

STROKE LAKUNAR

Stroke merupakan penyebab kematian terbesar keempat di Amerika setelah penyakit jantung, kanker, dan penyakit pernafasan kronis. Angka kematian penderita stroke mencapai 55 % (Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al, 2014).

Dari seluruh kasus stroke, angka kejadian stroke iskemik mencapai 87 % dibandingkan dengan stroke perdarahan (Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al, 2014; Mohr et al, 2011). Diantara kasus stroke iskemik tersebut, Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP) menyebutkan 25% adalah stroke lakunar. Stroke lakunar cukup penting mengingat sekitar satu dari empat pasien iskemia otak adalah stroke lakunar. Subtipe ini disebabkan oleh adanya oklusi arteri perforator yang didasari oleh adanya proses patologis pada pembuluh darah kecil, dengan faktor resiko utama adalah hipertensi dan diabetes mellitus (Arboix A, Martí JL, 2009).

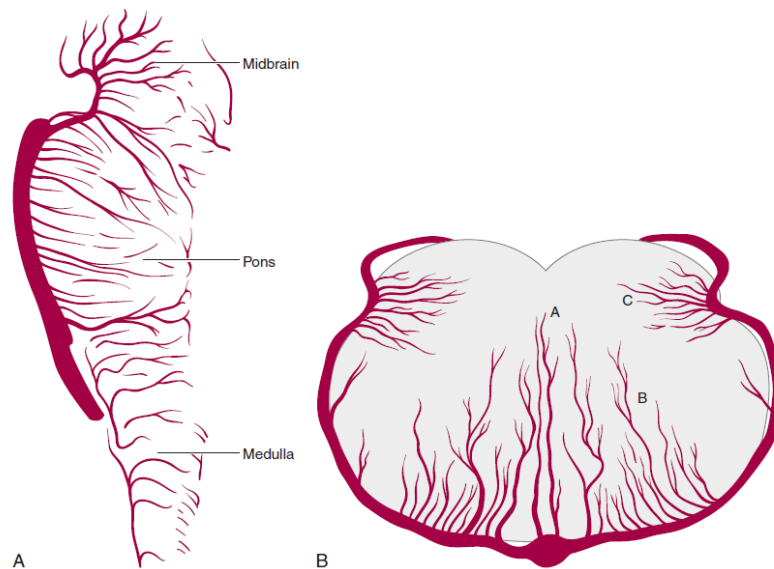
DEFINISI

Stroke lakunar adalah sindrom stroke klinis dengan gejala dan tanda khusus yang merupakan lesi kecil pada subkorteks atau batang otak (Wardlaw, 2008). Dalam klasifikasi yang dibuat oleh TOAST disebutkan bahwa pada stroke lakunar seharusnya didapatkan temuan klinis dari salah satu sindrom lakunar, pencitraan bisa normal atau menunjukkan lesi yang relevan berukuran <1,5cm pada batang otak atau hemisfer subkorteks. Infark ini terjadi dari oklusi arteri perforator, terutama arteri koroidalis anterior, serebri media, serebri posterior, dan arteri basilaris (Toni D, Sacco RL, Brainin M, et al. 2011).

TINJAUAN ANATOMI DAN PATOFISIOLOGI

Stroke lakunar merupakan salah satu manifestasi dari *Small Vessel Disease* (SVD). Yang dimaksud *small vessel* adalah pembuluh darah yang berdiameter kurang dari 500µm dan berlokasi di area yang lebih dalam dari korteks serebri (Pantoni L, 2014). SVD ini terutama mengenai a. lenticulostriata, cabang dari a. serebri media; a. rekurens Heubner, cabang dari a. serebri anterior; a. perforator dari a. khoroidalis anterior; a. talamoperforata dan talamogenikulata, cabang dari a. serebri posterior; a. paramedian perforata dari a. basilaris pons, mesensefalon, dan talamus (Caplan L.R, 2009).

Sebagian besar infark lakunar berasal dari arteri dengan ukuran 200-400 µm dan menghasilkan infark sekitar 2-3 mm. Infark kecil ini ditemukan reguler hanya pada MRI 1,5 tesla, biasanya terlewatkan pada CT scan, dan terabaikan pada otopsi (Martí JL, Arboix A, Mohr JP, 2011).



Gambar 3.3. Arteri perforator pada pons. Kiri: Potongan Lateral. Kanan: Potongan aksial. A. Arteri besar midline B. Perforator paramedian C. Arteri perforator pada tegmentum lateral pons. Dikutip dari Caplan LR, 2009.

