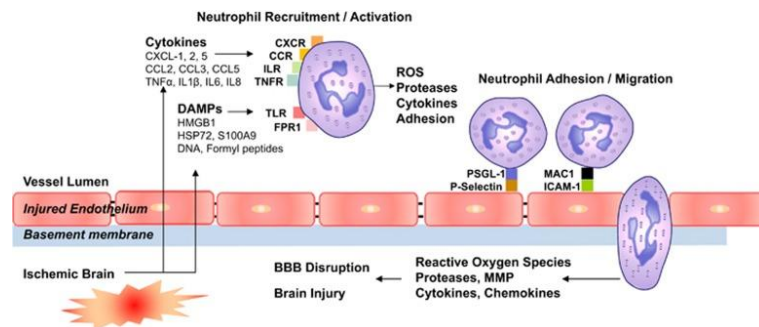
1.5.4 Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR)

Inflamasi kronis berperan sentral dalam inisiasi dan progresivitas CSVD. Sitokin pro-inflamasi (misalnya, TNF-alpha, IL-6, CRP) yang dilepaskan dalam sirkulasi sistemik

dapat melewati sawar darah otak yang rusak, mengaktifkan mikroglia dan astrosit di otak, serta menyebabkan kerusakan neuron dan oligodendrosit (Gorelick et al., 2017; Sesti et al., 2023). Inflamasi juga mempercepat aterosklerosis pada pembuluh darah besar, yang dapat memperburuk hipoperfusi pada pembuluh darah kecil.

Neutrofil adalah salah satu jenis sel darah putih yang merespons dengan cepat setelah terjadinya stroke iskemik. Sel-sel ini berperan penting dalam kerusakan sawar darah otak (BBB), pembengkakan otak (edema serebral), dan cedera jaringan otak. Oleh karena itu, neutrofil menjadi fokus utama dalam penelitian pengobatan untuk mengurangi cedera otak akibat iskemia dan mencegah terjadinya stroke. Selama fase akut stroke iskemik, terjadi peningkatan produksi kemokin CC, seperti CCL2, CCL3, dan CCL5, yang berperan dalam merekrut dan mengaktifkan neutrofil melalui reseptor CCR1, CCR2, dan CCR5 yang terdapat pada permukaan neutrofil. Proses ini menyebabkan neutrofil menjadi sel imun pertama yang tiba di lokasi cedera otak.

Neutrofil memicu kerusakan lebih lanjut pada BBB, pembengkakan otak, dan cedera otak akut pada stroke iskemik melalui berbagai cara. Mereka menghasilkan sitokin yang berasal dari neutrofil, seperti interleukin-1b (IL-1b), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), dan TNF- α , serta kemokin (CCL2, CCL3, dan CCL5). Selain itu, neutrofil juga menghasilkan spesies oksigen reaktif (ROS) seperti anion superoksida, peroksinitrit, dan hidrogen peroksida, serta protease-protease seperti matriks metalloproteinase, elastase, cathepsin G, dan proteinase 3. Semua faktor ini berkontribusi pada kerusakan jaringan otak yang lebih parah setelah stroke iskemik (Qiu YM et al., 2021).



Gambar 5. Aktivasi dan adhesi neutrofil pada stroke iskemik akut. Setelah cedera otak iskemik, sejumlah sitokin dan DAMP dilepaskan. Ini mendorong perekrutan dan aktivasi neutrofil, termasuk pelepasan spesies oksigen reaktif, protease, dan sitokin. Neutrofil menempel pada endotelium yang diaktifkan melalui molekul adhesi yang mendorong interaksi neutrofil-endotel dan migrasi neutrofil dengan efek yang dihasilkan pada sawar darah-otak dan parenkim otak.

