

EDITORIAL

**Model Rekayasa Iptekdokkes:
Penanganan Dini *Cerebral Small Vessel Disease* serta Aplikasinya pada
Multiorgan dan Sistem Tubuh sebagai Upaya Peningkatan Kualitas
Sumber Daya Manusia di Indonesia***

Salim M. Harris

**Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia-
RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia**

corresponding author: salim.haris@ui.ac.id
Disetujui: 1 Agustus 2019
DOI: 10.23886/ejki.7.11050.

Pendahuluan

Kemajuan teknologi dan peningkatan wawasan pada era milenial memengaruhi perkembangan berbagai bidang khususnya kesehatan. Pada dekade 80-an angka harapan hidup di Indonesia tidak mencapai 60 tahun, namun angka harapan hidup meningkat dan saat ini mencapai 71 tahun.¹ Peningkatan angka harapan hidup akan terus bertambah seiring dengan perbaikan sistem kesehatan, peningkatan pelayanan kesehatan terutama yang diberikan oleh BPJS, ketersediaan fasilitas kesehatan, dan kesadaran masyarakat terhadap bahaya penyakit yang dapat dicegah.²

Angka harapan hidup yang terus meningkat secara otomatis menambah jumlah penduduk yang berusia lanjut dan mengakibatkan peningkatan prevalensi penyakit degeneratif yang didasarkan atas gangguan pembuluh darah halus. Awalnya gangguan pembuluh darah halus hanya bermanifestasi sebagai gangguan fungsi otak, namun kini disadari bahwa gangguan pembuluh darah halus atau *small vessel disease* menyerang seluruh organ tubuh seperti jantung, pembuluh darah, pankreas, ginjal, paru, saraf tepi, otak, dan lain-lain. Kondisi tersebut merupakan cermin dari penyakit degeneratif yang sering ditemukan berupa penyakit jantung kronik, *peripheral arterial disease*, diabetes melitus dan komplikasinya, gangguan ginjal kronik, dan neuropati perifer. Gangguan pembuluh darah halus di otak sering bermanifestasi sebagai gangguan memori ringan sampai berat. Tujuan penulisan makalah ini adalah membahas gangguan pembuluh darah halus pada sistem saraf, khususnya otak.

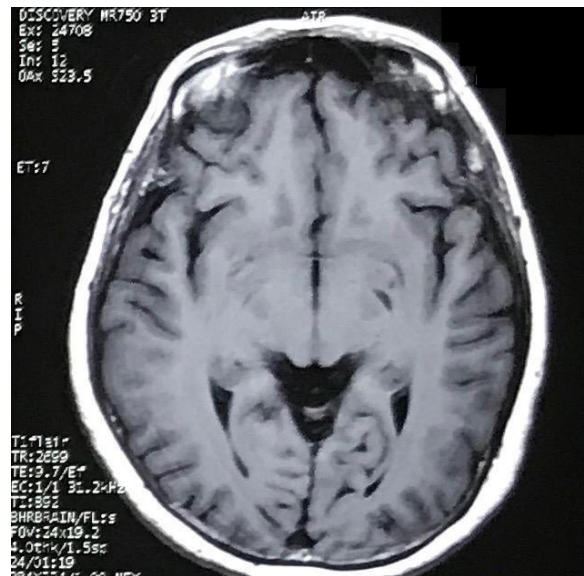
Penyakit pembuluh darah halus otak (*cerebral small vessel disease/CSVD*), adalah sekumpulan