Patofisiologi Stroke Lakunar

Sebagian besar mekanisme belum diketahui dengan jelas namun diduga terkait mikroateroma, atau merupakan konsekuensi dari hipertensi, vasospasme, atau baru-baru ini dicurigai merupakan akibat dari kegagalan endotel (Wardlaw J, Smith C, Dichgans M, 2013).

Dua puluh pemeriksaan klinikopatologi Fisher secara detail menjelaskan sepuluh infark lakunar pada teritori arteri serebri media. Enam diantaranya terkait dengan mikroateroma pada arteri perforator, dua lipohialinosis, dan dua emboli (karena arterioli tampak normal dan emboli diasumsikan telah lepas). Fisher juga menjelaskan 45 dari 50 infark lakunar dimana arteri yang mensuplai menunjukkan lipohialinosis atau fibrinoid nekrosis (Wardlaw J, Smith C, Dichgans M, 2013; Lammie, 2000; Caplan LR, 2009; Marti JL, Arboix A, Mohr JP, 2011).

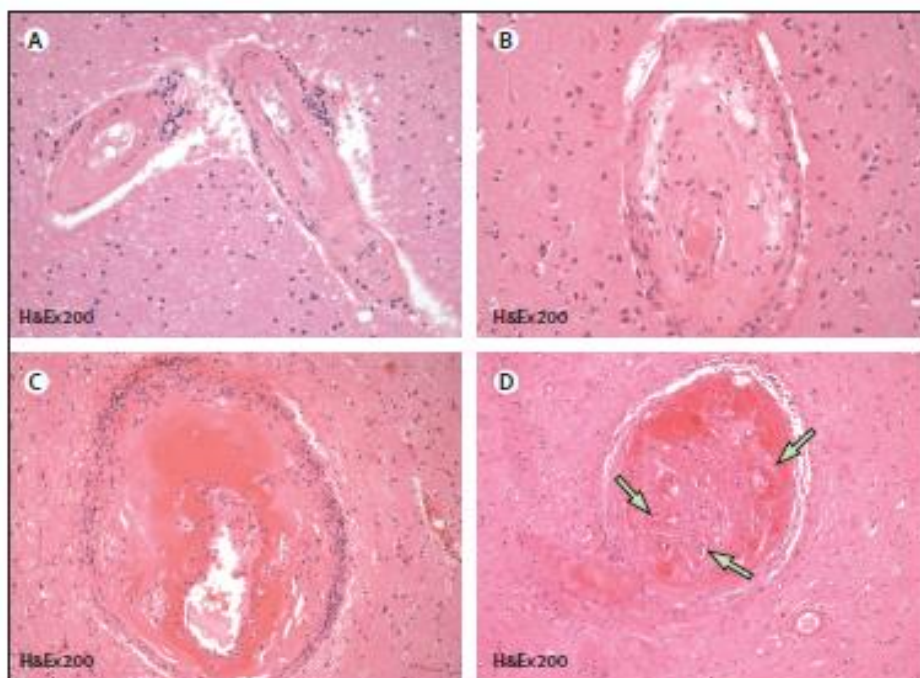
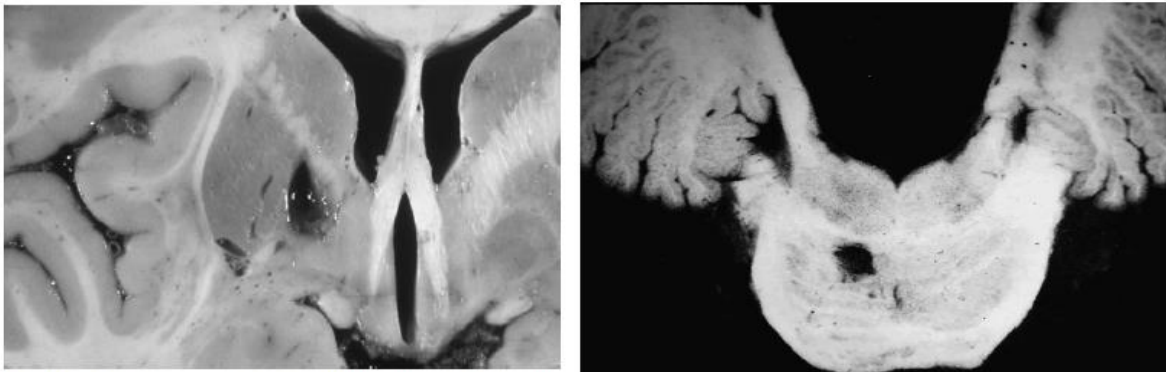
Ukuran dari infark lakunar diduga terkait dengan ukuran arteri yang terkena, dan karena lesi yang lebih besar cenderung menyebabkan gejala, infark lakunar yang simtomatis dipercaya terkait dengan aterosklerosis atau emboli pada arteri yang lebih besar, sedangkan infark silent lebih kecil dan dihubungkan dengan lipohialinosis atau fibrinoid nekrosis pada arteri yang lebih kecil (Wardlaw J, Smith C, Dichgans M, 2013).