Untuk limfosit Lei, TY, 2021 melakukan penelitian mengenai sel imun berupa jenis dari limfosit dengan meneliti pada model hewan, seperti tikus yang kekurangan sel

T dan B (tikus *Rag* dan *SCID*), menunjukkan bahwa tidak adanya sel-sel ini dapat secara signifikan mengurangi kerusakan otak akibat stroke, termasuk volume infark dan defisit neurologis. Hal ini menunjukkan bahwa keberadaan sel T dan B berkontribusi terhadap dampak negatif stroke. Secara lebih spesifik, studi yang membandingkan tikus tanpa sel T yang kemudian disuntikkan sel B atau sel T menunjukkan bahwa sel T memainkan peran krusial dalam 24 jam pertama setelah stroke, berkontribusi pada efek merusak yang tidak bergantung pada antigen. Penemuan ini diperkuat oleh riset lain yang menemukan bahwa mengurangi jumlah sel T, baik CD4+ maupun CD8+, dapat meminimalkan kerusakan otak pada tahap akhir setelah stroke iskemik.

Penelitian telah menunjukkan bahwa limfosit T secara dinamis menyerbu otak pada berbagai tahap setelah stroke. Infiltrasi ini dimulai beberapa jam setelah stroke dan dapat berlanjut hingga 30 hari. Meskipun waktu puncak infiltrasi sel T masih diperdebatkan, beberapa penelitian memberikan temuan yang beragam:

- Satu studi menemukan peningkatan limfosit T pada hari ketiga pasca-iskemia reperfusi (I/R), dengan sel CD4+ meningkat signifikan pada hari ketiga.
- Studi lain melaporkan bahwa limfosit T (sel CD3+) meningkat di area infark dalam 24 jam setelah I/R, disertai penurunan di limpa. Hal ini menunjukkan bahwa stroke menyebabkan perpindahan sel T dari limpa ke otak, meskipun jumlahnya di sirkulasi tidak berubah.
- Penemuan lain menyebutkan bahwa limfopenia (penurunan jumlah limfosit di darah) dan penurunan jumlah sel T di limpa terjadi 48-72 jam setelah stroke.

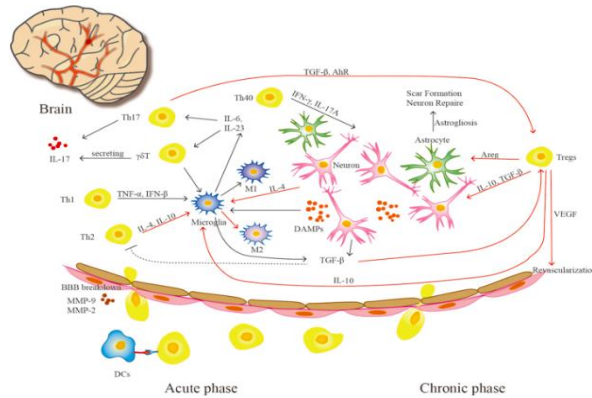
Temuan lain dari studi yang berbeda menunjukkan waktu dan peran yang bervariasi:

- Analisis oleh Liesz et al. menemukan jumlah sel T CD3+ mencapai puncaknya pada hari ketujuh setelah stroke iskemik permanen (pMCAO), disertai ekspansi klonal di otak dan limpa.
- Studi lain menemukan bahwa sel T CD4+ dan CD8+ tetap aktif dalam jangka panjang, yang mengindikasikan perannya dalam pemulihan neuron.
- Namun, ada juga penelitian yang menunjukkan bahwa sel T CD3+ terus meningkat hingga hari ke-14 dan ke-28 pasca-stroke, bahkan meluas ke area di luar infark.
- Di sisi lain, sel Treg (sel T regulatori) dilaporkan mengakumulasi di otak setelah 14 hingga 30 hari pasca-stroke dan berasosiasi dengan peningkatan aktivasi mikroglia, sel imun di otak.

