

Stroke Lakunar

by Laily Irfana

Submission date: 09-Nov-2018 01:37PM (UTC+0700)

Submission ID: 1035849642

File name: stroke_lakunar.pdf (684.68K)

Word count: 12678

Character count: 79935

BAB I

PENDAHULUAN

Stroke merupakan penyebab utama kematian di seluruh dunia. Angka kematian stroke cukup tinggi di Eropa dan Asia (Data World Health Organization, 2004). Stroke juga merupakan penyebab utama disabilitas pada orang dewasa (Daroff R., Fenichel G., Jancovich J., et al. 2012).

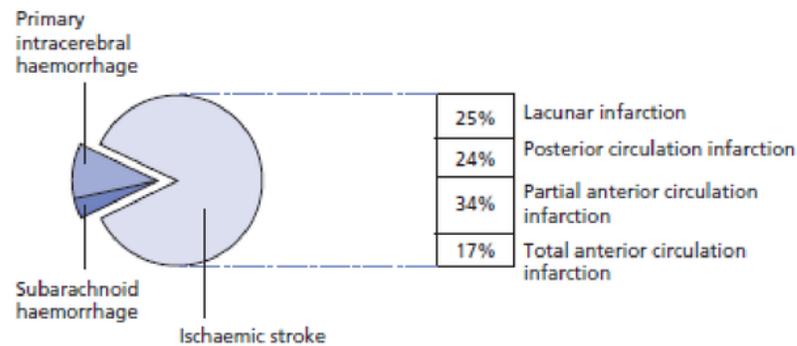
Dari seluruh kasus stroke, sekitar 80% diantaranya adalah iskemik (Mohr, 2012). Diantara kasus stroke iskemik tersebut 25%nya merupakan stroke lakunar. Stroke iskemik yang terjadi akibat dari penyakit pembuluh darah kecil atau arteri penetrating ini memiliki tampilan klinis, radiologis dan juga patologi yang khas. (Bradley).

BAB II

KLASIFIKASI STROKE ISKEMIK

The Stroke Data Bank, yang dibuat oleh National Institute of Neurological Diseases and Stroke (NINDS), mengumpulkan informasi secara prospektif pasien dengan berbagai sub tipe infark. Usaha ini menghasilkan beberapa perubahan pada kategori besar dari stroke infark. Kategori aterotrombosis dibagi menjadi dua

kelompok: Trombosis arteri besar tanpa infark emboli dan emboli arteri ke arteri bersumber dari aterosklerosis. Kategori terpisah, infark dengan penyebab yang tidak jelas, selanjutnya dikelompokkan sebagai “stroke kriptogenik”. Ketika data laboratorium tersedia, hasilnya mengindikasikan bahwa aterosklerosis oklusif arteri besar merupakan penyebab stroke yang lebih jarang, sedangkan penyakit pembuluh darah kecil atau lakunar dan infark kardioembolik relatif sering, dan bahwa penyebab dari sebagian besar infark tidak dapat diklasifikasikan ke dalam kategori diagnostik tradisional ini.



Gambar 4.27 Distribusi sub tipe stroke iskemik berdasarkan Oxfordshire

rkan faktor risiko klinis imejing dan faktor serta dan Large Artery atherosclerosis: Temuan klinis meliputi kortikal, serebelar, atau disfungsi batang otak dan pada imejing otak didapatkan lesi kortikal, serebelar, batang otak atau subkortikal >1,5 cm dipertimbangkan berasal dari aterosklerosis arteri besar. Diagnosis membutuhkan penunjang imejing atau arteriografi berupa stenosis >50% dari arteri intrakranial dan ekstrakranial. Sumber emboli kardiak seperti AF harus disingkirkan, dan riwayat TIA pada teritori vaskular yang sama menyokong diagnosis klinis.

TOAST	<p>Cardioembolism: Temuan klinis dan imejing mirip dengan yang dijelaskan pada Large Artery Atherosclerosis. Setidaknya satu sumber emboli seperti AF harus didapatkan. TIA sebelumnya dari >1 teritori vaskular menunjang diagnosis. Tidak didapatkan sumber aterosklerosis dan trombosis arteri.</p> <p>Lakunar: Temuan klinis dari satu sindrom lakunar seharusnya ada. Imejing bisa normal atau menunjukkan lesi yang relevan berukuran <1,5cm pada batang otak atau hemisfer subkorteks. Adanya riwayat diabetes melitus dan hipertensi menyokong diagnosis. Sumber emboli yang berpotensi seperti AF seharusnya tidak ada, dan stenosis arteri ekstrakranial seharusnya tidak >50%.</p> <p>Penyebab yang tidak jelas: Meliputi pasien dengan >2 penyebab stroke yang potensial (misalnya AF dan stenosis arteri ekstrakranial >50%)</p> <p>Penyebab lain: Meliputi pasien dengan penyebab stroke yang jarang (vaskulopati nonaterosklerotik) dan gangguan hematologik.</p>
NINDS	<p>Large Artery Atherosclerosis: Temuan klinis dan imejing seperti dijelaskan pada TOAST. Riwayat TIA dipertimbangkan lebih sering dibandingkan stroke tipe lain.</p> <p>Cardioembolism: Temuan klinis dan imejing seperti yang dijelaskan pada TOAST. Dasar dari diagnosis klinis adalah adanya sumber emboli kardiak dan transkardiak (seperti AF) dan tidak ada penyebab lain stroke.</p> <p>Lakunar: Temuan klinis sindrom lakunar dengan imejing normal</p>

	<p>atau lesi yang relevan. Tidak ada faktor resiko spesifik yang menyokong diagnosis lakunar.</p> <p>Etiologi yang tidak jelas: Infark serebri tanpa adanya stenosis atau oklusi arteri intra maupun ekstrakranial, sumber emboli kardiak, maupun mekanisme lain.</p> <p>Penyebab yang tidak biasa: Meliputi pasien dengan penyebab stroke yang jarang (seperti vaskulopati nonaterosklerotik dan gangguan hematologik)</p>
Berdasarkan imejing otak saja	Lokasi dan ukuran dari infark yang tampak pada CT atau MRI digunakan untuk mengklasifikasikan subtype stroke tanpa melihat gejala klinis. Pasien dengan stroke iskemik namun tidak ada infark yang tampak
Berdasarkan tampilan klinis dan imejing saja	Sindrom klinis stroke (TACI, PACI, LACI, dan POCI) digunakan untuk membuat stroke subtype, kemudian direvisi tentang ukuran dan lokasi dari infark apapun yang relevan yang tampak pada CT dan MRI.

BAB III

DEFINISI

Istilah lakuna, infark lakunar, dan stroke lakunar, seringkali digunakan secara terbolak-balik, namun sebenarnya bukanlah hal yang sama. Lakuna adalah kavitas yang berisi cairan serebrospinal di ganglia basalis atau substansia alba dengan ukuran

tiga hingga lima belas milimeter seringkali ditemukan secara insidental pada imejing orang tua, biasanya tidak berhubungan dengan gejala neurologis (Wardlaw, 2008). Lakuna adalah suatu area kecil berupa ruang kosong di otak dengan ukuran setengah hingga dua sentimeter (Kaufman, 2009).

Stroke lakunar adalah sindrom stroke klinis dengan gejala dan tanda khusus yang merupakan lesi kecil pada subkorteks atau batang otak (Wardlaw, 2008).

Infark lakunar berarti sindrom klinis stroke tipe lakunar dimana lesi yang mendasari adalah suatu infark pada imejing otak. Pada CT scan atau MRI *T2 weighted* dan *fluid attenuated inversion recovery (FLAIR)* suatu infark lakunar akut dapat hanya tampak sebagai *white matter lesion*. Beberapa kejadian infark lakunar akut dengan berjalannya waktu dapat menjadi lakuna (Wardlaw, 2008). Infark lakunar berdiameter 20 mm, berbentuk rounded, ovoid, atau tubular (Wardlaw, 2013).

Infark lakunar adalah suatu infark iskemik kecil di bagian dalam otak maupun batang otak dengan diameter antara 0,5–15mm. Infark ini terjadi dari oklusi arteri penetrating, terutama arteri koroidalis anterior, serebri media, serebri posterior, dan arteri basilaris. (Bradley)

Pada tahun 1838, Deschambre menyebutkan ‘lacune’ sebagai suatu lubang kecil yang disebabkan oleh resorpsi dari infark kecil pada bagian dalam otak. Menurut Durand-Fardel lubang kecil di otak terdiri dari pembuluh darah kecil dan bukan infark melainkan perluasan dari ruang perivaskular (Caplan, 2009; Arboix A, 2009). Dia memperkenalkan nama ‘*etat crible*’ untuk menjelaskan perluasan ruang perivaskular multipel. Beberapa peneliti seringkali menyebut lubang kecil apapun di

otak sebagai 'lacune' dan tidak dapat menjelaskan perbedaan antara infark lakunar dengan perluasan ruang perivaskular (Caplan, 2009).

Pada tahun 1901, Pierre Marie membuat batasan antara infark lakunar, etat crible, dan etat porose (porosis otak), lubang di otak disebabkan oleh pembentukan gas setelah meninggal. Dia menjelaskan karakteristik morfologis dan hubungan lakuna dengan hemiplegia yang terisolasi (Pullicino et al 1993). Dia menyebut infark lakunar multipel etat lacunaire, suatu sebutan yang saat ini disebut juga 'lacunar state'. Marie tidak sepenuhnya mengerti tentang patogenesis infark lakunar dan berpikir bahwa beberapa terkait dengan proses inflamasi. Pada 1960, Charles Miller Fisher menyebutkan tentang peran dari hipertensi arterial dan aterosklerosis intrakranial pada patogenesis lakuna dan menjelaskan lakuna sebagai infark kecil di otak dalam terkait oklusi dari pembuluh darah perforating tunggal (fisher 1965, 1969). (Caplan 2009)

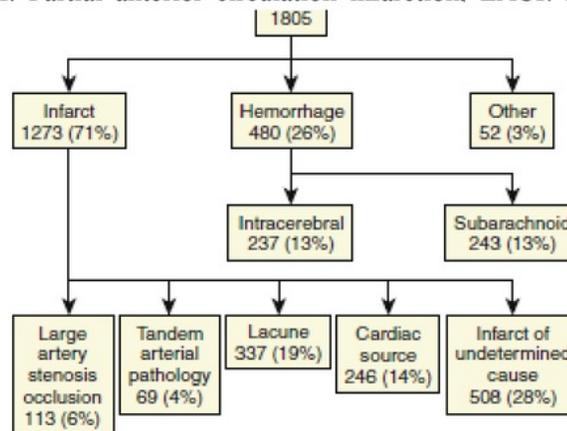
BAB III

ANATOMI ARTERI PENETRATING

Stroke lakunar merupakan salah satu manifestasi dari *small vessel disease* (SVD). Yang dimaksud dengan SVD adalah pembuluh darah dengan diameter kurang

dari 500µm dan berlokasi di area yang lebih dalam dari korteks serebri. Definisi lain menyebutkan diameter kurang dari 50µm (Pantoni L, 2014).

NINDS: ¹¹ National Institute of Neurological Disorders and Stroke: Classification of Cerebrovascular Diseases III, TACI: Total anterior circulation infarction, PACI: Partial anterior circulation infarction, LACI: lacunar infarction,



Gambar. Klasifikasi stroke berdasarkan data ³ National Institute of Neurological Diseases and Stroke (NINDS) Stroke Data Bank (1983-1986)

Table 4.13 Clinico-radiological correlation of Oxfordshire Community Stroke Project syndromes in the setting of an acute clinical trial.¹⁸⁹

CT appearance	TACS	PACS	LACS	POCS
Large cortical infarct	59 (50)	13 (5)	5 (3.5)	1 (2)
Medium or small cortical infarct or large subcortical MCA territory infarct	28 (24)	140 (58)	29 (20)	5 (9)
Small subcortical infarct	13 (11)	29 (12)	62 (44)	12 (22)
Cortical PCA territory, brainstem or cerebellar infarct	6 (5)	11 (4.5)	5 (3.5)	26 (47)
No recent infarct visible	12 (10)	50 (20.5)	41 (29)	11 (20)
Total	118 (100)	243 (100)	142 (100)	55 (100)

LACS lacunar syndrome; MCA middle cerebral artery; PACS partial anterior circulation syndrome; PCA posterior cerebral artery; POCS posterior circulation syndrome; TACS total anterior circulation syndrome

BAB III

EPIDEMIOLOGI

Stroke merupakan penyebab kematian utama di seluruh dunia, dengan mortalitas terutama tinggi di Eropa timur dan Asia (WHO, 2004). Stroke juga merupakan penyebab disabilitas pada dewasa. (Bradley, 2011)

Sekitar 785.000 dalam satu tahun ditemukan kasus stroke di Amerika Serikat. Diantaranya 600.000 merupakan serangan pertama, dan 185.000 serangan ulang. Stroke iskemik didapatkan pada 88% kasus. Delapan hingga dua belas persen dari kasus stroke iskemik meninggal dalam tiga puluh hari. (Bradley, 2011)

Sekitar 80% stroke merupakan stroke iskemik yang disebabkan sumbatan pada pembuluh darah. Sumbatan tersebut dapat menyebabkan gangguan dan kerusakan pada daerah otak. (Toth G, Albers GW, 2008; Duong TQ, 2011; Warach S, Baird AE, Dani KA, *et al.*, 2011).