Studi baru-baru ini menyebutkan bahwa aktivasi endotel pembuluh darah kecil otak kemungkinan merupakan penyebab primer dari patogenesis stroke lakunar, terutama sub tipe WML dan aLAC. Aktivasi endotel menyebabkan peningkatan permeabilitas sawar darah otak, yang mengakibatkan komponen plasma masuk ruang perivaskular sehingga terjadi kerusakan neuron dan glia.

PATOLOGI

Infark lakunar adalah lesi kecil, seringkali ireguler, dengan ukuran berkisar 1-15 mm. Hanya 17% dari lakunar yang berukuran lebih kecil dari 1 cm. Inspeksi dari kavitas kecil biasanya tampak anyaman

halus dari jaringan ikat menyerupai jaring laba-laba (Caplan LR, 2009). Dominasi lakuna adalah di ganglia basalis, terutama putamen, talamus, dan substansia alba dari kapsula interna dan pons. Jarang terjadi pada korpus kalosum, radiasio optika, sentrum semiovale, hemisfer serebri, medula, serebelum, spinal (Marti JL, Arboix A, Mohr JP, 2011).



Gambar 4.2 Tampilan histologis dari arteriol dengan patologi SVD, dari arteriolosklerosis dini ke nekrosis fibrinoid. A. Arteriol dimana otot polos tergantikan oleh jaringan kolagen dan kumpulan kecil dari sel inflamasi perivaskular. B. Lipohialinosis dengan penebalan kolagen dari dinding pembuluh darah, deposisi makrofag foamy, dan infiltrasi sel inflamasi, lumen yang tersisa terdiri dari beberapa trombus post mortem. C. Fibrinoid nekrosis dengan destruksi dinding pembuluh darah segmental dan inflamasi disekitarnya. D. Arteriol terganggu berat dengan oklusi (panah). Dikutip dari Caplan LR, 2009.

FAKTOR RESIKO

Hubungan antara faktor resiko vaskular dan infark lakunar masih belum sepenuhnya dipahami. Hipertensi, diabetes melitus, hiperkolesterolemia dan merokok sama seringnya pada pasien dengan aterotromboemboli sebagaimana pada stroke lakunar (Wardlaw J, Smith C, Dichgans M, 2013). Baik

hipertensi maupun diabetes sama-sama merupakan faktor resiko yang umum pada stroke lakunar dan non lakunar, namun stroke lakunar jarang disebabkan oleh emboli dari jantung atau proksimal arteri dan prevalensi yang lebih rendah untuk penyakit jantung iskemik pada stroke lakunar (Jackson CA, Hutchison A, Dennis MS, et al, 2010). Stroke lakunar simtomatis terkait dengan hipertensi, diabetes, merokok, penyakit jantung iskemik dan hiperlipidemia. Faktor resiko stroke lakunar hampir sama dengan stroke infark arteri besar kecuali bahwa pada stroke lakunar TIA lebih jarang, yaitu 13% dibanding 40%, dan riwayat stroke sebelumnya yaitu 19% dibanding 39% (Kim MH, Moon JS, Park SY, et al, 2011).

MANIFESTASI KLINIS

Infark lakunar dapat bermanifestasi sebagai infark lakunar asimtomatis, episode TIA, dan defisit neurologis dengan klinis sindrom lakunar.

Asimtomatis

Infark lakunar silent atau asimtomatis lebih sering dibandingkan yang simtomatis. Sekitar 20-28% populasi dengan usia 65 tahun atau lebih memiliki lakuna pada gambaran MRI (Marti JL, et al. 2011). Biasanya terjadi pada pasien hipertensi, umumnya multipel dan terkait dengan lipohialinosis. Infark lakunar silent adalah bentuk yang paling sering, yaitu sekitar 77% pada serial kasus yang dilakukan oleh Fisher. Pada pasien dengan stroke lakunar, infark silent terdokumentasi pada 42% kasus pada MRI. Hal ini mungkin dijelaskan oleh ukuran yang kecil dari lakuna dan bentuk serta lokasinya, yang tidak melibatkan jalur motorik maupun sensorik yang biasanya menjadi keluhan utama (Arboix A, Marti JL, 2009).

Transient Ischemic Attack(TIA)

Infark lakunar dapat bermanifestasi sebagai TIA, yaitu defisit neurologis fokal berlangsung kurang dari satu jam atau pada definisi klasik 24 jam. Infark lakunar terhitung sekitar 29-34% dari semua kasus TIA (Arboix A, Marti JL, 2009).