Secara keseluruhan, bukti yang ada menunjukkan sel T memiliki peran ganda:

1. Peran merusak pada tahap awal pasca-stroke.
2. Peran protektif pada tahap akhir respons peradangan.

Meskipun demikian, mekanisme spesifik dan fungsi sel T di sistem saraf pusat masih memerlukan penelitian lebih lanjut. Masih perlu diklarifikasi subset sel T mana yang paling dominan dan memainkan peran paling krusial pada setiap fase stroke.



Gambar 6. Fungsi subset sel T pada fase akut dan kronis setelah stroke iskemik. Pada fase akut, sel-sel nekrotik melepaskan DAMPs (damage-associated molecular patterns) untuk mengaktifkan mikroglia yang ada di otak, dan kemudian mikroglia yang teraktivasi mengeluarkan sitokin, seperti IL-23, untuk merekrut sel T $\gamma\delta$ melalui jalur yang tidak bergantung pada antigen. IL-17 yang dilepaskan oleh sel T $\gamma\delta$, sitokin inflamasi lainnya, dan antigen dari otak yang terluka memicu respons imun bergantung pada antigen oleh sel Th1, Th2, Th17, dan Th40. Sel Th2 berperan protektif dengan mempromosikan polarisasi M2 mikroglia. Sel-sel lainnya berinteraksi dengan mikroglia M1 untuk memainkan peran merugikan pada otak yang terluka atau mengeluarkan sitokin proinflamasi. Pada fase kronis, sel Treg dapat bertahan hingga 1 bulan setelah onset stroke dan berperan dalam pemulihan melalui beberapa jalur, termasuk pembentukan jaringan parut, perbaikan neuron, dan revaskulasi. (Lei, TY, 2021)

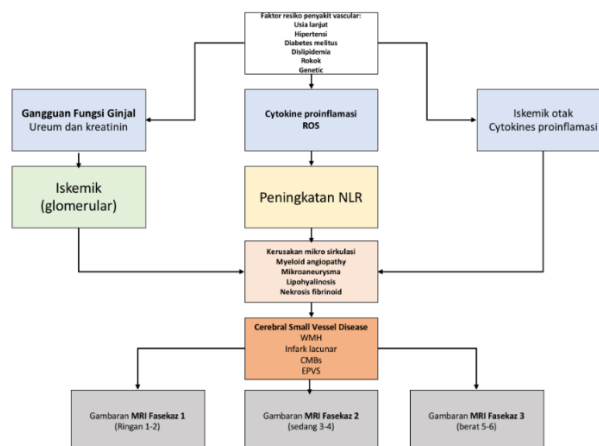
NLR adalah indikator inflamasi sistemik yang sederhana dan murah, dihitung dari rasio neutrofil absolut terhadap limfosit absolut dalam hitung darah lengkap. NLR dipengaruhi oleh banyak kondisi, dengan rentang normal NLR adalah antara 1-2, nilai di atas 3,0 dan di bawah 0,7 pada orang dewasa bersifat patologis. NLR dalam zona abu-abu antara 2,3-3,0 dapat berfungsi sebagai peringatan dini (Zahorec, 2021). Penelitian oleh Wang, 2022 mendapatkan nilai batas NLR yang memprediksi outcome buruk bagi CSVD ialah 2,413. Penelitian oleh Cai, 2024 ini menunjukkan bahwa rasio neutrofil-limfosit (NLR) berhubungan signifikan dengan penyakit pembuluh darah kecil otak (CSVD), yang mendukung peran peradangan kronis dalam patogenesis CSVD. Mekanisme patofisiologi yang mungkin terkait dengan hubungan ini melibatkan beberapa faktor. Pertama, disfungsi endotelial yang terjadi akibat peradangan kronis dapat menyebabkan sel-sel leukosit, terutama neutrofil, teraktivasi dan menempel pada endotelium pembuluh darah kecil, yang mengganggu regulasi sel endotelial dan merusak sel dawar otak. Kerusakan penghalang ini memungkinkan pelepasan metabolit toksik yang merusak jaringan otak, khususnya materi putih, yang akhirnya mengarah