BAB IV

PATOLOGI

Infark lakunar adalah lesi kecil, discrete, seringkali ireguler, dengan ukuran berkisar satu hingga dua puluh milimeter. Hanya 17% dari lakunar yang berukuran lebih kecil dari satu sentimeter. Inspeksi dari kavitas kecil biasanya tampak fine strands dari jaringan ikat menyerupai jaring laba-laba. Marie menyebutkan bahwa infark lakunar harus dibedakan dengan ruang perivaskular berdilatasi, disebut etat cribre, dan dari pemeriksaan postmortem lubang dihasilkan oleh basili membentuk gas. (Caplan, 2009)

Pada otopsi, kavitas udara biasanya banyak, bulat sempurna, tanpa bentukan jaring laba-laba. MRI seringkali tampak dilatasi perivaskular lesi sebagai discrete loci dengan peningkatan sinyal. Lokasi paling sering dari infark lakunar adalah putamen dan pallidum, diikuti pons, talamus, nukleus kaudatus, kapsula intrna, dan korona radiata. Lebih jarang terjadi pada pedunkulus serebri, piramis, substansia alba. Lesi ini tidak ditemukan pada korteks serebri dan serebelum.

Pemotongan serial dari arteri penetrating yang mensuplai teritori infark lakunar menunjukkan ciri khas patologi pembuluh darah. Pembuluh darah kecil ini seringkali memiliki pembesaran fokal dan perdarahan kecil yang ekstrasvasasi melalui dinding arteri. Sel sabun subintima terkadang menyumbat lumen dan material fibrinoid pengecatan merah muda pada dinding pembuluh darah. Arteri pada titiknya seringkali digantikan oleh whorl, tangles, dan wisps dari jaringan ikat yang menyumbat lapisan pembuluh darah biasa. Fisher menyebut ini sebagai proses

segmental arterial disorganization, fibrinoid degeneration, dan lipohyalinosis. Fisher juga mengatakan bahwa terkadang infark dalam yang lebih besar yang diragukan sebagai lakuna raksasa, dapat disebabkan oleh oklusi pembuluh darah utama, seperti cabang arteri serebri media, menyebabkan obstruksi dari orifisium arteri lentikulostriata lateral. (caplan, 2009)

Patologi yang mendasari terjadinya infark lakunar masih berdasarkan studi klinikopatologi dari Fisher dimana dilakukan analisa postmortem pada 68 infark lakunar dari delapan belas otak. Didapatkan sebagian besar infark lakunar simptomatis berhubungan dengan oklusi arteri perforating dengan diameter dua ratus hingga delapan ratus mikrometer oleh plak ateroma dengan atau tanpa komplikasi trombus. Sebagian besar infark lakunar yang asimtomatis berhubungan dengan oklusi arteri perforating dengan diameter empat puluh hingga dua ratus mikrometer dengan lipohialinosis , suatu lesi destruktif pada pembuluh darah kecil dengan karakteristik pada fase akut sebagai fibrinoid nekrosis dan pada fase penyembuhan dengan hilangnya struktur normal dinding pembuluh darah, sklerosis kolagen, dan sel sabun. Bagaimanapun sulit untuk mengambil kesimpulan dari penelitian ini mengingat jumlah pasien yang terlibat kecil, dan sebagian besar dari infark lakunar asimtomatik dan infark terkait gejala stroke diteliti beberapa bulan bahkan tahun dari onset (Jackson C, 2005).

BAB V

PATOFISIOLOGI

Abnormalitas yang paling sering pada stroke lakunar adalah penyakit pembuluh darah arteri kecil (diameter 40-200 mikrometer), yang oleh Fisher disebut sebagai arteriosklerosis, lipohialinosis, fibrinoid nekrosis, dimana sebagian besar disebabkan oleh hipertensi. Perubahan dinding pembuluh darah meliputi infiltrasi komponen plasma dan sel radang ke dalam dinding sel dan kerusakan jaringan perivaskular otak (gambar 5) (Wardlaw, 2013).

Tabel Penyebab-penyebab small deep cerebral infarcts

Umum (terbukti dari otopsi)

Lipohialinosis

Aterosklerosis arteri perforating/parent

Jarang (mungkin terbukti dari otopsi namun mekanisme belum jelas)

Emboli

Vaskulitis

Infeksi

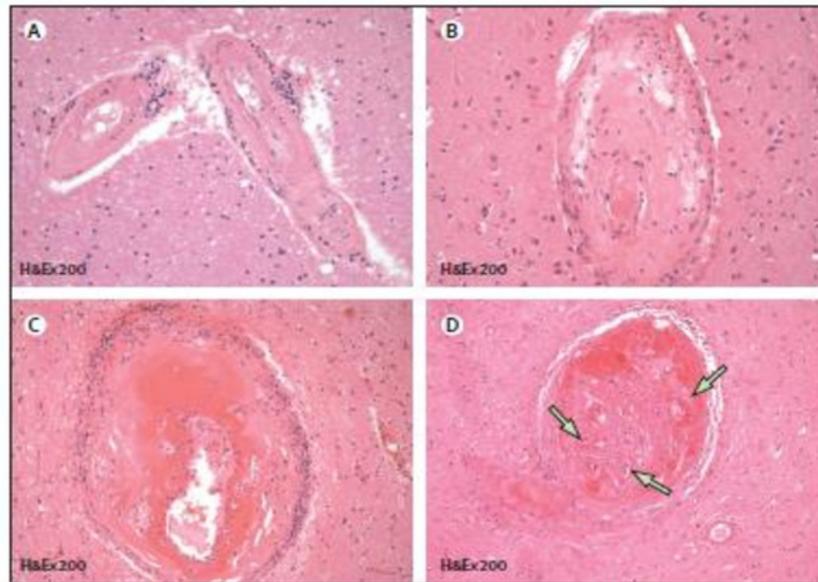
Hipoperfusi

Diseksi arteri

CADASIL

Cerebral Amyloid Angiopathy

Pada otopsi, Fisher membedakan dua tipe dari patologi vaskular yang mendasari: lipohialinosis dan mikroateroma. Lipohialinosis terutama pada pasien dengan riwayat hipertensi selama hidupnya, dimana lakunarnya berukuran lebih kecil, multipel dan asimtomatis. Mikroateroma didapatkan terutama pada pasien dengan lakunar tunggal, lebih besar dan simtomatis. (de Jong 2002)



Gambar. Tampilan histologis dari arteriol dengan patologi small vessel disease, dari arteriolosklerosis dini ke fibrinoid necrosis. 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

Sebagian besar mekanisme belum diketahui namun proses ini diduga terkait mikroateroma, atau merupakan konsekuensi dari hipertensi, vasospasme, atau baru-baru ini dicurigai merupakan akibat dari kegagalan endotel (Wardlow, 2013).

Evaluasi histopatologis tentang pembuluh darah terkait dengan lakunar telah dilakukan oleh Fisher. Pada sebelas pasien dengan lakuna, hanya ada satu kasus dengan lipohialinosis dibandingkan dengan dua kasus emboli serebri. Meskipun jarang dikemukakan, namun tulisan Fisher sendiri menunjukkan bahwa emboli lebih sering dibandingkan lipohialinosis pada pasien lakunar (Caplan, 2009).

Fisher menduga bahwa aterosklerosis dan emboli mengenai arteri perforating besar (diameter 200-850 mikrometer). 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. Kesimpulan ini kemungkinan merupakan interpretasi dari kavitas kecil yang merupakan sekuel dari infark lakunar sebelumnya (Wardlow, 2013).

Menurut Fisher infark lakunar merupakan hasil dari oklusi arteri serebri perforata kecil, pada beberapa kasus dari proses destruktif yang disebut *segmental arterial disorganization* atau lipohialinosis, dan aterosklerosis. Pada sebagian kecil kasus tidak didapatkan lesi oklusif dan diasumsikan sebagai emboli. (Lammie, 2000)

ARTERIOPATI TROMBOTIK

Emboli

Infark lakunar akut dapat disebabkan oleh emboli, namun hanya 10-15% dari infark lakunar dan sedikit hiperintensitas substansia alba can be traced to emboli berdasarkan studi kohort dan meta analisa. Pada model eksperimen, sangat sedikit emboli (<6%) yang diinjeksi ke arteri karotis memasuki arteri perforating. Dibandingkan dengan stroke non lakunar, stroke lakunar jauh lebih jarang berasal dari emboli.

Penyumbatan emboli dari arteri perforata, meskipun perkecualian namun bisa merupakan hasil dari dua mekanisme ini:

Emboli dari kardiak: kardiopati, terutama atrial fibrilasi, penyakit jantung katub rematik dan endokarditis trombotik non bakterial, dilaporkan sebagai penyebab infark lakunar yang sangat jarang dari serial otopsi.

Emboli dari arteri: ateroma karotis atau aorta dapat menyebabkan mikroemboli dari fragmen kristal kolesterol, menyebabkan infark lakunar. (Arboix A., Martí J.L. 2009)

Arteri karotis interna yang tebal dan stenosis arteri intrakranial sama-sama jarang pada sisi kontralateral ataupun ipsilateral dari stroke lakunar akut, mendukung bahwa stenosis jarang menyebabkan infark, serupa dengan kecilnya hubungan antara stenosis karotis ipsilateral dan hiperintensitas substansia alba yang ditemukan. Sedikit infark lakunar akut yang disebabkan oleh emboli lebih sering terjadi di basal ganglia.

Baik lakuna kecil maupun infark dalam dengan diamtere lebih besar dari 2 cm dapat merupakan hasil dari emboli jantung kecil (penyakit rematik, endokarditis nonbakterial) atau artery to artery (dari karotis atau aorta atau dalam kateterisasi

jantung). Notion ini didukung oleh hasil otopsi dari infark lakunar dimana arteri perforating yang terlibat dalam lakuna bebas dari penyakit atau masalah pada dinding pembuluh darahnya, temuan yang cukup mendukung oklusi dari mekanisme emboli. Bagaimanapun adanya koeksistensi dari infark lakunar dengan sumber emboli dari kardiak proksimal atau vaskular tidak secara langsung menunjukkan hubungan cause and effect. Pada kenyataannya, penyakit bifurkasio arteri karotis yang signifikan didapatkan kurang dari 5% pasien infark lakunar, berlawanan dengan infark kortikal yang terjadi pada 80% pasien. Kriteria klinis yang lain, terutama onset dan perjalanan dan tampilan klinis defisit neurologis, harus dipertimbangkan dalam diagnosis mekanisme infark lakunar (Kase)

Ateroma dari parent atau perforating artery

Dua puluh pemeriksaan klinikopatologi Fisher secara detail menjelaskan sepuluh infark lakunar pada teritori arteri serebri media. Enam diantaranya terkait dengan ateroma pada arteri perforating, dua lipohialinosis, dan dua emboli (karena arteriol tampak normal dan emboli diasumsikan telah lepas). Fisher juga menjelaskan bahwa 45 dari 50 infark lakunar dimana arteri yang mensuplai menunjukkan lipohialinosis atau fibrinoid nekrosis. Pola infark yang terkait dengan stenosis ateroma pada arteri serebri media bervariasi pada beberapa studi, kemungkinan dikarenakan pemilihan pasiennya. Banyak infark tampak cukup besar untuk striatokapsular daripada lakunar.

Pada studi Warfarin Aspirin Symptomatic Intracranial Disease (WASID) untuk menurunkan angka rekurensi stroke pada pasien dengan stenosis arteri intrakranial, hanya 38 dari 347 (11%) pasien yang dilakukan randomisasi mengalami

stroke lakunar, sisanya terkait dengan stroke daerah kortikal. Semua stroke berulang pada sebelas pasien yang mengikuti WASID dengan indeks stroke lakunar, non lakunar. Meskipun stenosis arteri serebri media terkadang menyebabkan stroke lakunar, sebagian besar stroke (>90%) pasien dengan stenosis intrakranial adalah non lakunar.

Adanya hubungan dengan ateroma mengarahkan kepada kemungkinan bahwa ada dua subtype stroke lakunar: yaitu yang disebabkan oleh ateroma arteri perforating bagian proksimal, dan yang disebabkan oleh lipohialinosis atau arteriolosklerosis. Stroke lakunar yang disebabkan oleh ateroma bagian proksimal infarknya cenderung lebih besar, pada ganglia basalis proksimal, dan berhubungan dengan gejala yang progresif, abnormalitas perfusi dari MRI, dan prognosa yang buruk. Stroke lakunar yang disebabkan oleh lipohialinosis atau arteriolosklerosis lebih dicurigai ketika didapatkan gambaran tambahan SVD (hiperintensitas substansia alba, lakunar, appendix) adalah evident.

Baik adanya subtype stroke lakunar, maupun seberapa reliabel subtype ini dapat dibedakan masih belum jelas. Bagaimanapun, pembedaan subtype stroke lakunar yang disebabkan oleh ateroma fokal dari non ateroma, cukup penting karena pasien mendapatkan manfaat yang kecil dari terapi anti ateroma. (wardlow, 2013)

Kami dapatkan bahwa ukuran lakunar (<15mm atau >15mm), bentuk (ovoid atau tubular), maupun lokasi (ganglia basalis atau sentrum semiovale), faktor risikonya tidak bervariasi, yaitu hipertensi, hiperkolesterolemia, dan diabetes. Bagaimanapun dibandingkan dengan lesi sentrum semiovale, lesi ganglia basalis lebih sering berasal dari emboli yang proksimal (stenosis karotis 13%, atrial fibrilasi

4%), meskipun proporsi pasti (13%) masih sangat rendah. Lumen arteri perforating dan ateroma pada dinding arteri perforating sulit untuk diidentifikasi dengan pencitraan konvensional.