Sindrom Lakunar

Sindrom lakunar diartikan sebagai suatu gambaran klinis yang pada mayoritas kasus dikaitkan dengan infark serebri tipe lakunar (Arboix A, Marti JL, 2009). Infark lakunar bisa tunggal atau jamak, simtomatis maupun asimtomatis. Sindrom lakunar memiliki nilai klinis diagnostik sekaligus merupakan suatu prediktor terjadinya infark lakunar, dengan nilai prediktif sekitar 84%-90% (Gan et al, 1997; Boiten J, Lodder J, 1991, Biller J, Love BB, Schneck MJ, 2012).

Iskemik pada lakunar terjadi pada arteri perforator tunggal dalam dapat menyebabkan infark pada area yang terbatas. Infark lakunar yang terjadi pada area nukleus lentiformis, terkadang tidak tampak seperti sindrom lakunar, melainkan merupakan penyebab penting dari penurunan kognitif. Infark lakunar lain terjadi pada tempat yang strategis seperti kapsula interna dan pons, yang secara klinis mengganggu jalur *ascending* dan *descending*, dengan hasil defisit klinis yang luas bisa terjadi dari suatu lesi yang secara anatomis kecil (Warlow J, van Gijn J, Dennis M, et al, 2008). Hubungan antara sindrom lakunar dengan infark lakunar bergantung pada waktu munculnya gejala dan pemeriksaan. Paling besar hubungannya pada pasien yang diperiksa hingga 96 jam setelah onset stroke, dan kurang keterkaitannya pada pasien yang diperiksa pada jam-jam awal onset stroke (Biller J, Love BB, Schneck MJ, 2012).

Awalnya hanya sedikit sindrom klinis terkait dengan lakunar yang relevan pada pemeriksaan postmortem, yang dipertimbangkan sebagai sindrom lakunar klasik, yang derajat sensitifitas dan

spesifisitasnya telah diuji dengan CT atau MRI. Sejak itu banyak sindrom lakunar lain dilaporkan dihubungkan dengan gambaran imejing (Warlow J, van Gijn J, Dennis M, et al, 2008).

Sindrom lakunar klasik atau tipikal

Sindrom lakunar klasik yang sering dijumpai adalah sebagai berikut: Stroke Motorik Murni

Stroke Sensorik Murni

Ataksia Homolateral dan Paresis Krural

Dysarthria Clumsy Hand

Stroke Sensorimotor

(Arboix et al, 2010; Nicolai et al, 1996).

Sindrom Lakunar Atipikal

Sindrom lakunar atipikal yang pernah dilaporkan diantaranya hemikorea-hemibalismus, disartria dengan paresis fasial sentral, disartria terisolasi, hemiataksia terisolasi (Arboix, 2009).

Gangguan kognitif pada infark lakunar

Demensia vaskular menyebabkan gangguan kognitif dan meningkatkan resiko buruknya keluaran. Disfungsi kognitif pada infark lakunar kemungkinan disebabkan oleh kerusakan selektif dari sirkuit frontal-subkortikal yang melayani fungsi eksekutif. Terjadinya stroke berulang, infark lakunar multipel terkait dengan meningkatnya resiko gangguan kognitif. Sebagian besar infark lakunar adalah asimtomatis, dan sekitar 20-28% populasi usia >65 tahun, infark lakunar ditemukan dari MRI. Infark lakunar silent telah diidentifikasi sebagai faktor resiko terjadinya penurunan fungsi kognitif dan stroke berulang tipe lakunar (Arboix A, 2011).