abnormalitas klinis dan radiologis yang disebabkan oleh perubahan patologi pembuluh darah halus otak yang berdiameter kurang dari 200 μm , yakni pembuluh arteriol, kapiler, dan venula.³ Sebagai pembanding, diameter rambut manusia bergantung pada jenisnya berkisar 50-200 μm . Oleh karena itu, dapat dibayangkan betapa halusnya pembuluh darah ini sehingga efek yang ditimbulkan akibat kerusakannya baru dapat disadari apabila keterlibatan pembuluh darah tersebut cukup banyak. Gangguan tersebut tidak serta merta dapat dirasakan pada tahap awal, namun seiring berjalannya waktu, CSVD akan memengaruhi fungsi kognitif serta meningkatkan risiko demensia dan stroke. Melalui alat pencitraan otak yang sensitif yaitu *computerized tomography (CT) scan* dan *magnetic resonance imaging (MRI)*, gangguan CSVD dapat ditemukan secara dini, walaupun belum menimbulkan gejala yaitu infark lakunar, kerusakan massa putih otak (*white matter hyperintensities* atau leukoaraiosis), pelebaran ruang perivaskular atau Virchow-Robin space, perdarahan mikro, dan pengecilan massa otak.⁴ Penyakit tersebut dapat disebabkan oleh berbagai kelainan seperti manifestasi penyakit autoimun, penumpukan amiloid, pengerasan pembuluh darah, atau kekakuan pembuluh darah (aterosklerosis) akibat kelainan tekanan darah atau penyakit metabolik lainnya.³

Gangguan CSVD

Tanda-tanda gangguan CSVD dapat diketahui dari pencitraan berupa gambaran infark lakunar, *white matter hyperintensities*, pelebaran ruang perivaskular, dan *microbleed*.

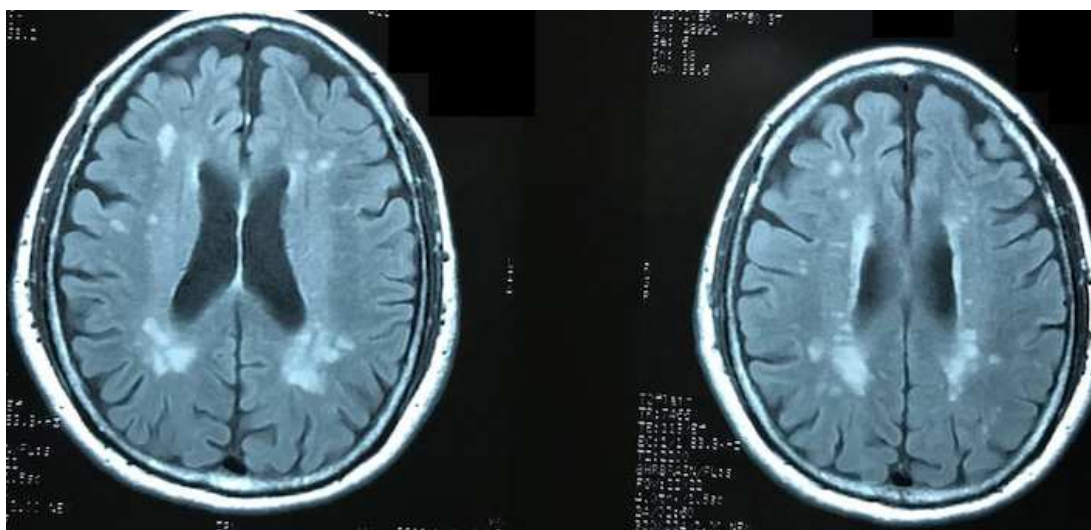
Infark lakunar adalah kematian jaringan otak kecil dengan ukuran 1-15 mm yang dapat dilihat dengan pencitraan CT scan atau MRI (Gambar 1).⁵