pada *white matter hyperintensities* (WMH). Kedua, aterosklerosis yang disebabkan oleh peradangan sistemik kronis dapat menyebabkan hipoperfusi serebral, penurunan aliran darah ke otak, dan kerusakan pada materi putih otak. Terakhir, pengaruh faktor risiko vaskular seperti hipertensi, diabetes, dan merokok yang meningkatkan tingkat peradangan juga berkontribusi pada perkembangan WMH. Oleh karena itu, NLR yang lebih tinggi pada pasien dengan CSVD dapat menjadi indikator peradangan kronis yang memperburuk kerusakan materi putih otak, yang berisiko meningkatkan kejadian stroke iskemik dan penurunan fungsi kognitif. Beberapa studi terbaru juga menunjukkan bahwa NLR yang tinggi berkorelasi dengan peningkatan risiko dan keparahan CSVD (Li et al., 2020; Qin et al., 2024). Peningkatan NLR telah dikaitkan dengan outcome buruk pada stroke, infark miokard, dan kanker. Studi oleh Wu et al. (2023) menunjukkan korelasi signifikan antara NLR tinggi dengan skala Fazekas dan volume WMH pada pasien CSVD. Dari sistematik review yang dilakukan oleh Van der Taelen L, 2025 rasio NLR dianggap sebagai indikator yang berpotensi lebih baik dalam memprediksi penyakit inflamasi dibandingkan dengan hitungan sel darah tunggal. NLR mencerminkan keseimbangan antara neutrofil dan limfosit dalam darah. Peningkatan NLR telah banyak dilaporkan pada pasien dengan penyakit pembuluh darah kecil otak (cSVD) dan melaporkan adanya hubungan antara NLR dengan WMH. Melengkapi temuan pencitraan, sebuah studi juga mengaitkan NLR dengan gangguan kognitif pada pasien cSVD, menunjukkan adanya korelasi positif antara keduanya. Sebagai kesimpulan pada sistematik review tersebut, NLR menunjukkan keterkaitan positif dengan volume WMH dan ePVS di berbagai area otak. Sebaliknya, tidak ditemukan adanya korelasi antara NLR dengan lakuna dan CMBs, baik pada pasien cSVD maupun individu yang memiliki penanda pencitraan cSVD. (Van der Taelen L, 2025)

1.6 Kerangka Teori dan Kerangka Konsep

1.6.1 Kerangka Teori

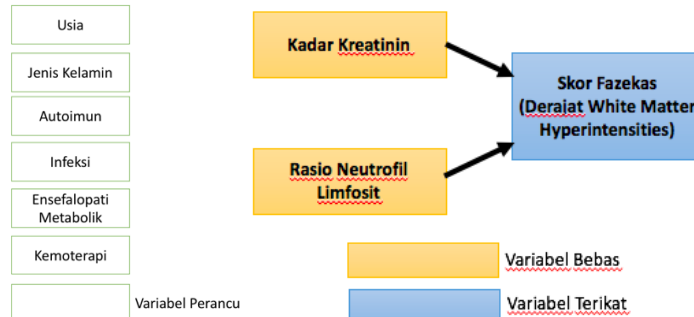
Berdasarkan kajian teori yang telah dibahas, berikut kerangka teori penelitian ini:



Gambar 7. Kerangka Teori

1.6.2 Kerangka Konsep

Berdasarkan kajian teori yang telah dibahas, berikut kerangka konsep penelitian ini:



Gambar 8. Kerangka Konsep

1.7 Manfaat Penelitian

1.7.1 Manfaat di bidang ilmu pengetahuan

Memberikan kontribusi terhadap pengetahuan ilmiah dalam mengidentifikasi biomarker sederhana yang berkaitan dengan keparahan CSVD, untuk menganalisis hubungan kadar kreatinin dan NLR dengan derajat white matter hiperintens dengan skala Fazekas pada pasien cerebral small vessel disease

1.7.2 Manfaat dalam aplikasi klinis

- Memberikan informasi yang berharga bagi klinisi dalam mengidentifikasi individu dengan risiko tinggi CSVD.
- Menjadi dasar untuk pengembangan strategi skrining dan intervensi dini yang lebih efektif, termasuk optimalisasi kontrol dan penanganan inflamasi pada pasien berisiko.