DIAGNOSIS

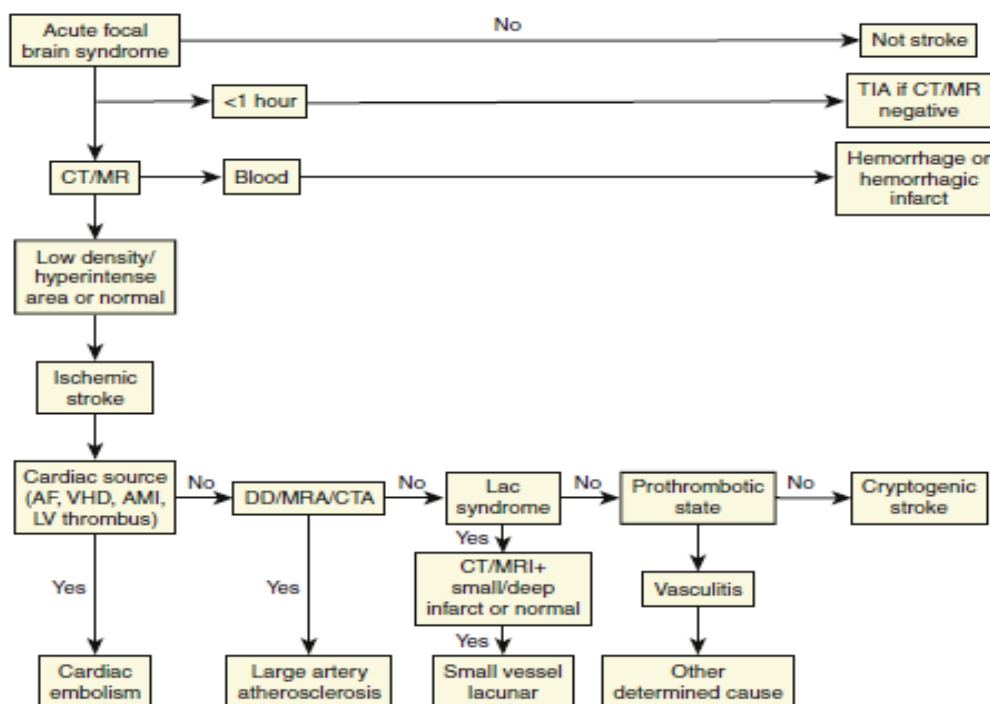
	<i>Probable</i>	<i>Likely but uncertain</i>	Eksklusi
Penyebab	Hipertensi	Diabetes, hipertensi ringan	Tidak ada hipertensi
Tanda neurologis	Paralisis wajah, lengan, tungkai satu sisi	Menyisakan atau keterlibatan yang tidak sama dari wajah, lengan, tungkai	Paralisis tangan satu sisi
Gejala lain	Tidak ada	Nyeri kepala ringan	Nyeri kepala berat, kejang saat onset
Laboratorium	Infark kecil dan dalam pada CT atau MRI	CT atau MRI normal	Hipodens pada frontal kiri pada CT atau MRI, perdarahan pada CT atau MRI

Dikutip dari Caplan LR, 2009

CT scan relatif kurang sensitif dalam mendeteksi infark kecil pada kortikal maupun subkortikal terutama pada fosa posterior (Jauch EC, Saver JL, Adams HP, 2013). Infark lakunar tampak sebagai lesi hipointens pada MRI T1W. Dalam mendiagnosis infark lakunar berdasarkan MRI harus dibedakan dengan ruang perivaskular (*virchow-robin space*) yaitu pembesaran ruangan di sekitar pembuluh

darah arteri perforator pada parenkim otak dengan area yang berbeda dari infark lakunar, dengan ukuran rata-rata lebih kecil dari 1x2 mm, isointens dengan cairan serebrospinal (Pantoni L, 2010).

MRI memiliki sensitifitas tinggi dalam mendeteksi lakunar infark, terutama pada batang otak dan kapsula interna. Studi yang dilakukan oleh Arboix dkk terhadap 227 pasien dengan infark lakunar, temuan dari CT scan positif pada 100 pasien (44%), dimana dari MRI didapatkan positif pada 78%. MRI lebih efektif bila dilakukan beberapa hari onset stroke. Penyangatan dari infark yang kecil dan dalam pada MRI tampak pada 67% kasus selama minggu pertama dan 100% pada minggu kedua (Pantoni L, 2010). *Diffusion weighted imaging* (DWI), merupakan tehnik imejing yang paling sensitif dan spesifik untuk infark akut, dibandingkan CT scan maupun sekuens MRI yang lain (Jauch EC, Saver JL, Adams HP, 2013).



Gambar 7.1 Algoritma diagnosis stroke. Dikutip dari Adams HP, 2012.

PENATALAKSANAAN

Penggunaan terapi trombolitik, IV-rTPA dalam tiga jam sejak onset pada pasien dengan infark lakunar masih kontroversial, namun dari hasil studi NINDS dan studi lainnya tiga dari empat pasien dengan infark lakunar memiliki prognosis yang baik, mendukung tidak direkomendasikannya terapi tersebut (Marti JL, Arboix A, Mohr JP, 2011).

Studi multisenter *Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes* (SPS3) terhadap 3020 pasien dengan infark lakunar baru simptomatis yang ditunjang oleh MRI. Hasil penelitian ini adalah penambahan clopidogrel tidak signifikan dalam menurunkan resiko stroke berulang dan secara signifikan meningkatkan resiko perdarahan dan kematian (Benavente OR, Hart RG, McClure LA, et al, 2012). Studi Cilostazol Stroke Prevention Study (CSPS), 1095 pasien 75% diantaranya adalah stroke lakunar. Terapi dengan cilostazol 2x100mg/hari dikaitkan dengan penurunan resiko rekurensi stroke lakunar sebesar 43,4% (Pantoni L, 2010).