Gambar 1. Infark Lakunar

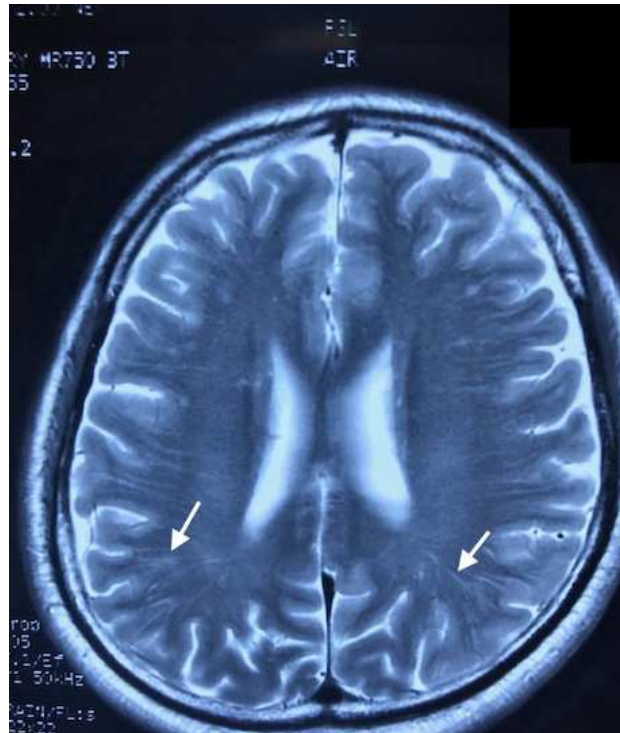
White matter hyperintensities adalah kerusakan berbentuk plak putih pada massa putih otak yang dapat dilihat dengan pencitraan MRI (Gambar 2) pada T2 dan T2-FLAIR (*fluid attenuated inversion recovery*).⁶ Terjadinya *white matter hyperintensities* melibatkan faktor genetik yang dipengaruhi oleh siklus sel, proteolitik, pemicu imunologi, dan apoptosis. Keberadaan *white matter hyperintensities* dapat dijumpai 30% pada penyakit Alzheimer dan 60% pada pasien demensia. Penyebaran *white matter hyperintensities* ditentukan dengan *Fazekas scoring* dan perluasannya berhubungan dengan peningkatan risiko stroke, demensia, dan kematian.⁷ The Prevention of Dementia by Intensive Vascular Care

(PREDIVA) melakukan pemeriksaan faktor risiko berupa hipertensi, hiperkolesterolemia, diabetes, *overweight*, merokok, dan aktivitas fisik rendah dengan intervensi gaya hidup dan farmakologis untuk mencegah demensia dan kecacatan. Prevention of Decline in Cognition After Stroke Trial (PODCAST) membuktikan bahwa kontrol intensif tekanan darah sistolik <125 mmHg dan/atau kontrol lipid dengan target *low density lipoprotein* (LDL) <77 mg/dl (<2 mmol/L) dihubungkan dengan penurunan kognitif yang lebih rendah, penurunan penyakit Alzheimer, dan demensia vaskular dibandingkan kontrol sedang tekanan darah dengan sistolik <140 mmHg dan kontrol LDL <116 mg/dl (<3 mmol/L).⁸

Gambar 2. *White Matter Hyperintensities* pada MRI T2-FLAIR

Pelebaran ruang perivaskular atau Virchow-Robin *space* yang dilihat dengan MRI T2 merupakan penanda *neuroimaging* adanya *small vessel disease*.⁹ Pelebaran ruang perivaskular didefinisikan sebagai intensitas struktur cairan

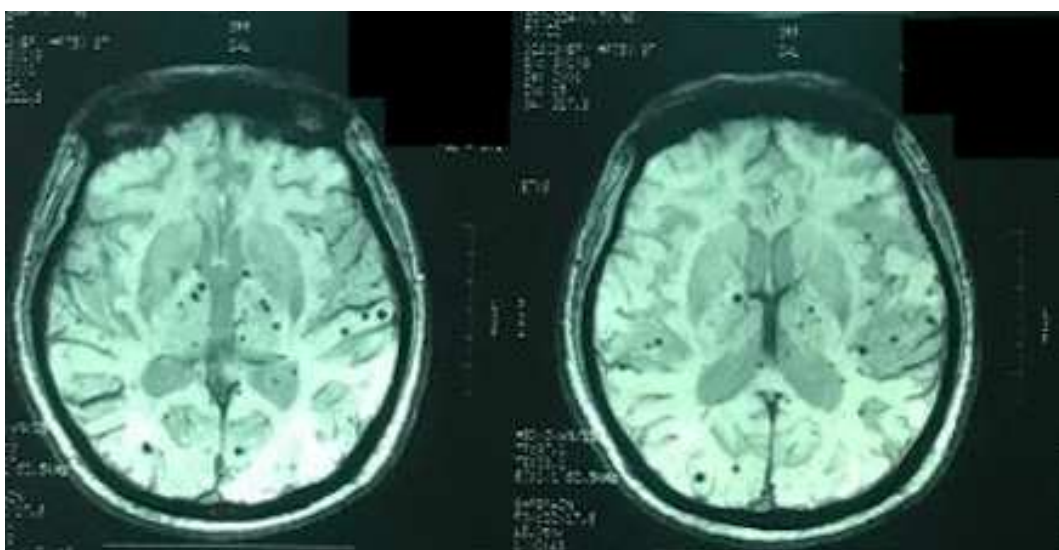
serebrospinal berukuran kecil dengan garis tegas pada pencitraan. Pelebaran ruang perivaskular (Gambar 3) terlihat bulat pada potongan aksial dan linear pada potongan longitudinal dengan lebar <3 mm.¹⁰