1.7.3 Manfaat bagi pengembangan penelitian

Diharapkan penelitian ini dapat menjadi sumber mengenai CSVD dalam penelitian selanjutnya, membuka wawasan dan peluang untuk mengetahui hal yang dapat di kontrol pada pasien CSVD

BAB II METODE PENELITIAN

2.1 Desain Penelitian

Penelitian ini akan menggunakan desain penelitian retrospektif dengan pendekatan studi potong lintang (cross-sectional). Desain ini dipilih untuk menguji hubungan dan pengaruh antara variabel independen (Kreatinin, NLR) dan variabel dependen (white matter hiperintens pada skala Fazekas) pada satu titik waktu tertentu dalam populasi studi.

2.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dimulai bulan Juli 2025 hingga jumlah sampel terpenuhi.

2.3 Populasi dan Sampel Penelitian

2.3.1 Populasi Target

Pasien dewasa dengan diagnose Cerebral Small Vessel Disease di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar selama periode penelitian

2.3.2 Populasi Terjangkau

Pasien dewasa cerebral small vessel disease yang telah menjalani pemeriksaan MRI kepala dan pengambilan sampel darah di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar selama periode penelitian.

2.4 Kriteria Inklusi dan Kriteria Eksklusi

2.4.1 Kriteria Inklusi:

Kriteria Inklusi penelitian ini

- Usia > 18 tahun.
- Diagnosa *Cerebral Small Vessel Disease* (CSVD) ditegakkan berdasarkan temuan MRI otak (minimal terdapat WMH dengan skala Fazekas ≥ 1).
- Memiliki data laboratorium berupa kadar kreatinin dan hitung darah lengkap (kadar neutrofil dan limfosit) yang tersedia dalam rekam medis yang diambil saat bersamaan waktu MRI dilakukan
- Bersedia mengikuti penelitian dan menandatangani *informed consent*.

2.4.2 Kriteria Eksklusi:

Kriteria Eksklusi penelitian ini

- Memiliki penyakit ginjal akut (AKI) atau penyakit ginjal kronis stadium akhir (ESRD) yang memerlukan dialisis.
- Memiliki kondisi inflamasi akut atau kronis lainnya yang dapat secara signifikan mempengaruhi NLR (misalnya, infeksi aktif, penyakit autoimun aktif, keganasan, atau sedang dalam pengobatan immunosupresif/kemoterapi).

- Memiliki kondisi neurologis lain yang dapat menyebabkan WMH (misalnya, multiple sclerosis, leukodistrofi, infeksi SSP, ensefalopati metabolik berat, Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome/PRES).
- Kualitas pencitraan MRI otak tidak adekuat untuk penilaian skala Fazekas.
- Riwayat penggunaan obat-obatan yang dapat mempengaruhi fungsi ginjal atau hitung darah (misalnya, kortikosteroid dosis tinggi jangka panjang, obat nefrotoksik).