PROGNOSIS

Mortalitas awal pada stroke lakunar rendah, sekitar 0-2% pada 30 hari pertama. Pada fase akut kematian kemungkinan terkait dengan adanya komplikasi dibanding dari infark lakunar itu sendiri. Prognosis jangka pendek infark lakunar cukup baik karena *in-hospital mortality* sangat rendah dan *case fatality rate* satu tahun pertama kurang dari 2,8% hampir sama dengan populasi umum. Pada sebuah studi berbasis populasi, angka survival adalah 96% pada 1 bulan, 86% pada 2 tahun. Sedangkan pada jangka panjang, meskipun mortalitas rata-rata sekitar 3% per tahun, resiko kematian meningkat dari 27,4% pada 5 tahun, 60% setelah 10 tahun, dan 75% setelah 14 tahun. Penyebab kematian berasal dari kardiovaskular 52%, stroke berulang 21%, dan penyebab lain 27% (Arboix A, Marti JL, 2009). Stroke berulang terjadi 7,7% setelah 1 tahun. Setelah 5 tahun naik menjadi 22,4% terutama infark lakunar baru (50-72%) dan yang lebih jarang adalah perdarahan intraserebral (10%). Hipertensi, diabetes melitus, leukoaraiosis dan tingginya level hematokrit merupakan faktor resiko utama terjadinya rekurensi dan stroke lakunar multipel. Stroke berulang biasanya adalah subtipe lakunar juga. Stroke lakunar yang berulang atau multipel bertanggung jawab terhadap terjadinya gangguan kognitif dimana 16% terjadi pada rekurensi pertama, sedangkan pada rekurensi multipel gangguan kognitif terjadi mencapai 40% (Arboix A, Marti JL, 2009).

KESIMPULAN

Stroke lakunar merupakan salah satu subtipe stroke yang cukup sering ditemukan. OCSF menyebutkan bahwa 25% dari stroke iskemik adalah lakunar, tidak jauh berbeda dari NINDS yang mendapatkan stroke subtipe ini sebanyak 27%.

Kelainan yang mendasari terjadinya stroke ini adalah SVD dengan proses patologis yang terjadi pada arteri perforator, yang merupakan pembuluh darah kecil berdiameter 100-400 µm. Patologi yang ditemukan dapat berupa mikroateroma, lipohialinosis, nekrosis fibrinoid, yang pada akhirnya menyebabkan oklusi dari pembuluh darah tersebut, dan menyebabkan infark dengan area 2-15 mm. Mekanisme lain yang diduga juga berperan terhadap terjadinya infark lakunar adalah disfungsi endotel. Faktor resiko yang paling sering untuk terjadinya proses ini adalah hipertensi dan diabetes melitus, selain faktor-faktor lain yang telah disebutkan sebelumnya.

Diagnosis stroke lakunar ini dibuat berdasarkan anamnesis, temuan klinis dan pemeriksaan penunjang. MRI adalah pencitraan yang paling baik dalam menggambarkan stroke lakunar terutama pada fosa posterior. DWI merupakan tehnik yang paling sensitif dan spesifik dalam mendeteksi stroke lakunar akut.

Hingga saat ini belum ada terapi khusus untuk penatalaksanaan stroke lakunar. Penggunaan rTPA masih kontroversial, mengingat gejala klinis yang diakibatkan oleh stroke tipe ini relatif ringan, dibandingkan dengan resiko perdarahan yang mungkin terjadi. Pengendalian faktor resiko masih merupakan penatalaksanaan utama seperti halnya stroke iskemik pada umumnya. Terapi dengan antihipertensi, kontrol gula darah, pemberian obat antiplatelet, antikoagulan, dan statin, bermanfaat dalam pencegahan terjadinya rekurensi.

Saat ini diketahui bahwa stroke lakunar merupakan penyebab utama progresifitas defisit motorik. Selain itu, meskipun prognosis jangka pendek untuk kematian cukup rendah, ternyata untuk jangka menengah dan panjang, dalam hal rekurensi dan mortalitas stroke lakunar cukup tinggi. Resiko

terjadinya demensia vaskular setelah stroke dibandingkan subtype lain, stroke lakunar paling banyak terkait dengan demensia vaskular. Dari pembahasan ini dapat diketahui bahwa meskipun seringkali dijumpai gejala klinis pada stroke lakunar adalah ringan, namun stroke subtype ini ternyata memiliki keluaran yang kurang baik sehingga tidak bisa kita anggap sebagai penyakit yang ringan.