Gambar 3. Pelebaran Ruang Perivaskular

Microbleed adalah perdarahan kecil di parenkim otak dengan diameter kurang dari 10 mm. MRI kerentanan pencitraan tertimbang atau

susceptibility weighted imaging (SWI) dapat mendeteksi *microbleed* dengan ukuran 1 mm (Gambar 4).^{11,12}



Gambar 4. *Microbleed* dengan Pencitraan SWI

Hubungan CSVD dengan Stroke

Penyakit gangguan CSVD tidak dapat dilepaskan keterikatannya dengan stroke iskemik maupun stroke hemoragik (berdarah) karena gangguan pembuluh darah halus akan terus berkembang hingga menimbulkan manifestasi gangguan iskemik otak. Penelitian di negara Asia, menunjukkan bahwa 18-43% stroke iskemik disebabkan oleh kelainan pembuluh darah halus.¹³ Data di RSCM pada bulan Januari-Desember 2016 didapatkan 27,7% stroke iskemik disebabkan oleh gangguan CSVD.¹⁴

Di Indonesia, berdasarkan data *Stroke Registry* 2012-2014 didapatkan total populasi infark lakunar sebanyak 45% dari total stroke sumbatan.¹⁵ Proporsi stroke yang disebabkan oleh CSVD di Indonesia lebih tinggi dibandingkan negara Asia lainnya. Penyebab utama CSVD di Indonesia adalah hipertensi diikuti diabetes mellitus dan gangguan kadar lemak darah. Hipertensi menurut Joint National Committee VII didefinisikan sebagai tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg atau tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg sedangkan tekanan darah sistolik ≥ 120 mmHg dan diastolik ≥ 80 mmHg sudah dapat dikategorikan prehipertensi.¹⁶ Tekanan darah pada kategori prehipertensi seringkali tidak menjadi perhatian sehingga berangsur-angsur menjadi hipertensi karena kurangnya upaya pencegahan progresivitas penyakit. Oleh karena itu, dibutuhkan perhatian khusus untuk mencegah kondisi tersebut berkelanjutan dengan memperhatikan gaya hidup dan pola makan serta mengurangi berat badan karena obesitas akan meningkatkan risiko hipertensi.¹⁷

Mitos yang berkembang di masyarakat menyatakan bahwa konsumsi obat hipertensi berkelanjutan akan merusak ginjal sehingga sebagian besar masyarakat mengonsumsi obat hipertensi hanya bila merasa sakit kepala atau leher kaku, padahal anggapan tersebut salah karena hipertensi harus diobati dengan obat hipertensi secara teratur agar tekanan darah selalu terkontrol. Hipertensi yang berlangsung lama menyebabkan penebalan otot pembuluh darah dan memengaruhi faktor inflamasi dan hormonal yang akan mendukung malformasi atau gangguan CSVD di seluruh organ tubuh khususnya otak. Akibatnya, terjadi kerusakan struktural dan pelebaran rongga di sekitar pembuluh darah yang dikenal sebagai *perivascular space*. Penebalan tunika media arteriol atau pelebaran *perivascular space* menurunkan sirkulasi. Terbatasnya aliran darah pada mikrosirkulasi menyebabkan

iskemia dan kebocoran cairan akibat pelebaran ruang perivaskular serta perdarahan mikro yang meningkatkan risiko stroke iskemik. Bertambahnya jumlah *microbleed* atau perdarahan kecil-kecil meningkatkan potensi stroke berdarah.^{5,18-19}