NEKROSIS FIBRINOID

Ditemukan pada arteriol dan kapiler otak sebagai hasil dari peningkatan tekanan darah mendadak seperti ensefalopati hipertensif atau eklamsia. Mekanismenya dipercaya melibatkan otoregulasi serebrovaskuler terkait dengan peningkatan tekanan darah mendadak, dinding arteri tidak mampu berkonstriksi dan overdistensi segmental, dengan konsekuensi nekrotizing (Arboix A., Marti J.L. 2009).

Fibrinoid terdiri dari protein plasma eksudasi (fibrin dan fibrinogen) dan sel otot polos yang nekrosis pada mikroskop elektron dan pemeriksaan imunohistokimia. Temuan yang khas adalah massa dengan bentuk rod dan poligonal. Mural atau pembentukan trombus oklusif, dilatasi aneurisma, perembesan komponen darah melalui dinding yang disintegrasi seringkali juga ditemukan (Ogata J, 2014).

LIPOHALINOSIS

Lipohialinosis pembuluh darah kecil atau mikroateroma adalah lesi yang umum mendasari patologi lakunar. Hipertensi dan kemungkinan diabetes melitus adalah faktor resiko yang paling sering terkait dengan terjadinya lipohialinosis. Faktor resiko ini tidak selalu ada pada semua kasus, dan adanya temuan patologis ini tidak selalu disertai adanya penyakit pembuluh darah kecil. Penyebab lain infark lakunar meliputi penyakit aterosklerosis arteri serebri media, embolism atau kelainan hemodinamik akibat lesi karotis (Horowitz, 1992).

Lipohialinosis diperkenalkan oleh Fisher sebagai proses destruktif vakular dengan deposit hialin dan makrofag fat laden pada dinding arteri penetrating. Fisher menjelaskan lipohialinosis lebih sering tampak pada bagian yang sering tampak pada perdarahan hipertensif dan infark lakunar. Dinding arteri lipohialinosis mungkin bercampur dengan fibrinoid dan atau fibrosis.

Lipohialinosis awalnya dipertimbangkan sebagai penyebab infark lakunar tersering. Melibatkan arteri perforata kecil yang berdiameter $<200\mu\text{m}$, terhitung banyak pada lakuna kecil, terutama yang asimtomatis. Lipohialinosis merupakan hasil dari hipertensi lama, dan diduga merupakan pertengahan antara mikroateroma dan nekrosis fibrinoid.

Istilah lipohialinosis seringkali disalahartikan untuk menjelaskan hampir semua patologi pembuluh darah kecil otak. Seharusnya tidak dibingungkan dengan penebalan dinding hialin konsentris (gambar 1) yang dijumpai pada sebagian besar otak tua, terutama pada penderita hipertensi dan diabetes dewasa. (Lammie, 2000)

Lipohialinosis adalah lesi destruktif pembuluh darah ditandai dengan hilangnya arsitektur arteri normal, sel sabun mural, dan pada kasus akut, kejadian nekrosis fibrinoid dinding pembuluh darah. Fisher mengatakan lesi vaskular yang melibatkan arteri kecil berdiameter 40-200 mikrometer, menyebabkan infark serebri yang kecil, tiga hingga tujuh milimeter, yang seringkali asimtomatik. (Lammie, 2000)

Lesi vaskular lain yang secara patologis terbukti relevan terhadap pembentukan lakuna adalah aterosklerosis intrakranial, lebih sering mengenai arteri yang lebih besar, dan melibatkan arteri perforating yang lebih besar dari lipohialinosis, yaitu diameter dua ratus hingga delapan ratus mikrometer,

menyebabkan infark yang lebih besar, diameter lima milimeter atau lebih, dan seringkali simtomatis. (Lammie, 2000).

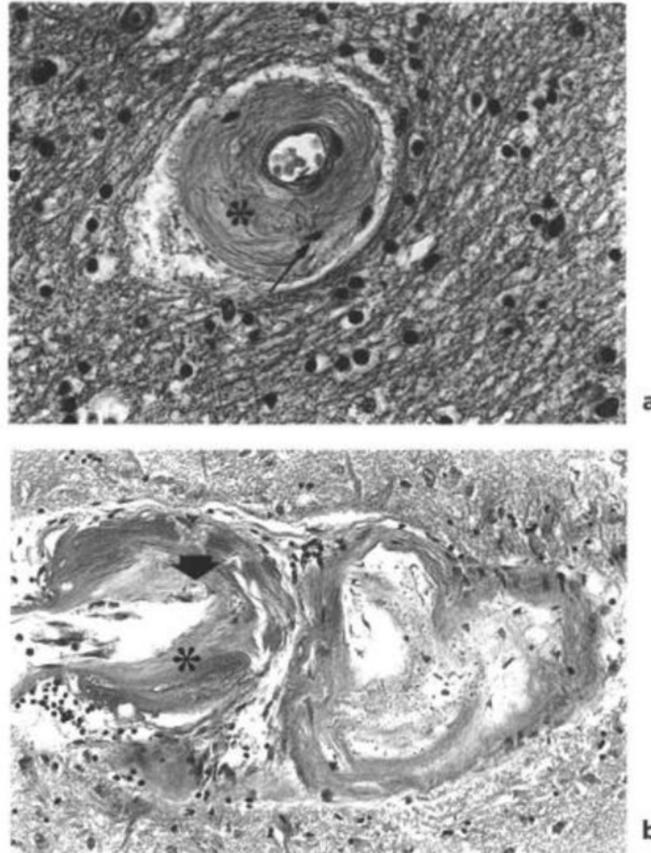
Lipohialinosis merupakan suatu perubahan degeneratif disebabkan oleh hipertensi, yang mengakibatkan deposit hialin, substansi amorfous pada dinding arteri, yang pada saatnya akan secara progresif mengoklusi lumen pembuluh darah, menyebabkan infark kecil (lakuna) (gambar 32-1). Harvard stroke registry melaporkan hipertensi ditemukan pada sekitar 75% dari pasien dengan infark lakunar (Kase C, 2004).

Bagaimanapun infark lakunar juga dapat disebabkan oleh mekanisme lain. Pada beberapa pasien perubahan lipohialinosis pada dinding arteri secara progresif melemahkan dinding, menyebabkan dilatasi dan formasi mikroaneurism. Hipertensi kronis menyebabkan hialinisasi dinding media, yang selanjutnya melibatkan seluruh dinding dan diikuti oleh degenerasi fibrinoid difus. Lesi ini dapat berekspressi sebagai infark lakunar kecil, atau membentuk aneurisma Charcot-Bouchard yang dapat ruptur dan menyebabkan perdarahan intraserebral. (Kase C, 2004)

Berdasarkan Fisher, plak ateroma tampak pada bagian proksimal dari arteri perforating (mikroateroma), pada originnya (junctional atheroma) atau pada parent arterinya sendiri (mural atheroma).

Fisher telah mempelajari dan mendalami lesi arteri terkait dengan infark lakunar. Fisher menjelaskan infark lakunar sebagai infark dengan ukuran terbatas, kurang dari 15 mm, pada bagian dalam otak. Umumnya didapatkan pada stadium penyembuhan kronis, membentuk kavitas ireguler terutama di ganglia basalis, talamus, basis pons.

Terutama terjadi pada pasien dengan hipertensi dan atau diabetes melitus. Empat puluh lima dari lima puluh kasus infark lakunar, arteri yang mensuplai tersumbat.



Gambar. Ilustrasi dari dua hal yang seringkali dibingungkan, tipe dari patologi pembuluh darah kecil. (a) Hialin arteriosklerosis (penyakit pembuluh darah kecil simpel) pada putamen. Dinding pembuluh darah konsentris kasar, mengalami penebalan oleh material kolagen hialin (asteriks), dengan diselingi sel otot polos (tanda panah). (b). Lipohialinosis yang mengalami penyembuhan (penyakit pembuluh darah kecil kompleks) pada putamen dari wanita dewasa dengan lakuna basal ganglia

multipel. Penebalan asimetris, dinding pembuluh darah yang disorganisasi dengan fibrosis fokal (asteriks) dan infiltrasi sel foam (panah tebal)

Other possible mechanisms

Gangguan hemodinamik

Stenosis arteri perforata dapat menyebabkan perfusi distal rendah, menyebabkan infark lakunar, dicirikan dengan riwayat TIA, fluktuatif, progresif, dan rekuren dari gambaran klinis awal selama beberapa minggu.

Diseksi arteri

Diseksi arteri progresif dari dinding arteri pada hipertensi kronis dapat menyebabkan aneurisma Charcot Bouchard, yang terkait dengan perdarahan intraserebral, juga dapat menyebabkan infark lakunar dari trombosisnya.

Gangguan hematologi dan infeksi

Peningkatan hematokrit pada polisitemia vera dapat menyebabkan iskemi pada distribusi teritori arteriol serebri, menyebabkan lakunar infark.

Perubahan arteri kecil pada vaskulitis kronis, seperti neurosifilis atau neurosistiserkosis, dapat menyebabkan infark lakunar.

Hipotesis baru lakunar

Berdasarkan observasi klinis dari progresifitas lakunar pada jangka menengah dan panjang.

Considered lacunar infarct as a focal manifestation of
a diffuse and progressive vascular disease of
small-sized cerebral arterioles, which may
cause cognitive impairment and dementia

when the disease is sufficiently extensive [20]. Alterations of arteriolar endothelium facilitated by hypertension and diabetes may produce a subtle increase in the permeability of the BBB with extravasation of blood components that are toxic for the cerebral tissue (plasmin and other proteases), affecting initially the arteriolar wall and subsequently the perivascular tissue, with neuronal and glial damage. Interstitial fluid would cause an interruption of axonal signal transmission, and thickening of the vessel wall would determine a decrease in the lumen and reduction of the cerebral blood flow. This gradual and asymptomatic process would explain the formation of silent lacunar infarctions, leukoaraiosis, cognitive impairment and dementia.

Pathology

There is a low frequency of autopsy studies in lacunar infarct.

Based on data of the 11 main histopathological series of lacunar

infarct [1–3,11,51–57], it can be concluded that most autopsy-documented

¹ lacunar infarcts are small, ranking from 0.2 to 15 mm³

in size, and the number of lacunes is usually multiple, in the

range of between two and five lacunes per brain [2,11,52,54,56,57].

More than five lacunar infarctions per brain were observed in two series [3,53] and less than two in one series [55]. The most common topographies in descending order of frequency include the lenticular nucleus [1–3,11,51,52,54–56], thalamus [11,52,54,55], frontal lobe white matter [53,54,56,57], pons [54,56,57], basal ganglia [51,54], internal capsule [55] and caudate nucleus [54].

Microscopically, residual or cystic lacunes, recent lacunes and lacunes due to perivascular dilatation can be distinguished [58–60]. Lammie and colleagues recently described a variant or possibly intermediary stage of lacunar infarction (type 1b or ‘incomplete lacunar infarction’) defined as ‘selective neuronal necrosis with relative preservation of glial elements around a penetrating artery’ [61].

Poirier and Derouesné proposed a neuropathological classification of cerebral lacunes as follows: type I lacunes, secondary to an old lacunar infarction; type II lacunes, secondary to an old hemorrhage; and type III lacunes, secondary to perivascular dilatations [62]

AKTIVASI ENDOTEL

Beberapa studi patologi dan klinis mendukung hipotesis bahwa ada beberapa bentuk stroke lakunar, isolated lacunar infarct (ILA) yang disebabkan oleh plak ateroma kecil dan stroke lakunar dengan penyerta white matter lesions (WML) difus, dan asymptomatic lacunar infarct (aLAC), yang disebabkan oleh kerusakan difus pada dinding pembuluh darah.

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

Fungsi dari sel endotel vaskular dapat dinilai secara *in vivo* dengan mengukur level molekul bersirkulasi yang berasal dari endotel. Karena fungsinya sebagai barier hemostatik, sejumlah endothelium-derived protein tampaknya terkait dengan hemostasis dan koagulasi. Faktor von Willebrand menghubungkan platelet dengan kolagen subendotel. Pada plasma, faktor tersebut beredar dalam kompleks nonkovalen dengan faktor VIIa.