DAFTAR PUSTAKA

- Adams HP, 2012. Clinical Scales to Assess Patients with Stroke. In Mohr JP, Wolf PA, Grotta JC(Eds). *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management, 5th ed*. Philadelphia: Elsevier Saunders, p 318
- Arboix A, 2011. Lacunar infarct and cognitive decline. *Neurother* 9: 1251–1254
- Arboix A, Martí JL, 2009. Lacunar Stroke. *Neurother* 9: 179–196
- Arboix A, Massons J, Eroles LG, et al, 2010. Clinical predictors of lacunar syndrome not due to lacunar infarction. *BMC Neurology* 10: 31
- Bailey EL, Smith C, Sudlow CL, et al. 2012. Pathology of Lacunar Ischemic Stroke in Humans, A Systematic Review. *Brain Pathology* 22: 583–591
- Bailey EL, Wardlaw J, 2012. Pathophysiology of lacunar stroke: ischaemic stroke or blood brain barrier dysfunction?
- Benavente OR, Coffey CS, Conwit R, et al, 2013. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet neurol* 382: 507–15
- Benavente OR, Hart RG, McClure LA, et al, 2012. Effects of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Recent Lacunar Stroke, The SPS3 Investigators. *N Engl J Med* 367: 817-25
- Biller J, Love BB, Schneck MJ, 2012. Vascular Diseases of the Nervous System Ischemic Cerebrovascular Disease. In: Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, et al (Eds). *Bradley's Neurology in Clinical Practice Volume I: Principles of Diagnosis and Management, 6th ed*. Philadelphia: Elsevier Saunders, pp 1017-1018
- Boiten J, Lodder J, 1991. Lacunar infarcts, Pathogenesis and validity of the clinical syndromes. *Stroke* 22:1374-1378
- Cabral NL, Goncalves AR, Longo AL, et al, 2009. Incidence of stroke subtypes, prognosis and prevalence of risk factors in Joinville, Brazil: a 2 year community based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80: 755–761
- Caplan LR, 2009. Basic pathology, Anatomy, and Pathophysiology of Stroke. In *Caplan's stroke: a clinical approach, 4th ed*. Philadelphia: Elsevier saunders, pp 35-45
- Caplan LR, 2009. Penetrating and Branch Artery Disease. In *Caplan's Stroke : a Clinical Approach, 4th ed*. Philadelphia: Elsevier saunders, pp 291-303
- Castellanos M, Castillo J, García M, et al. 2010. Inflammation-Mediated Damage in Progressing Lacunar Infarctions A Potential Therapeutic Target. *Stroke* 33: 982-987
- Cho HJ, Roh HG, Moon WJ, et al, 2010. Perforator Territory Infarction in the Lenticulostriate Arterial Territory: Mechanisms and Lesion Patterns Based on the Axial Location. *Eur Neurol* 63: 107–115

De Jong G, Kessels F, Lodder J, 2002. Two Types of Lacunar Infarcts Further Arguments From a Study on Prognosis. *Stroke* 33: 2072-2076

Falcone GJ, Malik R, Dichgans M, et al, 2014. Current concepts and clinical applications of stroke genetics. *Lancet Neurol* 13: 405–18

Futrell N, 2004. Lacunar Infarction, Embolism is the Key. *Stroke* 35:1780-1781

Georgiadis AL, Tsivgoulis G, Alexandros et al, 2011. Acute ischemic stroke. In Qureshi AI, Georgiadis AL (Eds). *Textbook of Interventional Neurology*. United Kingdom: Cambridge University Press, p69

Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al, 2014. Heart Disease and Stroke Statistics-Association 2014 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 129: e28-e292

Horowitz D, Tuhim S, Weinberger J, et al, 1992. Mechanisms in Lacunar Infarction. *Stroke* 23: 325-327

Jackson C, Sudlow C, Phil D, 2005. Are Lacunar Strokes Really Different? A Systematic Review of Differences in Risk Factor Profiles Between Lacunar and Nonlacunar Infarcts. *Stroke* 36: 891-901

Jackson CA, Hutchison A, Dennis MS, et al. 2010. Differing Risk Factor Profiles of Ischemic Stroke Subtypes Evidence for a Distinct Lacunar Arteriopathy? *Stroke* 41: 624-629

Jauch EC, Saver JL, Adams HP, 2013. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/ American. *Stroke* 44: 870-947

Kase C, Estol C, 2004. Lacunar Infarction in cerebrovascular disease. p309-313

Kaufman JL, Karceski S, 2009. Risk factors and prevention of lacunar infarcts in 60- to 64 years old. *Neurology* 73: e17