Berdasarkan *stroke registry* yang bersifat nasional di Indonesia, CSVD merupakan penyakit degeneratif yang secara signifikan lebih banyak pada laki-laki berusia di atas 55 tahun, tetapi akhir-akhir ini insiden CSVD meningkat pada usia di atas 40 tahun.^{15,20} Kerusakan pembuluh darah halus otak yang berlangsung perlahan merupakan bom waktu tidak terlihat yang dapat mengganggu fungsi kognitif dan meningkatkan jumlah penderita demensia. Gangguan fungsi kognitif akibat penyakit pembuluh darah halus terutama pada domain fungsi eksekutif yang berperan penting dalam pengambilan keputusan dan perencanaan.²¹⁻²² Hal tersebut telah banyak dibuktikan oleh penelitian di seluruh dunia dan tim neurovaskular FKUI-RSCM, yaitu sebelum CSVD menimbulkan manifestasi klinis, telah terjadi penurunan fungsi kognitif karena kerusakan otak mikro akibat pengerasan pembuluh darah yang dibuktikan dengan pemeriksaan *transcranial doppler* arteri serebri media.²³

Perubahan Gaya Hidup

Pada penderita CSVD awal, gangguan yang dialami belum tampak sehingga penderita masih mampu menjalankan kegiatan sehari-hari, meskipun disadari atau tidak, kemampuan mengambil keputusan sudah menurun. Jika hal tersebut terjadi pada orang yang memegang posisi strategis di pemerintahan atau perusahaan, maka risiko kelalaian dalam mengambil keputusan dapat berpengaruh pada kebijakan, masa depan bangsa dan negara.

Pada masa Perang Dunia II, para pemimpin dunia dari Inggris, Amerika Serikat, dan Uni Soviet banyak yang menderita kelainan pembuluh darah otak sedangkan mereka harus mengambil keputusan penting yang berdampak pada nyawa ratusan ribu jiwa. Perdana Menteri Inggris terpaksa berhenti dari jabatannya karena stroke dan meninggal akibat komplikasi stroke.²⁴ Belajar dari pengalaman dan penelitian memberikan wacana untuk menyadari aspek gangguan pembuluh darah otak yang berisiko terhadap gangguan kestabilan nasional. Penyakit degeneratif yang dapat memicu CSVD harus dikontrol dan diobati dengan baik serta menjadikan olah raga sebagai bagian dari gaya hidup dan pola makan gizi seimbang yang akan memperbaiki aliran sirkulasi darah.

WHO menyatakan bahwa perubahan gaya hidup melalui aktivitas fisik, berhenti merokok, menghindari penggunaan alkohol, kontrol berat badan, dan pola makan gizi seimbang serta mengontrol tekanan darah, kolesterol, dan gula darah dapat mengurangi risiko demensia.²⁵

Perubahan gaya hidup juga bermanfaat dalam terapi nonfarmakologis pada hipertensi.¹⁶ Pemeriksaan tekanan darah tidak cukup hanya sesekali saja karena ada *white coat hypertension* yaitu tekanan darah meningkat hanya saat di klinik atau menjumpai dokter. Selain itu terdapat *nocturnal hypertension* yang merupakan peningkatan tekanan darah pada malam hari, *systolic hypertension* yang berhubungan dengan usia lanjut, dan *morning hypertension* yang berhubungan dengan aktivitas saraf simpatis pada pagi hari yang merupakan faktor risiko gangguan pembuluh darah otak.^{26,27} Oleh karena itu, pengukuran tekanan darah tidak hanya dilakukan pagi hari saja, tetapi pagi hari, malam hari, dan saat berobat kontrol.