Tissue factor normalnya hanya encountered oleh darah pada kasus disrupsi endotel, namun banyak variasi agen dapat menyebabkan ekspresi tissue faktor pada cultured endothelial cells. Dengan berikatan kepada faktor VIIa, TF menginisiasi jalur ekstrinsik koagulasi. Thrombomodulin normalnya terekspresi pada permukaan sel endotel, yang memediasi aktivasi proteiin C antikoagulan. Tissue plasminogen aktivator mengubah merubah plasminogen menjadi plasmin, yang melisis bekuan darah. Aktivitas tPA diinhibisi oleh plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1), yang juga disekresi oleh endotel. (jurnal aktivasi endotel)

Hubungan antara stroke iskemik dan disfungsi endotel telah diketahui, namun banyak pasien dengan stroke memiliki hipertensi atau diabetes yang atau mengkonsumsi obat-obatan yang menyebabkan disfungsi endotel. Ateroma arteri besar juga berhubungan dengan disfungsi endotel. Review sistematis baru-baru ini

membahas tentang disfungsi endotel pada stroke lakunar namun tidak mengontrol faktor resiko paparan maupun sub tipe stroke lain. (Stevenson, 2010)

INFLAMASI

Sekitar 30% dari pasien stroke iskemik merupakan infark lakunar. Dan 25-35% diantaranya mengalami perburukan neurologis dalam beberapa jam pertama onset serta memiliki prognosis lebih buruk. Meskipun beberapa faktor klinis berhubungan dengan progresifitas stroke lakunar, mekanisme yang terlibat belum diketahui dengan jelas.(castellanos, 2002)

Penelitian klinis dan eksperimental selama beberapa tahun terakhir menunjukkan bahwa mekanisme inflamasi berperan dalam stroke yang menginduksi kerusakan otak. Peningkatan level sitokin seperti interleukin (IL-1), tumor necrosis factor (TNF), dan IL-6, intercellular adhesion molecule (ICAM-1), observed setelah iskemia otak.(castellanos, 2002)

Studi klinis melaporkan peningkatan level sitokin proinflamasi dan molekul adesi pada darah perifer dan cairan serebrospinal dari pasien stroke iskemik. Tingginya konsentrasi IL-6 pada cairan serebrospinal dan plasma berhubungan dengan ukuran infark yang lebih besar, perburukan neurologis, dan keluarnya buruk tidak tergantung pada sub tipe stroke. Bagaimanapun, meskipun akumulasi kejadian mendukung inflamasi memediasi kerusakan berperan pada iskemia otak, masih belum jelas apakah inflamasi juga berperan dalam progresifitas dan keluaran stroke lakunar. (castellanos, 2002)

Sebuah studi menganalisa 113 pasien infark lakunar dengan 24 jam onset dengan tujuan menginvestigasi faktor klinis dan biokimia pada perburukan klinis

dini. Perburukan didefinisikan sebagai turunya satu poin pada motorik berdasar Canadian Stroke Scale antara inklusi dan 48 jam. Buruknya keluaran dalam tiga bulan berdasarkan Barthel Index. Interleukin 6, TNF, ICAM-1 dinilai dengan enzyme-linked immunoabsorbent assay dalam sampel darah saat pasien masuk rumah sakit.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa tingginya marker inflamasi dalam darah terkait dengan perburukan neurologis dini dan buruknya keluaran fungsional pada infark lakunar. Temuan ini mendukung bahwa inflamasi berperan pada injury otak stroke lakunar (Castellanos, 2002).

Faktor yang terkait dengan perburukan neurologis pada stroke akut telah diteliti pada beberapa studi baru-baru ini. Pada 10 studi yang melibatkan 3022 pasien, dilaporkan jumlah perburukan stroke antara 12%-42% jika semua tanda dipertimbangkan. Bila hanya dibatasi pada progresifitas defisit fokal terjadi pada 12%-36% pasien. Bagaimanapun interpretasi dan perbandingan hasil studi-studi ini masih sulit mengingat perbedaan definisi dari progresifitas itu sendiri, yang biasanya meliputi penurunan kesadaran ataupun penyebab non neurologis seperti penyakit jantung maupun infeksi (Steinke, 2002).

FAKTOR RESIKO

Hubungan antara faktor resiko vaskular dan penyakit pembuluh darah kecil masih belum sepenuhnya dipahami. Hipertensi, diabetes melitus, hiperkholesterolemia dan merokok sama seringnya pada pasien dengan aterotromboemboli sebagaimana pada stroke lakunar. (Wardlaw, 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, 2010).

Risk factors and etiologies that are related to the appearance of lacunar infarctions are described together in the following sections.

Age

Most patients with lacunar infarction are aged between 55 and 75 years. When the occurrence of lacunar infarction in four subgroups of age (<65 years, 65–74 years, 75–84 years and ≥ 85 years) was assessed in a clinical series of patients with lacunar stroke, lacunar infarct was the most frequent stroke subtype

in patients under the age of 65 years (29.6%) and in the group aged 65–74 years (31.7%) (Table 2) [26]. The occurrence of lacunar stroke in young adults under the age of 45 years is rare (8% in a clinical series of 227 patients) [27].

Sex

In most studies, the incidence of lacunar infarction is higher in males [16,27,28], independent of the patient's age.

Hypertension

Hypertension is simultaneously a risk factor (for atherosclerosis) and a cause (of lipohyalinosis) of lacunar infarct. Hypertension was

present in 97% of cases and was considered a specific etiology of lacunar infarcts by Fisher [11]. Hypertension is a major independent risk factor for stroke in general, and is the major risk factor for lacunar stroke since the prevalence of hypertension is higher in lacunar infarction (>70%) than in other subtypes of stroke [15,27,28]. In

addition, the presence of multiple lacunar infarctions is significantly associated with the presence of hypertension [29]. Hypertension is also related to leukoaraiosis and the presence of silent lacunar infarction, as well as the presence of recurrences and a higher risk of cognitive deterioration in patients with lacunar stroke [19,3

Diabetes mellitus

Diabetes is a risk factor for and probably the etiology of some lacunar infarctions, such as hypertension, but the incidence of diabetes is much lower: 11% in the series of Fisher [11], 16% in the series of Norrving and Staff [28] and 29% in both our personal experience [27] as in the series of Mast et al. [31]. However, the prevalence of diabetes mellitus is also higher in lacunar infarcts than in the other subtypes of stroke [21], confirming that it is an independent risk factor for lacunar infarction, particularly in cases of multiple lacunar infarcts [31]. The presence of diabetes is associated with a worse functional recovery in patients with lacunar stroke [30].

Heart disease

Ischemic heart disease is a cerebrovascular risk factor and an indicator of generalized atherosclerosis, with an incidence of 26% in our series [27] and between 17% [28] and 39% [32] in other series published in the literature. In the very elderly (patients aged 85 years and older) the higher occurrence of atrial fibrillation (28.2 vs 8.7% in patients under 85 years of age; odds ratio [OR] = 3.77) and the lower prevalence of hypertension (61.5 vs 77.3%; OR = 0.35) and diabetes (7.7 vs 28.4%; OR = 0.16) suggest that the cardioembolic pathogenic mechanism may be more frequent than generally established for lacunar infarcts [33]. However, emboligenous cardiopathy as the only demonstrable etiology has been found in 4% of lacunar infarctions [34] and its role in the etiology of lacunar infarction is very rare [32].

Carotid atherosclerosis

Carotid atherosclerosis manifested in the form of carotid stenosis, with a reduction of the lumen (>50%) has been shown in

8–13% of lacunar infarcts [35,36]. Carotid stenosis is certainly an

indicator of generalized atherosclerosis, and may intervene as a

cause of stroke through an artery–artery emboligenous mechanism. In a

¹⁵ clinical study, 8% of patients with lacunar infarction had ¹⁵ intermittent claudication. In

these patients, carotid

artery stenosis greater than 50% was found in 15.4% of cases

as compared with 6.5% in the remaining patients, and was an independent predictor (OR = 3.17) of lacunar infarction associated with intermittent claudication [36]. In another study, history of diabetes (OR = 1.37) and hyperlipidemia (OR = 1.33) were associated independently with lacunes in patients with carotid artery stenosis [37].

Transient ischemic attacks

In clinical studies, prior transient ischemic attacks (TIAs) are documented in approximately 20% of cases of lacunar infarcts [21]. No correlation has yet been documented among the

type of lacune, severity of the clinical deficit and occurrence of TIAs. Compared with TIAs in large vessel infarcts, TIAs in lacunar infarcts have a higher number of episodes, a longer duration of neurological deficit in each TIA, and a shorter latency between the first and last TIA and the definitive infarction. Stepwise or stuttering onset is more common in lacunar infarcts with TIA than in those without. There is a positive

correlation between the number of prior TIAs and the volume of the lacunar infarct [38].

Smoking

Smoking is a risk factor for lacunar infarction, with incidence rates ranking between 28 [28] and 68% [32]. In two case-control studies, smoking increased the risk of lacunar infarction by 2.3- [39] and

6.6-times [40], respectively.

Other risk factors

Case-control studies showed that hypercholesterolemia [39,40], alcohol consumption [40], high hematocrit [39,40] and use of oral contraceptives [39,40] are not risk factors for lacunar infarcts. In a clinical study [41], plasma homocysteine level was associated with age and other lifestyle factors, and contributed to a risk for silent brain infarction. Most lesions were less than 10 mm in diameter and were usually located in subcortical white matter or basal ganglia. In another study, plasma total homocysteine levels appeared to be associated with lacunar infarctions [42].

Lacunar infarcts of unusual etiology

In less than 5% of cases lacunar infarcts may be caused by other etiologies, mainly hematological diseases and infectious or inflammatory arteritis. Hematological disorders associated with lacunar

stroke include polycythemia vera, essential thrombocythemia and primary antiphospholipid antibody syndrome. Embolism from a carotid atherosclerotic plaque or associated with severe stenosis of a perforating arteriole and cerebral amyloid angiopathy are other uncommon etiologies [21,43].

Infectious arteritis due to neurosyphilis, neurocysticercosis, neuroborreliosis and AIDS have also been associated with lacunar

infarction. ¹ In patients with first-ever stroke, chronic *Helicobacter pylori* infection detected by IgG antibodies was associated with ¹ risk of small artery occlusion.

Moreover, inflammatory arteritis in systemic lupus erythematosus or granulomatous angiitis and polyarteritis nodosa

have been related to lacunar infarctions, although in cases of polyarteritis nodosa, lacunar strokes are due to thrombotic microangiopathy, not vasculitis. Drug abuse, particularly of cocaine and psedoxanthoma elasticum, may produce small, deep infarcts.

Banyak pasien penyakit pembuluh darah kecil tidak mempunyai riwayat hipertensi. Tujuh puluh otopsi pada pasien yang secara patologis yang memiliki penyakit pembuluh darah kecil, faktor resiko vaskular sebagian besar tidak ada. Hipertensi adalah faktor resiko kunci untuk hiperintensitas substansia alba, namun hubungan antara hiperintensitas substansia alba dengan tekanan darah kompleks. Pada beberapa studi longitudinal, peningkatan tekanan darah beberapa tahun sebelumnya tampaknya lebih berhubungan dengan white matter hyperintensities dibandingkan tekanan darah concurrent, meskipun apakah tekanan darah sistolik maupun diastolik yang lebih berperan masih belum jelas. Baik tekanan darah sistolik maupun diastolik sebelumnya menunjukkan prediktor progresifitas white matter hyperintensities pada beberapa studi. Pada studi observasional, penatalaksanaan yang efektif dengan antihipertensi terkait dengan penurunan progresifitas WMH. Bagaimanapun pada studi percobaan acak, terapi antihipertensi

menunjukkan sedikit atau tidak ada efek pada perlambatan progresifitas WMH. Temuan ini mungkin terkait dengan pendeknya periode intervensi atau rentang umur yang lebih muda (rata-rata umur 60-65 tahun) pasien yang dilakukan intervensi. Baik integritas substansia alba dan burden WMH are highly heritable. Mungkin hubungan dari penyakit pembuluh darah kecil dengan tekanan darah adalah pada tingkat lokus genetik daripada hubungan akibat langsung (Wardlaw 2013).

Intinya adalah bukan pada devalue peran tekanan darah pada SVD, namun lebih supaya mekanisme lain tidak terlupakan. Jika hubungan antara WMH dan hipertensi dijelaskan sebagian oleh genetik, maka terapi antihipertensi untuk prevensi SVD mungkin tidak seefektif yang diharapkan, meskipun sangat efektif pada pencegahan penyakit aterosklerotik arteri besar. Sebaliknya, faktor risiko seperti hipertensi dan merokok mungkin terutama mengeksaserbasi SVD pada yang memiliki banyak predisposisi. Oleh karenanya pencegahan exacerbating faktor risiko seperti hipertensi dan merokok terutama efektif jika SVD vulnerability teridentifikasi. (Wardlaw, 2013)

Merokok adalah faktor risiko vaskular lain yang umum terkait dengan WMH. Statin tidak mencegah progresifitas WMH. Peran homosistein, B12, dan folat pada SVD cukup kompleks. Meskipun homosistein tampaknya tidak terkait dengan penyakit aterosklerotik arteri besar (infark miokard), asam amino mungkin terkait dengan SVD. Beberapa evidens yang ada tentang progresifitas lambat dari WMH pada pasien dengan WMH yang lebih parah yang diberikan B12 dan folat. Diperlukan data yang lebih jauh tentang homosistein, B12, dan folat. (Wardlaw, 2013)

KEGAGALAN ENDOTEL

Banyak evidens menyebutkan bahwa kegagalan endotel dini merupakan presipitan utama penyakit pembuluh darah kecil. Pada tingkat kapiler, endotel berperan sebagai kunci sawar darah otak, suatu struktur yang penting untuk konservasi fungsi neuron pada drosophila hingga manusia. Sawar darah otak impedes pintu masuk banyak obat ke otak, oleh karenanya potensi terapi terbatas, struktur ini umumnya tampak sebagai hindrence.

Pandangan ini, ditambah dengan tidak adanya metode studi in vivo, menunjukkan bahwa pemahaman kita tentang peran endotel pembuluh darah otak termasuk sawar darah otak pada patogenesis penyakit hanya dalam tahap awal.

Sel endotel pembuluh darah otak berikatan bersama-sama oleh tight junction yang terdiri dari occludins dan claudin. Secara fungsional, sawar darah otak merupakan suatu struktur yang lebih kompleks dibandingkan endotel karena barrier encompasses bermacam-macam membran basement dan terkait dengan ruang perivaskular, perisit, glia limitans, dan astrocyte end feet. Semua komponen ini berhubungan, berkontribusi terhadap fungsi sawar, dan penting untuk memahami etiopatogenesis dari penyakit pembuluh darah kecil (gambar 6).