2.5 Perkiraan Besar Sampel

Perhitungan besar sampel akan dilakukan menggunakan rumus korelasi *Product-Moment Pearson*:

$$n = \left(\frac{Z\alpha/2 + Z\beta}{C} \right)^2 + 3 \quad C = 0.5 \times \ln \left(\frac{1-r}{1+r} \right)$$

$$C = 0.5 \times \ln \left(\frac{1-0.259}{1+0.259} \right)$$

$$C = 0.5 \times \ln \left(\frac{0.741}{1.259} \right)$$

$$C = 0.5 \times \ln(0.588) \approx 0.5 \times (-0.5325)$$

$$C \approx -0.2663$$

$$n = \left(\frac{1.96 + 0.84}{-0.2663} \right)^2 + 3$$

$$n = \left(\frac{2.8}{-0.2663} \right)^2 + 3$$

$$n = (-10.52)^2 + 3$$

$$n = 110.77 + 3$$

$$n \approx 113.77$$

Dimana:

$Z\alpha/2 = 1.96$ (untuk $\alpha=0.05$)

$Z\beta = 0.84$ (untuk power=80%)

$r =$ berdasarkan studi Wang,2022, penelitian ini menggunakan $r=0.259$

Dengan asumsi $r=0.259$, power=80%, dan $\alpha=0.05$, perkiraan besar sampel adalah sekitar, jumlah sampel yang diperlukan adalah sekitar +/- 114 sampel.

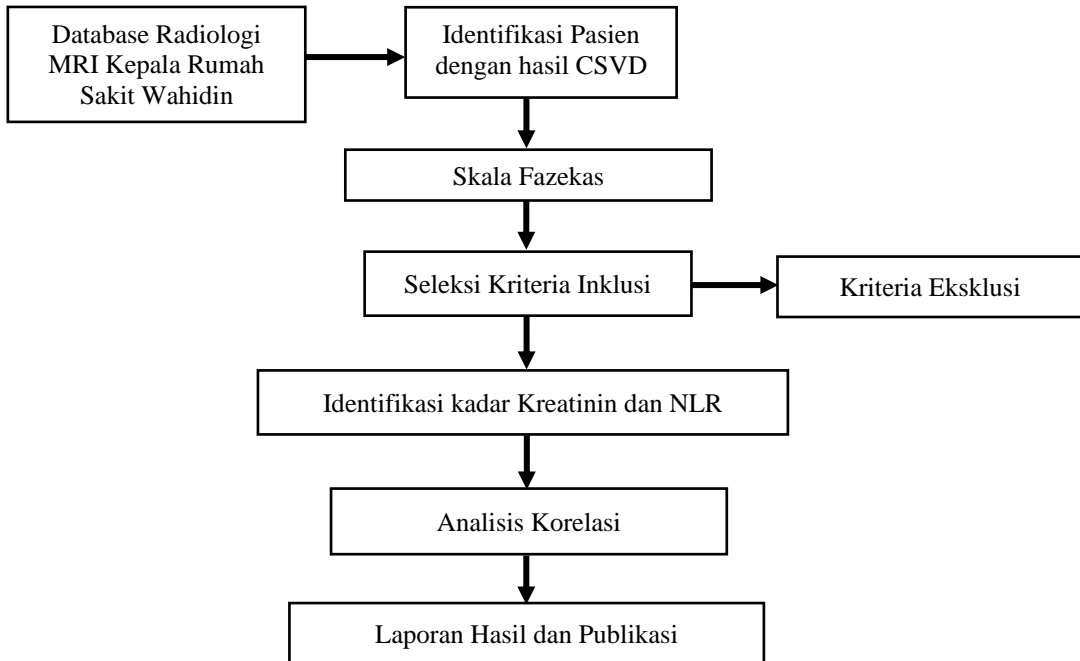
2.6 Variabel Penelitian

- Variabel bebas pada penelitian ini kreatinin dan NLR.
- Variabel terikat pada penelitian ini adalah derajat white matter hyperintens pada skala Fazekas.
- Variabel perancu ialah Usia, jenis kelamin, autoimun, infeksi, ensefalopati metabolik, kemoterapi