Deteksi Dini Gangguan Fungsi Kognitif

Transcranial Doppler (TCD) dapat untuk mempelajari pembuluh darah besar otak dan mendeteksi dini CSVD. TCD merupakan alat pencitraan non-invasif untuk memeriksa aliran pembuluh darah otak dan untuk mengetahui risiko CSVD yang dihubungkan dengan resistensi perifer pembuluh darah otak.²³

Deteksi dini gangguan fungsi kognitif pada CSVD sangat penting untuk mencegah risiko lanjutan gangguan pembuluh darah halus otak yang berdampak besar terhadap kehidupan. Banyak sekali terobosan di dunia yang dilakukan untuk menilai keberadaan dari CSVD. Tim neurovaskular FKUI-RSCM berhasil menemukan bahwa dengan pemeriksaan fungsi kognitif sensitif sederhana seperti *trail making test A* (dengan *cut off point* 54,5 detik) yang menilai fungsi eksekutif, *screening* CSVD dapat dilakukan. Banyak terobosan yang kami lakukan untuk mendiagnosis CSVD secara dini, namun semua ini tidak berguna bila para dokter dan masyarakat, serta pasien tidak menggunakannya.

Penutup

Apalah artinya angka harapan hidup bertambah namun penyakit pembuluh darah halus baik di otak maupun di organ tubuh lainnya menyertai kehidupan kita. Angka harapan hidup yang tinggi tanpa produktivitas bahkan menjadi beban untuk

keluarga, masyarakat, bangsa, dan negara. Peningkatan angka harapan hidup harus diiringi dengan bertahannya produktivitas pada usia lanjut, sehingga semakin banyak kehidupan produktif yang dapat memperkuat persatuan dan kesatuan baik dalam keluarga, bangsa, dan negara.

Peningkatan angka harapan hidup memberikan tantangan yang harus direspons dengan meningkatkan kewaspadaan terhadap faktor-faktor risiko penyakit degeneratif. Oleh karena itu, diperlukan kepedulian masyarakat dan pemerintah. Melalui deteksi dini CSVD diharapkan peningkatan kualitas hidup sehingga peningkatan angka harapan hidup di Indonesia tidak hanya menambah angka tetapi juga memberikan kehidupan. Semoga peningkatan kualitas hidup yang tertuang pada 9 agenda prioritas Nawacita terwujud untuk semua rakyat Indonesia. Mari kita wujudkan Indonesia sehat; Indonesia yang ramah lanjut usia.

*Pidato pada Upacara Pengukuhan sebagai Guru Besar di Bidang Neurologi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, 22 Juni 2019.

Daftar Pustaka

1. Badan Pusat Statistik. Angka harapan hidup saat lahir menurut provinsi (metode baru). Diunduh dari: <https://www.bps.go.id/dynamictable/2018/04/16/1298/angka-harapan-hidup-saat-lahir-menurut-provinsi-2010-2017.html>.
2. BPJS Kesehatan. Fasilitas kesehatan JKN, 2019]. Diunduh dari: <https://faskes.bpjs-kesehatan.go.id/aplicares/#/app/peta>
3. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*. 2010;9:689–701.
4. Shi Y, Wardlaw JM. Update on cerebral small vessel disease: a dynamic whole-brain disease. *Stroke Vasc Neurol*. 2016;1:83–92. doi:10.1136/svn-2016-000035
5. Caplan LR. Lacunar infarction and small vessel disease: pathology and pathophysiology. *J Stroke*. 2015;17:2-6.
6. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*. 2013;12:822–38. doi:10.1016/S1474-4422(13)70124-8.
7. DeBette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010; 341:c3666. doi:10.1136/bmj.c3666.
8. Rincon F, Wright CB. Current pathophysiological concepts in cerebral small vessel disease. *Front Aging Neurosci*. 2014;6:24. doi:10.3389/fnagi.2014.00024.