Otoregulasi banyak terjadi pada tingkat arteriol, namun respon aliran darah lokal yang cepat terhadap aktivitas neuron juga meliputi respon kapiler melalui pericyte. Pada konteks ini harus dicatat bahwa lebih banyak glia, sel endotel, dan perisit pada otak dibanding neuron, dimana area permukaan endotel serebrovaskular diperkirakan seluas lapangan tenis, dan sekitar 20% cardiac output diperlukan untuk

kebutuhan metabolisme dari otak. Untuk itu, perubahan kecil yang terjadi selama beberapa tahun dapat memberikan efek terhadap endotel serebrovaskular, dan akhirnya pada fungsi otak. (Wardlaw, 2013)

Dua poin yang dapat menjelaskan bagaimana penyakit pembuluh darah kecil dapat menghasilkan lesi yang berbeda di lokasi yang berbeda pada otak dan cabang pembuluh darah (gambar 6). Yang pertama, tight junction endotel paling tight di kapiler, dimana fungsi sawar adalah paling penting, dan paling jelek di endotel arteriol dan venule. Penjelasan hipotesis ini adalah bahwa efek dari kegagalan endotel akan tampak lebih awal pada arteriol perforating yang lebih besar dan proksimal dibandingkan kapiler yang lebih kecil. Perbedaan ini dapat menaruh pada perbedaan terjadinya penyakit arteri proksimal dan infark lakunar pada ganglia basalis sebelum hiperintensitas substansia alba yang lebih difus pada sentrum semiovale (dimana jaringan dilayani oleh arteri dan kapiler yang lebih kecil). Poin kedua terkait dengan bagaimana anatomi dari ruang perivaskular dibedakan dari lokasi, dan bagaimana arteri perforating ganglia basalis memiliki dua lapisan leptomeningeal, sedangkan arteri memasuki substansia alba dalam dari korteks superfisial hanya memiliki satu lapisan. Ruang perivaskuler drain cairan intersisial (Gambar 4&6). MRI menunjukkan hubungan yang tertutup antara ruang perivaskuler yang terlihat pada ganglia basalis dan di sentrum semiovale. Ditambah dengan ruang perivaskuler yang terlihat pada ganglia basalis berhubungan dengan stroke lakunar, sedangkan ruang perivaskuler yang tampak pada kombinasi ganglia basalis dan sentrum semiovale berhubungan dengan hiperintensitas substansia alba. Perbedaan anatomi regional dari ruang perivaskuler yang tampak dapat menjelaskan hubungan yang kompleks dengan

patologi penyakit pembuluh darah kecil mengarah pada ruang perivaskuler yang tampak dan kerusakan arteri perforating dan infark lakunar terutama di ganglia basalis, dimana banyak hiperintensitas substansia alba cenderung terbentuk di sentrum semiovale. (wardlaw, 2013)

Mengapa terjadi kegagalan endotel?

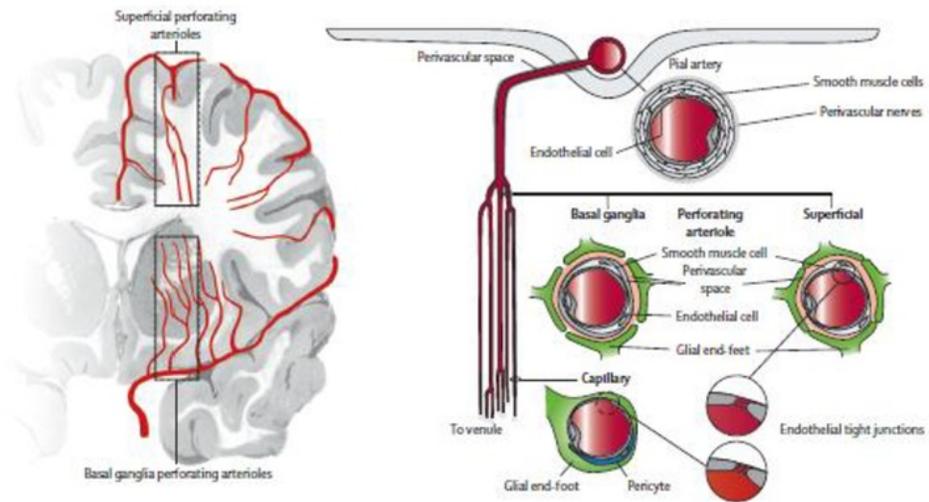
Endotel serebrovaskuler menjadi permeabel sejalan dengan umur. Pasien dengan umur 70-80 tahun memiliki sawar darah otak yang hampir dua kali lebih permeabel dibandingkan pasien yang berumur kurang dari 70 tahun. Hingga enam puluh tahun, peningkatan permeabilitas sawar darah otak meningkat tiap dekade kemungkinan kurang marked dibanding yang berumur lebih dari enam puluh tahun, mendukung bahwa seperti tampilan penuaan, hilangnya integritas endotel dapat dimulai pada orang yang berbeda dengan usia yang berbeda. Proses yang aggravate kegagalan endotel atau yang berkontribusi pada kerusakan luar endotel dapat membrikan efek yang lebih buruk progresif seiring seseorang semakin tua. In addition to advancing normal age, many nonspecific, dan belum dipahami stimulus yang berpengaruh endotel serebrovaskular. Misalnya, pada suatu studi eksperimen, nyeri perifer non spesifik (nyeri pada telapak kaki tikus) membuka sawar darah otak. Amyloid meningkatkan permeabilitas sawar darah otak, penjelasan yang mungkin untuk permeabilitas sawar darah otak yang terganggu ditemukan pada pasien dengan penyakit Alzheimer. Inflamasi berpengaruh terhadap sawar darah otak, meskipun belum sepenuhnya dipahami merupakan komponen dari penyakit pembuluh darah kecil. Sejak 110 tahun yang lalu, infiltrasi sel inflamasi telah dicatat secara patologis

pada arteri penetrating dan jaringan perivaskular pada pasien dengan penyakit pembuluh darah kecil (gambar 5). Marker inflamasi plasma meningkat pada pasien stroke lakunar dan berhubungan secara genetik dengan progresifitas dari infark lakunar. Bagaimanapun, penyebab inflamasi, apakah merupakan respon non spesifik terhadap stimulus sistemik perifer, inflamasi sistemik, atau respon otak spesifik tidak diketahui. Diet tinggi garam meningkatkan tekanan darah dan meningkatkan resiko stroke, meskipun hubungan antara asupan garam dan stroke tidak linear dan tidak seluruhnya dari hipertensi. Diet tinggi garam mengeksaserbasi stres oksidatif pada orang yang sensitif terhadap garam. Dan diet menurunkan asupan garam tidak hanya menurunkan tekanan darah, tetapi juga menurunkan stres oksidatif dan kekakuan pembuluh darah. Garam berpengaruh terhadap pembuluh darah manusia melalui penurunan nitric oxid dan gangguan vasodilatasi. (Wardlaw, 2013)

Ruang perivaskuler mengalirkan cairan intersisial dari parenkim otak dan tampak dilatasi pada MRI seperti pada multipel sklerosis, pada penyakit pembuluh darah kecil, dan terkait peningkatan permeabilitas endotel pada pasien penyakit pembuluh darah kecil. (Wardlaw, 2013)

Hiperintensitas substansia alba tampak di sekitar ruang perivaskular pada pencitraan (gambar 4), dimana menyokong kegagalan fokal dari pengaliran cairan intersisial dengan peningkatan air yang terlokalisasi di otak, atau efek dari aktivitas sel inflamasi fokal, pada multipel sklerosis. Iskemia, yang mungkin terjadi sekunder dari disfungsi endotel dan gangguan autoregulasi (pembuluh darah yang kaku tidak dapat merespon stimulus vasodilatasi), menginduksi matriks metalloproteinase. Endopeptidase yang teraktivasi ini merusak tight junction endotel

protein claudin dan occludin, dan dapat mempercepat kerusakan endotel. Cairan interstisial mengalir sepanjang ruang perivaskular mungkin tergantung pada pulsasi arteriol di sekitarnya. The miling mungkin menjadi kurang efektif sejalan dengan kakunya arteriol, pada pasien dengan SVD. Perubahan permeabilitas sawar darah otak juga berperan dan lebih besar pada pasien dengan demensia, terutama demensia vaskular. SVD adalah penyebab tersering demensia vaskular, dan SVD seringkali muncul bersama alzheimer. Baru-baru ini penyngatan kontras MRI menunjukkan bahwa sawar darah otak pada substansia alba jauh dari infark akut apapun lebih permeabel: pada pasien dengan stroke lakunar dibandingkan stroke kortikal arteri besar (gambar 7). Meskipun sinyal gadolinium terdeteksi di otak dengan tehnik MR ini sangat rendah, masih mungkin untuk menunjukkan peningkatan permeabilitas sawar darah otak dengan peningkatan umur dan dengan peningkatan jumlah ruang perivaskular (Wardlaw, 2013).



Gambar. Arterior perforating menunjukkan pola percabangan mirip pohon poplar. Arteriol memiliki lapisan otot polos dan dikelilingi ruang perivaskuler yang dibatasi oleh membran yang terkait membran pial. Dua lapisan yang mengelilingi arteriol basal ganglia, dan satu lapisan yang mengelilingi arteriol perforating superfisial. Endotel kapiler membentuk sawar darah otak dan erat hubungannya dengan perisit, mikroglia, astrosit, dan sel glia dengan neuron. Endotel berlanjut di arteriol, namun pada tingkat arteriol sel endotel tight junction kurang erat dibandingkan tingkat kapiler. Sehingga dinding arteriol kurang terlindungi dari konsekuensi kegagalan endotel dibanding dinding kapiler. Jaringan sekitar arteriol basal ganglia lebih terlindungi dari efek penyakit vaskular dibandingkan jaringan di sekitar arteriol perforating superfisial. Gambar ini dibuat oleh Antonia Weingart, Institute for Stroke and Dementia Research, University of Munich, Germany.

(Wardlaw, 2013)

BAB VI

SINDROM LAKUNAR

Iskhemia pada lakunar terjadi pada arteri perforating tunggal dalam dapat menyebabkan infark pada area yang terbatas. Sebagian besar lakunar terjadi pada area nukleus lentiformis, namun tidak tampak seperti sindrom stroke, melainkan merupakan penyebab penting dari penurunan kognitif. Lakunar yang lain terjadi pada tempat yang strategis seperti kapsula interna dan pons, yang secara klinis mengganggu jalur ascending dan descending yang terkonsentrasi, dengan hasil defisit

klinis yang luas bisa terjadi dari suatu lesi yang secara anatomis kecil. Bagaimanapun, lesi ini kurang lebih dapat menyebabkan gangguan akut dari kognitif yang lebih tinggi atau fungsi visual dibandingkan yang mengenai korteks. (Warlow, 2008)

Awalnya sejumlah kecil sindrom klinis terkait dengan lakunar yang relevan dengan hasil pemeriksaan postmortem. Selanjutnya disebut sebagai sindrom lakunar klasik, dan sensitifitas maupun spesifisitasnya diuji dengan CT maupun MRI. Semenjak itu banyak sindrom lain dilaporkan dalam hubungannya dengan gambaran CT atau MRI infark kecil dalam namun jarang asosiasinya mungkin terkait dengan variasi individu pada anatomi vaskuler, kecil manfaatnya bagi klinisi. (Warlow, 2011)

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 B.B., Schneck M.J. 2012)

Lakunar bisa tunggal atau jamak, simtomatis maupun asimtomatis. Setidaknya ada dua puluh sindrom lakunar telah dijelaskan. Sindrom lakunar merupakan suatu prediktor terjadinya infark lakunar, dengan nilai prediktif sekitar 84%-90% (Gan dkk, 1997).

Sindrom lakunar klasik dan tipikal

(1) hemiparesis murni motorik

(2) stroke murni sensorik

(3) stroke sensorimotor

(4) ataksia homolateral dan paresis krural (hemiparesis ataksik)

(5) sindrom disartria-clumsy hand.

Sindrom lakunar atipikal

Disartria dengan paresis fasial sentral

Disartria murni

Hemiataxia murni

Hemikorea–hemibalismus

Lakunar yang banyak bisa terkait dengan penurunan fungsi kognitif. Nyeri kepala jarang pada pasien infark lakunar (Bradley, 2012).