Kim DH, Choi JH, Moon JS, et al, 2012. Association between the Severity of Cerebral SVD, Pulsatility of Cerebral Arteries, and Brachial Ankle Pulse Wave Velocity in Patients with Lacunar Infarction. *Eur Neurol* 64: 247–252

Kim JT, Yoon GJ, Park MS, 2010. Lesion Patterns of Small Deep Infarcts Have Different Clinical and Imaging Characteristics. *Eur Neurol* 63: 343–349

Kim Y, Moon H, Suh B, et al, 2011. Topographic Patterns and Stroke Subtypes According to Progressive Motor Deficits in Lacunar Syndrome. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 20: 352-356

Kim MH, Moon JS, Park SY, et al, 2011. Different Risk Factor Profiles between Silent Brain Infarction and Symptomatic Lacunar Infarction. *Eur Neurol* 65:250–256

Knottnerus I, Govers J, Karly Hamulyak, 2010. Endothelial Activation in Lacunar Stroke Subtypes. *Stroke* 41: 1617-1622

Kondo R, Matsumoto Y, Furui E, 2012. Effect of Cilostazol in the Treatment of Acute Ischemic Stroke in the Lenticulostriate Artery Territory. *Eur Neurol* 69: 122–128

Lammie G, 2000. Pathology of small vessel stroke. *Oxford journal* 56:2

- Laporan Riskesdas, 2013. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kementerian Kesehatan RI
- Leistner S, Huebner N, Faulstich A, et al, 2010. Increased Prevalence of Microangiopathic Brain Lesions among Siblings of Patients with Lacunar Stroke, A Prospective Multicenter Study. *Eur Neurol* 59:143–147
- Lim TS, Hong JM, Lee JS, et al, 2011. Induced-Hypertension in Progressing Lacunar Infarction. *Journal of the Neurological Sciences* 308: 72–76
- Marti JL, Arboix A, Mohr JP, 2011. Microangiopathies (Lacunes). In Mohr JP, Wolf PA, Grotta JC (Eds). *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management, 5th ed*. Philadelphia: Elsevier Saunders, pp 506-508
- Ogata J, Yamanishi H, Ueda HI, 2014. Pathology of Cerebral SVD. In Pantoni L, Gorelick PB (Eds). *Cerebral SVD*. United Kingdom: Cambridge University Press, pp4-8
- Ohara T, Nagakane Y, Tanaka, et al, 2013. Clinical and Radiological Features of Stroke Patients with Poor Outcomes Who Do Not Receive Intravenous Thrombolysis because of Mild Symptoms. *Eur Neurol* 69: 4–7
- Palacio S, McClure LA, Benavente OR, et al, 2014. Lacunar Stroke in Patients With Diabetes Mellitus: Risk Factors, Infarct Location, and Prognosis. *Stroke* 45: 2689-94
- Pantoni L, 2010. Cerebral SVD: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 9: 689–70
- Pantoni L, 2014. Definition and classification of SVDs. In *Cerebral SVD*. United Kingdom: Cambridge University Press, p1
- Reuck J, Hemelsoet D, Niewenhuis L, 2005. Computed tomographic changes in lacunar syndromes. *J Clin Neurol and Neurosurg* 108: 18–24
- Rouhl R, Damoiseaux J, Theunissen R, et al, 2012. Vascular inflammation in cerebral SVD. *J Neurobiology of Aging* 3: 1800–1806
- Stevenson S, Doubal F, Shuler K, et al, 2010. A Systematic Review of Dynamic Cerebral and Peripheral Endothelial Function in Lacunar Stroke Versus Controls. *Stroke* 41: e434-e442
- Toni D, Sacco RL, Brainin M, et al. 2011. Classification of Ischemic Stroke. In Mohr JP, Wolf PA, Grotta JC (Eds). *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management, 5th ed*. Philadelphia: Elsevier Saunders, p 294
- van Norden A, de Laat KF, Gons R, 2011. Causes and consequences of cerebral SVD. The RUN DMC study: a prospective cohort study. Study rationale and protocol. *BMC Neurology* 11: 29
- Wardlaw J, Smith C, Dichgans M, 2013. Mechanisms of sporadic cerebral SVD: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol* 12: 483–97
- Wardlaw JM, 2008. What Is a Lacune? *Stroke* 39: 2921-2922
- Warlow J, van Gijn J, Dennis M, et al, 2008. Which arterial territory is involved? In *Stroke Practical Management, 3rd ed*. Massachusetts: Blackwell Publishing, pp 158-173
- Yamamoto Y, Ohara T, Ishii R, et al, 2011. A Combined Treatment for Acute Larger Lacunar-Type Infarction. *J Stroke and Cerebrovascular Diseases* 20: pp 387-394