9. Charidimou A, Meegahage R, Fox Z, Peeters A, Vandermeeren Y, Laloux P, et al. Enlarged perivascular spaces as a marker of underlying arteriopathy in intracerebral haemorrhage: a multicentre MRI cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84:624-9. doi: 10.1136/jnnp-2012-304434.
10. Doubal FN, MacLulich AM, Ferguson KJ, Dennis MS, Wardlaw JM. Enlarged perivascular spaces on MRI are a feature of cerebral small vessel disease. *Stroke*. 2010;41:450-4. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.564914.
11. Yates PA, Villemagne VL, Ellis KA, Desmond PM, Masters CL, Rowe CC. Cerebral microbleeds: a review of clinical, genetic, and neuroimaging associations. *Front Neurol*. 2014;4:205. doi:10.3389/fneur.2013.00205.
12. Ayaz M, Boikov AS, Haacke EM, Kido DK, Kirsch WM. Imaging cerebral microbleeds using susceptibility weighted imaging: one step toward detecting vascular dementia. *J Magn Reson Imaging*. 2010;31:142-8. doi:10.1002/jmri.22001.
13. Mehndiratta MM, Khan M, Mehndiratta P, Wasay M. Stroke in Asia: geographical variations and temporal trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85:1308-12.
14. Harris S, Sungkar S, Rasyid A, Kurniawan M, Mesiano T, Hidayat R. TOAST subtypes of ischemic stroke and its risk factors: a hospital-based study at Cipto Mangunkusumo Hospital, Indonesia. *Stroke Research and Treatment*. 2018;1-6. <https://doi.org/10.1155/2018/9589831>.
15. Harris S, Kurniawan M, Rasyid A, Mesiano T, Hidayat R. Cerebral small vessel disease in Indonesia: Lacunar infarction study from Indonesian Stroke Registry 2012-2014. *SAGE Open Med*. 2018; 6:1-6.
16. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289:2560-72.
17. Praso S, Jusupovic F, Ramic E, Gledo I, Ferkovic V, Novakovic B, et al. Obesity as a risk factor for arterial hypertension. *Mater Sociomed*. 2012;24:87-90.
18. Yates PA, Villemagne VL, Ellis KA, Desmond PM, Masters CL, Rowe CC. Cerebral microbleeds: a review of clinical, genetic, and neuroimaging associations. *Front Neurol*. 2014;4:205. doi:10.3389/fneur.2013.00205.
19. Harris S, Rasyid A, Kurniawan M, Mesiano T, Hidayat R. Association of high blood homocysteine and risk of increased severity of ischemic stroke events. *Int J Angiol*. 2019; 28:34-8.
20. Arntz RM, van den Broek SM, van Uden IW, Ghafoorian M, Platel B, Rutten-Jacobs LC, et al. Accelerated development of cerebral small vessel disease in young stroke patients. *Neurology*. 2016;87:1212-9. doi: 10.1212/WNL.0000000000003123.
21. Liu Y, Dong YH, Lyu PY, Chen WH, Li R. Hypertension-induced cerebral small vessel disease leading to cognitive impairment. *Chin Med J (Engl)*. 2018;131:615-9. doi:10.4103/0366-6999.226069.
22. Lawrence AJ, Brookes RL, Zeestraten EA, Barrick TR, Morris RG, Markus HS. Pattern and rate of cognitive decline in cerebral small vessel disease: a prospective study. *PLoS One*. 2015;10:e0135523. doi:10.1371/journal.pone.0135523.
23. Harris S, Reyhan T, Ramli Y, Prihartono J, Kurniawan M. Middle cerebral artery pulsatility index as predictor of cognitive impairment in hypertensive patients. *Front Neurol*. 2018;9:538. doi:10.3389/fneur.2018.00538.
24. Ali R, Connolly ID, Li A, Choudhri OA, Pendharkar AV, Steinberg GK. The strokes that killed Churchill, Roosevelt, and Stalin. *Neurosurg Focus*. 2016;41:E7. doi: 10.3171/2016.4.FOCUS1575.
25. World Health Organization. Risk reduction of cognitive decline and dementia: WHO guidelines. Geneva: WHO; 2019.
26. Li Y, Wang JG. Isolated nocturnal hypertension: a disease masked in the dark. *Hypertension*. 2013;61:278-83. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00217.
27. Bilo G, Grillo A, Guida V, Parati G. Morning blood pressure surge: pathophysiology, clinical relevance and therapeutic aspects. *Integr Blood Press Control*. 2018;11:47-56. doi:10.2147/IBPC.S130277.