VI. 1 Pure motor stroke

Hubungan defisit motorik murni dan lakunar ditemukan pada awal abad ke-20. Sindrom akan dibahas detail sebab merupakan sindrom yang paling sering ditemukan dibanding yang lain. (Mohr, 2008, caplan 2009). Fisher dan Curry mendefinisikan PMS sebagai paralisis komplit atau inkomplit dari wajah, lengan, dan tungkai pada satu sisi tanpa disertai gangguan sensoris, visual, maupun afasia. Pada lakunar di pons, hemiplegia tanpa disertai vertigo, tuli, tinitus, diplopia, ataksia cerebellar maupun nistagmus. Disini sensoris bisa terkena namun bukan merupakan tanda yang harus ada. Kriteria di atas menunjukkan bahwa lesi terjadi pada jalur motorik yang terkumpul saling berdekatan, berbeda dengan lesi pada korteks yang cukup luas untuk menyebabkan kelemahan area homunkulus wajah, lengan dan tungkai hampir selalu akan mengenai jalur fungsi kognitif dan visual. (Warlow, 2011)

Pasien dengan sindrom lakunar seharusnya tidak mengalami afasia, gangguan visual, tidak mengalami gangguan fungsi brainstem yang jelas dan tidak mengalami drowsiness pada waktu apapun setelah stroke kecuali disebabkan oleh kondisi non vaskular. (Warlow, 2011)

Pure motoric stroke seringkali disebabkan oleh lesi pada kapsula interna, basis pons, atau korona radiata dengan ciri hemiparesis atau hemiplegi kontralateral meliputi wajah, lengan, dan perluasan yang lebih jarang yaitu tungkai. Disertai disartria ringan, terutama saat onset stroke. Seharusnya tidak ada afasia, apraksia, atau agnosia, dan tidak ada gangguan sensoris, visual, maupun gangguan fungsi kortikal yang lebih tinggi. (Bradley, 2012)

Laporan sembilan kasus otopsi, enam diantaranya lakuna pada kapsula interna, dan tiga di pons. Sejak saat itu, kasus PMS dilaporkan dengan lakunar pada sisi lain sepanjang perjalanan traktus kortikospinal, termasuk korona radiata, pedunkulus serebri dan piramid medulla. Awal tahun 1980-an, dilaporkan serial kasus dengan defisit motorik murni yang sedikit lebih terbatas (seperti kelemahan hanya pada wajah dan lengan, atau lengan dan tungkai) terkait dengan infark kecil dan dalam pada CT, membuat kecenderungan pada istilah PMS dibandingkan original *pure motor hemiplegia*. Harus ditekankan bahwa definisi yang digunakan menyatakan seluruh lengan dan tungkai harus terkena. Infark terjadi pada korona radiata atau zona penghubung diantara korona radiata dan kapsula interna dimana serabut saraf relatif lebih tersebar dibandingkan di kapsula interna atau pons. Kasus dengan defisit yang lebih terbatas ini mungkin lebih baik dijelaskan sebagai sindrom lakunar parsial dibandingkan klasik. (Warlow, 2011)

Lesi yang menyebabkan terjadinya PMS biasanya adalah pada kapsula interna. Tiga tipe dari lesi kapsula interna yang menyebabkan PMS dijelaskan oleh Rascol dkk adalah: 1. Lesi besar yang spanning kornu anterior dan posterior, disebabkan oklusi arteri lentikulostriata lateral besar, 2. Infark kapsulopalidal dengan predominasi kornu posterior dari kapsula pada teritori arteri lentikulostriata medial, 3. Lesi pada kornu anterior kapsula interna dan nukleus kaudatus pada regio suplai arteri lentikulostriata lateral atau arteri rekuren Heubner. (Caplan, 2009)

Studi dengan MRI menunjukkan pasien dengan PMS dapat juga mengalami lesi pada midbrain, pons, dan medula, yang mengenai jaras kortikospinal desenden pada pedunkulus serebri, basis pons, dan medula piramid. (Caplan, 2009)

VI. 2 Pure Sensory Stroke (PSS)

Dibandingkan PMS, PSS lebih jarang. Meskipun definisi pada tulisan orisinal menyebutkan bahwa seharusnya ada gangguan sensoris yang objektif, pada tulisan berikutnya Fisher menyebutkan bisa juga kasus dengan gejala sensoris yang persisten tanpa adanya tanda objektif. Lesi pada talamus memberikan karakteristik sindrom yang terbatas seperti tangan dan mulut, dan tangan, mulut dan kaki, dan meskipun seluruh ekstremitas tidak terkena, seringkali sebagian besar disebabkan oleh infark lakunar. Secara keseluruhan sebagian besar lesi menyebabkan PSS adalah di talamus. (Warlow, 2008)

Pure sensory stroke memiliki nilai prediktor lakunar infark yang lebih rendah, bisa terkait dengan lakuna pada nukleus ventroposterolateral talamus. Bagaimanapun infark kortikal dari girus postsentralis bisa menunjukkan sindrom serupa. Stroke

murni sensorik dicirikan dengan parestesi, rasa tebal, dan defisit hemisensori unilateral melibatkan wajah, lengan, tubuh, tungkai. (Bradley, 2012)

Untuk diterima sebagai PMS, PSS atau sensorimotor, defisit yang relevan harus melibatkan minimal dua dari tiga area dari wajah, lengan dan tungkai, khusus pada lengan harus meliputi seluruh lengan bukan hanya tangan. Beberapa sindrom batang otak juga mungkin disebabkan oleh infark lakunar. (Warlow, 2008)

VI. 3 Homolateral ataxia and crural paresis ¹ dysarthria-clumsy hand syndrome and ataxic hemiparesis

Pada beberapa pasien infark lakunar, gambaran klinis meliputi kombinasi kelemahan, tanda piramidal, dan ataksia serebelar. Sindrom ini awalnya disebut dengan homolateral ataxia and crural paresis pada pasien dengan predominasi ekstremitas bawah. Fisher menyebutnya sebagai ataxic hemiparesis, mengindikasikan bahwa lengan dan tungkai bisa terlibat secara bervariasi, namun tanda utama sindrom ini adalah kombinasi dari tanda serebelum dan tanda motorik pada ekstremitas satu sisi. Pada beberapa pasien juga didapatkan gejala sensoris ipsilateral dari abnormalitas motorik. (Caplan, 2009)

Sindrom yang satu ini kurang umum diterima sebagai sindrom klasik lakunar, dibandingkan dengan PMS dan PSS. Kemungkinan karena sulitnya interpretasi beberapa tanda fisik dan fakta bahwa sindrom ini jarang. Homolateral ataksia dan paresis krural dijelaskan sebagai kelemahan pada ekstremitas bawah, terutama

pergelangan kaki dan jari-jari kaki, tanda Babinski dan dismetria pada lengan dan tungkai pada sisi yang sama. (Warlow, 2008)

Ataksia homolateral dan paresis krural seringkali disebabkan oleh lakuna baik pada kornu posterior kontralateral atau basis pons kontralateral. Gejalanya berupa kelemahan, terutama ekstremitas bawah, inkoordinasi ipsilateral dari lengan dan tungkai. (Bradley, 2012)

VI. 4 Sindrom Dysarthria clumsy hand

Pada sindrom dysarthria clumsy hand, meskipun defisit dijelaskan sebagai disarthria dan clumsiness tangan, dua diantara tiga pasien memiliki tanda disfungsi piramidal pada tungkai ipsilateral, dan keduanya memiliki cara berjalan ataksik. Pada laporan terakhirnya, Fisher tiga orang pasien yang mengalami nistagmus vertikal prominen dengan kelemahan dan tanda serebelar memberikan istilah baru hemiparesis ataksik, seharusnya digunakan pada kasus ini dan kasus dengan homolateral ataksia dan krural paresis. (Warlow, 2008)

Sindrom disarthria clumsyhand biasanya disebabkan oleh lakuna kecil pada porsi yang lebih belakang dari basis pons, mengenai jaras kortikobulbar dekat lemniskus medialis. Seringkali kelemahan fasial dan lingual berat, namun pemeriksaan tangan dan lengan hampir normal, pasien mengeluh awkwardness. (Caplan, 2009)

Telah dilaporkan bahwa kriteria yang kaku dari sindrom disarthria clumsy hand digunakan, prediksi lesi pada pons kontralateral namun studi yang terbaru yang menggunakan MRI dan CT scan melaporkan bahwa 40% di kapsula interna. Di sisi lain (Warlow, 2008)

Disarthria clumsy hand seringkali disebabkan oleh lakuna pada area dalam basis pons dengan ciri kelemahan fasial supranuklear, disarthria, disfagia, hilangnya kontrol motorik tangan, dan tanda babinski. (Bradley, 2012)

Di sisi lain, ada yang mengatakan bahwa homolateral ataksia dan paresis krural mungkin paling sering disebabkan oleh disebabkan oleh infark teritori arteri serebri anterior. (Warlow, 2008). Penjelasan lain yang mungkin adalah adanya lesi lain yang tidak tampak pada pencitraan. Sebuah studi melaporkan, hanya 5 dari 26 pasien (19%) dengan hemiparesis ataksik mengalami lebih dari satu infark kecil dan dalam pada pencitraan, namun gambaran pada pasien dengan PMS pada studi yang sama adalah serupa yaitu 6 dari 33 pasien (18%). Studi yang lain melaporkan bahwa 10% dari pasien dengan hemiparesis ataksik memiliki lesi dobel. Limb ataxia tidak secara langsung berimplikasi stroke serebelum dengan adanya tanda piramidal ipsilateral, namun mungkin disebabkan oleh infark lakunar atau perdarahan pada basal ganglia atau pons. (Warlow, 2008)

Terputusnya jaras pontoserebelar dapat menyebabkan inkoordinasi tipe serebelum dan ataksia. Hemiparesis ataksia seringkali disebabkan oleh lesi pons. Infark yang menyebabkan hemiparesis ataksia biasanya lebih kecil dan lebih rostral, dorsal, lateral dibandingkan lesi yang terkait dengan PMS. (Caplan, 2009)

VI. 5 Sensorimotor stroke

Dimasukkannya stroke sensorimotor sebagai sindrom lakuna klasik didasarkan pada hasil postmortem dari seorang pasien, dilaporkan hampir satu dekade setelah sindrom lakunar klasik lain. Hasil studi postmortem infark pada kapsula

interna juga memberikan gejala SMS. Dari MRI, kasus dengan SMS didapatkan infark yang lebih besar dibanding sindrom lakunar lain. Defisit sensoris dapat terjadi pada lesi di kornu posterior kapsula interna kemungkinan karena terputusnya jaras talamokortikal.

Dari stroke data bank, dimana SMS merupakan sindrom lakunar kedua paling banyak setelah PMS, 31% lesi terjadi pada kornu posterior kapsula interna, 22% pada korona radiata, &% pada genu kapsula, 6% pada kornu anterior kapsula, dan hanya 9% di talamus.

Stroke sensorimotor seringkali disebabkan oleh lakuna yang melibatkan kapsula interna dan talamus, atau kornu posterior dari kapsula interna, infark striatokapsular juga bisa memberikan sindrome yang menyerupai. Dicirikan dengan defisit motorik unilateral dengan defisit hemisensori superimposed. (Bradley, 2012)

Lesi pada korona radiata rata-rata hampir dua kali lebih besar dibandingkan kapsula, namun keduanya lebih besar dibandingkan lesi pada kelompok PMS. (Warlow, 2008)

BAB VII

DIAGNOSIS

Hasil CT scan yang positif menunjukkan adanya infark lakunar hanya 50%, bahkan pada tipe yang paling sering sekalipun yaitu pure motor stroke. Gambaran lakuna tergantung pada lokasinya. MRI jelas superior dibandingkan CT dalam

mengevaluasi lesi, terutama pada fosa posterior. MRI memiliki pengelompokan untuk stroke iskemik, yang meningkatkan kemampuannya dalam menemukan tempat strategis, infark kecil dan dalam (Daroff R., Fenichel G., Jancovich J., et al. 2012).

Evaluasi diagnosis yang kompleks meliputi MRA dan DWI secara signifikan dapat membedakan masing-masing subtype stroke berdasarkan ⁴ Trial of rg 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) atau the Oxford Community Stroke Project (OCSP) pengelompokan kriteria klinis pada pasien dalam 24 jam onset. Terutama diagnosis infark lakunar berdasarkan kriteria TOAST meningkat dari 35 hingga 100%, sedangkan OCSP 78% hingga 100% (Daroff R., Fenichel G., Jancovich J., et al. 2012).

Pada studi Northern Manhattan Stroke, dengan menggunakan CT atau MRI, Gan dkk, secara radiologis dapat mendeteksi infark kecil 84% pada lokasi yang tepat dari kasus-kasus sindroma lakunar. Secara radiologis lakuna dijelaskan sebagai lesi kecil dan dalam pada pencitraan umumnya berdiameter kurang dari satu sentimeter dengan densitas infark dengan lokasi yang dapat menjelaskan sindrom klinis. Beberapa lakunar terlalu kecil untuk dapat terlihat pada CT dan MRI kecuali pada scan kedua (Daroff R., Fenichel G., Jancovich J., et al. 2012).

Infark dalam yang besar, yang juga disebut sebagai superlakuna atau giant lakunes, dapat tampak pada CT atau MRI sebagai infark fokal, sisi dalam tanpa keterlibatan permukaan serebri. Masalah muncul pada interpretasi lesi dalam ini karena emboli dapat dimulai dari cabang MCA, menyebabkan skater infark melalui teritori lentikulostriata.

Pada kasus pure motor hemiparesis, lakunar paling sering ditemukan pada kapsula interna dan korona radiata, namun juga ditemukan di basal ganglia, pons, dan talamus. Sedangkan temuan di kapsula interna, korona radiata, talamu atau pons jarang dilaporkan pada kasus ataksik hemiparesis, disartria clumsy hand dan hemibalismus.

Pure sensory stroke dilaporkan pada infark talamus, dimana beberapa begitu kecil sehingga menyebabkan hilangnya proprioseptif saja tanpa melibatkan defisit nyeri maupun suhu.

Lesi vaskular terjadi pada pembuluh darah dengan diameter 200-400 mikrometer, sehingga mungkin tidak mengejutkan jika angiografi konvensional dan temuan MRA normal. (de mohr)

Sindrom lakunar yang didapatkan saat pasien masuk rumah sakit, seperti pure motor stroke atau sensorimotor stroke, hanya sedikit korelasinya dengan gambaran infark lakunar pada CT dalam lima belas hari, yaitu sekitar 51-60%. Obstacles utama adalah fakta bahwa infark kecil muncul lebih lama dibanding infark yang lebih besar, atau bahkan tetap tidak terdeteksi. Dan pada infark kecil yang multipel, tidak selalu mungkin untuk menunjukkan lakunar yang mana yang berkaitan dengan sindrom yang didapatkan (Reuck J, Hemelsoet D., Niewenhuis L, 2005).