2.7 Definisi Operasional

- **Cerebral Small Vessel Disease (CSVD):** Kondisi yang didiagnosis berdasarkan gambaran MRI otak yang menunjukkan setidaknya satu manifestasi radiologis CSVD, yaitu white matter hyperintens (WMH) dengan skala Fazekas ≥ 1 , infark lakunar, *cerebral microbleeds*, atau ruang perivaskular yang melebar. Dalam penelitian ini, fokus pada pasien dengan WMH.
- **Kreatinin:** Konsentrasi kreatinin dalam serum darah, diukur dalam mg/dL, didapatkan dari hasil pemeriksaan laboratorium rutin, pada penelitian ini menggunakan nilai >1.2 mg/dL (Haider,2011)
- **NLR (Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio):** Nilai rasio yang diperoleh dengan membagi jumlah neutrofil absolut ($\times 10^3/\mu\text{L}$) dengan jumlah limfosit absolut ($\times 10^3/\mu\text{L}$) dari hasil hitung darah lengkap. Data diambil dari rekam medis (maksimal 3 bulan terakhir) atau pemeriksaan baru yang diambil bersamaan saat dilakukan MRI dan pemeriksaan laboratorium lainnya, pada penelitian ini menggunakan hasil penelitian oleh Wang pada tahun 2022 yang optimal prediksi luaran buruk CSVD yaitu 2,413.
- **Derajat White Matter Hyperintens (WMH) berdasarkan Skala Fazekas:** Penilaian semi-kuantitatif keparahan WMH pada MRI otak T2-weighted atau FLAIR, dilakukan oleh seorang ahli radiologi atau neurolog yang terlatih dan *blind* terhadap data klinis. Skor terpisah untuk WMH periventrikular dan subkortikal (*deep*) akan dijumlahkan:
 - **Periventrikular WMH:** 0 (tidak ada), 1 (Gambaran hiperintens minimal), 2 (Gambaran hiperintens di sekitar ventrikel), 3 (Gambaran hiperintens mengelilingi periventrikuler hingga deep white matter).
 - **Deep/Subkortikal WMH:** 0 (tidak ada), 1 (Gambaran hiperintens minimal dan multipel), 2 (Gambaran hiperintens yang menyatu dengan lainnya), 3 (Gambaran hiperintens gabungan dari lesi-lesi kecil).
 - **Skala Fazekas :** Penjumlahan skor periventrikular dan *deep WMH* (rentang 0-6) (Fazekas, 1987)
 - **Berdasarkan derajat :** Ringan (skor WMH 0–2 poin atau skor PWMH dan DWMH 0–1 poin) dan kelompok sedang hingga berat (skor WMH 3–6 poin atau skor PWMH dan DWMH 2–3 poin) (Cai, 2024)

2.8 Alur Penelitian



2.9 Cara Kerja Penelitian

1. Peneliti mencari dari database Radiologi MRI kepala di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo
2. Mengambil data sesuai berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi sesuai penelitian
3. Peneliti membuat permintaan etik ke Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin untuk perizinan pengambilan data rekam medis di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo
4. Melakukan pencatatan hasil Laboratorium dan MRI Kepala
5. Semua data yang diperoleh dicatat kemudian dianalisis.

2.10 Analisa Data Dan Uji Statistik

Data yang terkumpul diolah melalui Analisa statistik menggunakan program SPSS. Analisis data penelitian ini yang bertujuan untuk komparatif numerik tidak berpasangan 2 kelompok menggunakan uji T-independen dengan distribusi data normal. Untuk mengetahui korelasi antara parameter kreatinin dan NLR dengan derajat white matter hyperintens, kami melakukan analisis bivariat menggunakan korelasi pearson.

2.11 Izin Penelitian Dan Kelayakan Etik

Dalam pelaksanaan penelitian ini, semua subjek penelitian diberi penjelasan tentang maksud, tujuan dan kegunaan penelitian termasuk risiko yang dapat terjadi. Setelah mendapat penjelasan, subjek menandatangani surat persetujuan peserta penelitian dan setiap tindakan dilakukan atas seijin, serta sepengetahuan subjek melalui lembar informed consent