Temuan scan tergantung pada lokasi dan ukuran lesi. Lakuna pada pons jarang tampak dengan baik pada CT, namun hampir selalu tampak dengan MRI. CT scan dapat mendiagnosa lakunar terbaik pada sindrom lakuna hemiplegi murni motorik. Rascol et al mendapatkan lesi hipodens pada CT pada dua puluh sembilan dari tiga puluh pasien dengan stroke murni motorik. (Caplan LR, 2009)

Lesi dibagi menjadi infark kapsulo-putamino-kaudatus besar dan infark kecil kapsulo pallidum atau kapsulo kaudatus. Beberapa pasien dengan infark besar menunjukkan abnormalitas angiografi pada arteri lentikulostriata. Lainnya dilaporkan oklusif arteri serebri media pada pasien dengan infark basal ganglia dan kapsula besar. Di sisi lain, pasien dengan stroke murni sensorik jarang menunjukkan lesi yang tampak pada CT scan (Caplan LR, 2009)

MRI tidak diragukan lagi lebih superior dibanding CT dalam imejing infark kecil brainstem dan talamus. Rothrock dkk mengevaluasi 31 pasien dengan diagnosis klinis infark lakunar. Dua puluh tiga pasien (74%) menunjukkan lesi serupa pada MRI.

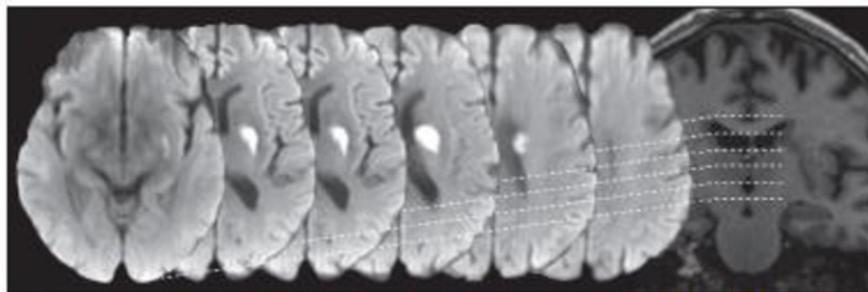
Studi lain dari 110 pasien, MRI efektif dalam menggambarkan infark lakunar pada 89 pasien. Ketika diberi gadolonium, pada infark lakunar akut terjadi penyngatan. Penggunaan penyngatan mungkin berguna pada ketika klinisi menemukan lesi lebih dari satu. Umumnya, hanya lesi akut yang terjadi penyngatan. Meskipun batas atas ukuran lakunar yang dipertimbangkan adalah lima belas milimeter, studi dari 890 pasien stroke korea menemukan bahwa ukuran lesi saja pada MRI tidak menunjukkan penyebab adalah lakunar atau non lakunar.

DWI terutama berguna untuk menggambarkan infark lakunar segera setelah munculnya gejala juga untuk membedakan infark lama atau baru karena hanya infark baru yang akan tampak pada DWI.

CT atau MRI penting untuk mengeksklusi perdarahan kecil pada diagnosis banding, beberapa perdarahan dapat menyebabkan temuan yang identik dengan sindrom lakunar. (Caplan LR, 2009)

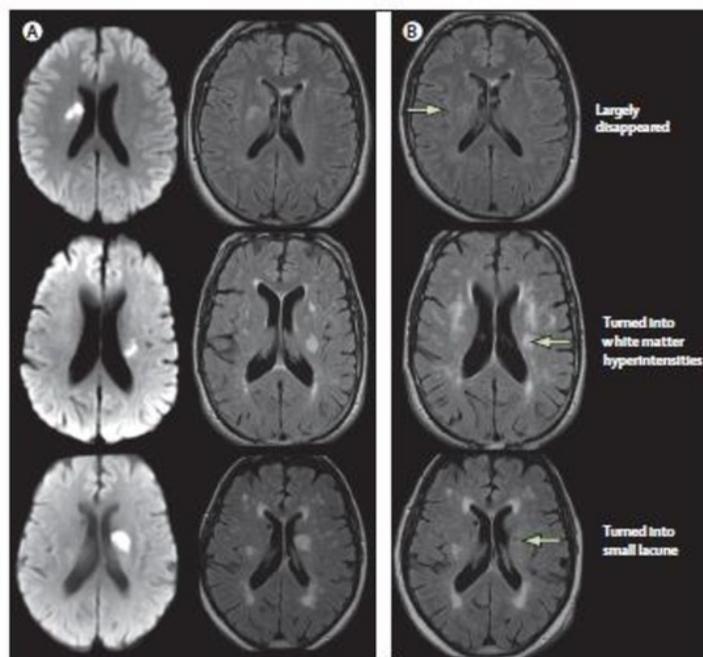
Rajajee dkk membandingkan CT scan akut dan MRI multimodal dalam mendiagnosa infark lakunar pada pasien onset gejala enam jam. Diantara lima belas pasien didiagnosa infark lakunar menggunakan kriteria klinis dan CT scan, MRI menunjukkan diagnosis yang berbeda pada lima pasien. Oklusi arteri besar tidak didapatkan pada MRA dari kelima belas sampel tersebut ini menunjukkan bahwa CT dan kriteria klinis tidak spesifik untuk penyakit arteri penetrating namun bisa efektif untuk mengeksklusi oklusi arteri besar. Melalui hemosiderin, MRI lebih efektif dibandingkan CT dalam membedakan lesi lama adalah hematoma kecil ataukah infark lakunar. (Caplan LR, 2009)

Dibandingkan dengan substansia alba dan nigra yang normal, infark lakunar akut memiliki peningkatan sinyal pada DWI, FLAIR, T2W, penurunan sinyal pada TIW dan low attenuation pada CT scan. Hanya sekitar 50% dari infark baru tampak pada CT scan, dimana setidaknya 70% tampak dengan DWI. (Wardlaw, 2013)



Gambar 2. Infark akut kecil dan dalam pada DWI dan T1W. Pada DWI, potongan aksial dari basal ganglia ke sentrum semiovale, kiri ke kanan. Pada T1W, potongan koronal, kanan. Perhatikan bentuk tubular pada potongan koronal infark mengikuti garis arteriol perforating.

Temuan imejing lesi akut normalnya lebih besar dari lesi lama sehingga menimbulkan pertanyaan tentang ukuran maksimum permissible dari infark lakunar akut, dan pentingnya menulis usia dari lesi. Infark akut mengkerut (shrinked) secara menyeluruh dan meninggalkan baik kavitas kecil atau lesi kecil mirip sinyal hiperintensitas substansia alba, atau kadang-kadang menghilang. Gambar (wardlaw 2



Gambar 3. Sekuel akhir yang umum akhir pada infark akut kecil dalam. A. DWI fase akut (kolom kiri), FLAIR (kolom kanan). B. Sekitar 1 tahun

kemudian FLAIR. Infark ini bisa mengalami: hilang (atas), tampak seperti white matter hyperintensity (tengah), atau kavitas membentuk lacune (bawah). FLAIR fluid attenuated inversion membaik.

¹ Technical limitations of the most modern CT scanners pre-vent the resolution of most lacunes smaller than 2 mm in

the internal capsule and almost all of those in the thalamus

MICROANGIOPATHIES (LACUNES) 505

and brainstem

22,257

because of an obscuring artifact. For

the lacunar syndromes documented in the NINCDS Stroke

Data Bank, a lesion was found in 35% of cases on the first

CT scan; most lesions were located in the posterior limb

of the internal capsule and corona radiata.

92

Repeated CT

scans increased the yield to 39%. Brainstem lesions were

not often visualized. The mean infarct volume in this cohort

was greater in pure motor and sensorimotor stroke syndromes than in ataxic

hemiparesis, dysarthria-clumsy hand,

and pure sensory stroke syndromes. In those patients with

pure motor stroke and posterior capsule infarction, there

was a correlation between lesion size and severity of hemi-paresis, except for the small number of patients whose

infarcts involved the lowest portion of the capsule, supplied by the anterior choroidal artery, where severe deficits occurred without regard for lesion size.

Enhancement

of small, deep infarcts on CT with intravenous contrast is seen in 13% to 40% of patients, mainly during the second

MRI

MRI secara signifikan merubah frekuensi infark lakunar. Meskipun CT scan masih digunakan, 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. Penyngatan dari infark yang kecil dan dalam pada MRI tampak pada 67% kasu selama minggu pertama dan 100% pada minggu kedua.

DWI memiliki sensitifitas dan spesifisitas paling baik dalam mendeteksi lesi iskemik subkorteks akut dan dapat membedakan suatu lesi akut atau subakut. Infark lakunar akut tampak sebagai area terang dari penurunan apparent diffusion coefficient (ADC), subakut tampak sebagai area dengan ADC normal atau menurun, sedangkan

yang kronik gambaran ADCnya adalah normal atau meningkat (Marti J.L., Arboix A., Mohr J.P. 2011).

Angiografi

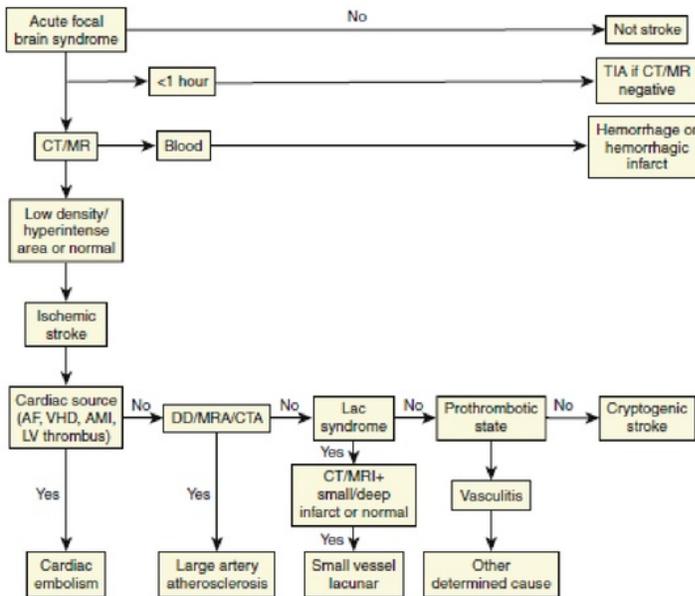
Karena diameter arteri penetrating yang sangat kecil yaitu antara 100-500 μ m, angiografi konvensional sering tidak menampakkan kelainan, kecuali pada giant lacunes (Marti J.L., Arboix A., Mohr J.P. 2011).

Trancranial Doppler Ultrasonography

Modalitas ini digunakan untuk mengetahui apakah lakunar yang terjadi terkait dengan stenosis arteri serebri media atau arteri basilaris. Pada kasus ini tekanan perfusi akan menurun pada teritori pembuluh darah (Marti J.L., Arboix A., Mohr J.P. 2011).

Ekokardiografi

Transesofageal ekhokardiografi menunjukkan plak aorta lebih dari 5mm pada 20% pasien stroke lakunar. Sebuah studi prospektif, faktor resiko yang paling signifikan untuk rekurensi adalah adanya umber kardioembolik yang dideteksi dari TEE (Marti J.L., Arboix A., Mohr J.P. 2011).



4
 Algoritma diagnosis stroke. AF atrial fibrillation. AMI acute myocardial infarction, DD duplex dan transcranial Doppler, Lac syndrome meliputi sindrom infark fokal dalam LV Left ventrikular MRA Magnetic Resonance Angiography

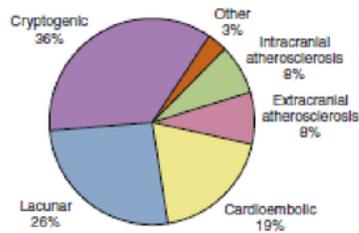


Figure 15-1 Distribution of ischemic stroke subtypes among 992 stroke patients in the Northern Manhattan Stroke Study.

BAB VIII

PENATALAKSANAAN

Terapi Tekanan Darah

Infark terkait dengan terganggunya aliran darah di area arteri penetrating yang mengalami obstruksi. Terapi yang logis adalah dengan memaksimalkan tekanan darah, aliran darah. Karena lesi yang terjadi disebabkan oleh hipertensi, terapi yang paling logis adalah dengan mengontrol tekanan darah dengan hati-hati. Penurunan tekanan darah yang terlalu rendah dapat menurunkan aliran pada arteri kolateral dan memperluas area infark. Caplan memilih untuk menunggu hingga 2-3 minggu pertama setelah onset dalam menurunkan tekanan darah. Regulasi tekanan darah ini sangat penting untuk pencegahan berulangnya stroke lakunar

Terapi Trombolisis

Tidak ada terapi khusus untuk memodifikasi perjalanan akut dari infark lakunar. Lipohialinosis dan degenerasi fibrinoid, yang keduanya melibatkan lesi dinding pembuluh darah bukan intima, sehingga secara teoretis baik agen

trombolitik maupun antikoagulan tidak efektif, ditambah dengan kurangnya data dari penelitian untuk trombolisis pada penyakit arteri penetrating (Caplan LR , 2009).

Penggunaan terapi trombolitik, IV-rTPA dalam tiga jam onset pada pasien dengan infark lakunar masih kontroversial, namun dari hasil studi NINDS demikian pula studi lainnya dimana tiga dari empat pasien dengan infark lakunar memiliki prognosis yang baik, mendukung tidak direkomendasikannya terapi tersebut (Marti, 2012).

Meskipun penelitian trombolitik NINDS melaporkan bahwa semua subgrup stroke termasuk infark lakunar memberika respon terhadap tissue plasminogen activator (tPA), namun data mereka terkait dengan infark lakunar tidak banyak (Caplan LR , 2009).

Terapi Antikoagulan

Beberapa laporan menyebutkan bahwa terapi heparin tidak efektif ada stroke lakunar akut. Caplan juga menyebutkan bahwa pada pasien dengan terapi heparin, progresifitas tetap terjadi. (Caplan LR, 2009)

Terapi Antiplatelet

Beberapa temuan mendukung penggunaan agen antiplatelet, terutama dipyridamole dan cilostazole, dan statin sebagai agen profilaktik untuk pencegahan infark lakunar. Pada penelitian WARRS, 40% pasien dengan lakuna, efektif dengan aspirin. Pada penelitian ESPS II, kombinasi aspirin dan dipiridamol lebih efektif dibandingkan aspirin atau dipyridamole saja. Cilostazol dan dipyridamole memiliki efek vasodilator yang potensial, dan ini menyebabkannya terutama berguna untuk penderita dengan penyakit arteri penetrating. (Caplan LR, 2009). Studi lain

menyebutkan cilostazol tidak bermakna dalam menurunkan angka perburukan klinis pasien stroke lakunar (Kondo R., et al. 2012).

BAB VIII

PROGNOSIS

Secara umum pasien dengan infark lakunar memiliki prognosis awal yang baik. Dibandingkan dengan proses vaskular lain, infark lakunar memiliki prognosis awal yang paling baik. Hal ini dipengaruhi oleh beberapa faktor. Adanya TIA sebelumnya mengindikasikan prognosis yang lebih buruk, rekurensi lebih tinggi. Bila defisit motor maupun sensorik komplit, melibatkan wajah lengan dan tungkai, prognosis lebih buruk. Ukuran infark juga berkorelasi dengan prognosis dimana lesi yang besar prognosinya lebih buruk. Hiperglikemia tidak terkait dengan prognosis (Marti J.L., Arboix A., Mohr J.P. 2011).

Prognosis stroke lakunar dibandingkan dengan stroke nonlakunar has been well characterized. Enam studi berbasis populasi dengan total 462 pasien, rata-rata umur 71 tahun, dan diikuti selama tiga tahun dilaporkan rata-rata kasus kematian 2,5% (antara nol hingga sepuluh persen) pada tiga puluh hari, dan 2,8% (antara dua hingga lima belas persen) dalam satu tahun (Sacco S., Marini C., Totaro R., et al. 2006).

Pada studi yang dilakukan oleh Sacco dkk, yang melibatkan 3594 pasien, 491 diantaranya adalah stroke lakunar, dan 2153 kasus nonlakunar. Angka fatalitas dalam tiga puluh hari adalah 4,3% dan dalam satu tahun 13,0%. Angka bertahan hidup dalam lima tahun masih lebih baik pada pasien stroke lakunar dibandingkan dengan nonlakunar. Terutama pada rendahnya mortalitas awal, sedangkan dari tahun ketiga mortalitas stroke lakunar sedikit lebih tinggi (Sacco S., Marini C., Totaro R., et al. 2006.)

Sejauh ini, prognosis dari stroke lakunar lebih baik dari nonlakunar terutama karena resiko yang lebih rendah stroke berulang. Mortalitas pasien dengan stroke lakunar lebih tinggi dibanding nonlakunar hanya dalam dua tahun pertama dan kemungkinan berkaitan dengan ukuran lesi yang lebih kecil (Sacco S., Marini C., Totaro R., et al. 2006).

Keluaran pasien dengan infark lakunar tergantung pada beberapa faktor, meliputi umur dan status jantung dan kognitif sebelumnya. Bila fasilitas MRI tidak tersedia, CT scan otak ulang adalah alternatif yang cukup bernilai karena dapat

menjelaskan suatu lakunar yang simtomatis, juga memiliki nilai prognosis (Sacco S., Marini C., Totaro R., et al. 2006).

Bagaimanapun, dalam jangka panjang bahkan pasien dengan stroke lakunar memiliki resiko kematian dan rekurensi yang lebih tinggi. Sehubungan dengan laporan tersebut, pasien dengan stroke lakunar tidak bisa dikatakan memiliki lesi vaskular yang jinak karena dalam jangka panjang resiko kematian dan rekurensi mereka menyerupai pasien stroke non lakunar (Sacco S., Marini C., Totaro R., et al. 2006).

Penderita dengan infark lakunar silent lebih dari satu pada CT scan, memiliki prognosis yang lebih buruk untuk kematian, stroke berulang, dan keluaran fungsional (Marti J.L, et al. 2011).

Progresifitas infark lakunar asimtomatis

Lakunar infark asimtomatis lebih sering dibandingkan yang simtomatis. Sekitar 20-28% populasi usia 65 tahun atau lebih memiliki lakuna yang didapatkan pada MRI. Pasien dengan lakunar infark silent lebih dari satu memiliki prognosis lebih buruk untuk mortalitas, rekurensi, maupun keluaran fungsional (Marti J.L., Arboix A., Mohr J.P. 2011).

Stroke lakunar sebagai penyebab utama progresifitas motorik pada stroke

Defisit neurologis seringkali mengalami progresifitas selama fase akut infark otak. Defisit neurologis ini dilaporkan terjadi pada 16%-43% pasien. (Kim Y., Moon H., Suh B., et al. 2011). Progresifitas dari stroke lakunar terjadi pada 12-36% kasus lakunar infark, yang dikenal sebagai penyebab utama progresifitas defisit motorik

pada pasien stroke (Lim T.S., Hong J.M., Lee J.S., et al. 2011). Standarisasi tentang terminologi dan penilaian dari progresifitas stroke masih belum jelas, dengan berbagai mekanisme perburukan neurologis, meliputi progresifitas dari iskemia fokal, edema otak, infeksi sistemik, dan perburukan medis secara umum, dipertimbangkan sebagai progresifitas neurologis pada beberapa laporan. Defisit motorik progresif bermanfaat untuk mempelajari mekanisme dari progresifitas stroke, namun jarang diteliti. Sebagian besar studi dari hemiparese yang progresif dilakukan pada pasien dengan infark lakunar yang disebabkan oleh penyakit pembuluh darah kecil diketahui sebagai penyebab utama defisit motorik progresif (Kim Y., Moon H., Suh B., et al. 2011). Perburukan neurologis pada infark lakunar akut dilaporkan pada 28-43% pasien (Kondo R., et al. 2012).

Sebuah studi yang dilakukan oleh Kim dkk. terhadap 168 pasien, 47 pasien mengalami progresifitas motorik. Progresifitas ini lebih sering terjadi pada infark subkorteks daripada infark kortikal. Infark arteri deep perforating secara signifikan berhubungan dengan progresifitas motorik dibandingkan arteri besar. Infark kardioembolik memiliki hubungan paling kecil dengan progresifitas motorik. Analisis lebih jauh dari kelompok infark subkorteks menunjukkan bahwa progresifitas motorik jarang pada pasien dengan infark korona radiata dibandingkan infark striatokapsular atau pons. (Kim Y., Moon H., Suh B., et al. 2011)

Aliran darah ke korona radiata tidak sama pada tiap-tiap pasien, terkait dengan kaburnya area deep perforator dan daerah perforator superfisial pada korona

radiata. Diduga bahwa jika arteri deep perforating yang mensuplai korona radiata, maka oklusi pada bagian distalnya tanpa adanya trombus yg cukup besar akan bermanifestasi sebagai defisit motorik yang stabil dibandingkan dengan oklusi pada bagian proksimal dari arteri lentikulostriata pada pasien dengan infark striatokapsular. (Lim T.S., Hong J.M., Lee J.S., et al. 2011)

Mekanisme yang memungkinkan dari perburukan neurologis dini adalah adanya infark berulang, sebagaimana ditunjukkan pada sebuah studi yang mengidentifikasi perburukan neurologis pada 13% pasien dengan infark non lakunar kecil. Mayoritas pasien dengan perburukan neurologis dari DWI terdeteksi memiliki infark berulang. Peneliti menduga bahwa adanya perbedaan frekuensi dari perburukan neurologis antara infark lakunar dan nonlakunar kecil dapat dijelaskan dari perbedaan mekanisme patogenesis dari kedua tipe infark, dimana 89% pasien dengan infark kecil nonlakunar berpotensi bersumber dari emboli. Rekurensi dari lesi infark sebelumnya didapatkan pada 34% pasien dengan stroke iskemik akut, semua pada pasien atherosklerosis arteri besar dan kardioemboli. (Kim Y., Moon H., Suh B., et al. 2011)

Pada infark lakunar perburukan neurologis dini tergantung pada kegagalan perfusi dari jaringan iskemik regional atau tidak adanya aliran darah kolateral yang adekuat ke zona iskemik. Caplan mengatakan kemungkinan mekanisme progresifitas infark lakunar adalah kegagalan perfusi dari zona iskemik. (Lim T.S., Hong J.M., Lee J.S., et al. 2011)

Lim dkk melakukan penelitian terhadap progresifitas infark lakunar dengan pemberian obat induced hypertension, yaitu phenylefrin terhadap 52 dari 82 sampel pasien infark lakunar. Target tekanan darah adalah peningkatan 20% dari sistolik awal. Hasilnya adalah pada kelompok fenilefrin memiliki skor motor NIHSS yang lebih rendah, stabilisasi motorik yang lebih pendek. Induced-hypertension dapat menjadi terapi ajuvan yang menjanjikan untuk memperbaiki aliran darah otak pada daerah iskemik. (Lim T.S., Hong J.M., Lee J.S., et al. 2011)

DAFTAR PUSTAKA

Daroff R., Fenichel G., Jancovich J., et al. 2012. Bradley's Neurology and Clinical Practice. 6th ed. Vol 1. Philadelphia: Elsevier Saunders, pp 1012-1013

Warlow J., van Gijn J., Dennis M., et al. 2008. Stroke Practical Management. 3rd ed. Blackwell Publishing.

Mohr J., Wolf P., Grotta J., et al. 2011. Stroke, pathophysiology, diagnosis, and management. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, pp 299-301

¹⁵ Caplan LR, 2009. *Caplan's Stroke A Clinical Approach*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, pp 48-50.

⁸ Knottnerus I, Govers Riemsdag J, Hamulyak K, et al., 2010. Endothelial Activation in Lacunar Stroke Subtypes. J.AHA. 41:1617-1622

Castellanos M., Castillo J., García M., et al. 2010. ¹¹ Inflammation-Mediated Damage in Progressing Lacunar Infarctions A Potential Therapeutic Target. *J. AHA.Stroke.* 33:982-987

Steinke W., Ley S.,2002. Lacunar Stroke Is the Major Cause of Progressive Motor Deficits. *J. AHA.Stroke.* 33:1510-1516

Reuck J, Hemelsoet D., Niewenhuis L, 2005. Computed tomographic changes in lacunar syndromes. *J. Clin Neurol and Neurosurg* 108: 18–24

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

⁶ 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 AHA ASA*;36:891-901

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

Lammie G.2000. Pathology of small vessel stroke. *Oxfordjournal. British Medical Bulletin*:56 No.2

12

Stevenson S., Doubal F., Shuler K., et al. 2010. A Systematic Review of Dynamic Cerebral and Peripheral Endothelial Function in Lacunar Stroke Versus Controls. *J. (Stroke. 2010;41:e434-e442.)*

Wardlaw J. 2008. What Is a Lacune? *Stroke* 39:2921-2922

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

Sacco S., Marini C., Totaro R., et al. 2006. A population-based study of the incidence and prognosis of lacunar stroke. *Neurology* 66:1335-1338

Wardlaw J., Smith C., Dichgans M. 2013. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol* 2013; 12: 483-97

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*, Vol. 20, No. 4: pp 352-356

8

Rouhl R., Damoiseaux J., Theunissen R., et al. 2012. Vascular inflammation in cerebral small vessel disease. *J Neurobiology of Aging* 3:1800-1806

Kase C., and Estol C. 2004. Lacunar Infarction in cerebrovascular disease. P309-313

Lim T.S., Hong J.M., Lee J.S., et al. 2011. Induced-Hypertension in Progressing Lacunar Infarction. *Journal of the Neurological Sciences* 308:72–76.

³ De Jong G., Kessels F., Lodder J., 2002. Two Types of Lacunar Infarcts Further Arguments From a Study on Prognosis. *J. Stroke*.33:2072-2076

⁹ Arboix A., Martí J.L. 2009. Lacunar Stroke. *Neurother*. 9(2), 179–196

SPS3 study group, 2013. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. The SPS3 Study Group. *Lancet* 382: 507–15.

¹⁴ Kim J.T., Yoon G.J., Park M.S. 2010. ¹⁴ Lesion Patterns of Small Deep Infarcts Have Different Clinical and Imaging Characteristics. *Eur Neurol* 63:343–349

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

Marti J.L., Arboix A., Mohr J.P. 2011. Microangiopathies (Lacunes). In: Mohr J.P., Wolf P.A, Grotta J.C. Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management, 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders. p 506-508

Small-Vessel or Penetrating

Artery Disease

Lacunes usually occur in patients with long-standing arterial hypertension, current cigarette smoking, and DM. The most frequent sites of involvement are the putamen, basis pontis, thalamus, posterior limb of the internal capsule, and caudate nucleus. Multiple lacunae are strongly associated with arterial hypertension and DM. Available evidence suggests that structural changes of the cerebral vasculature caused by arterial

hypertension are characterized by fibrinoid angiopathy, lipohyalinosis, and

10

microaneurysm formation. Accelerated hypertensive arteriolar damage of the small penetrating

arteries is operative in a large number of patients with lacunar infarction. However, microatheroma of the ostium of a penetrating artery, arterial or cardiac embolism, or changes in hemorheology can be pathophysiologically operative in the remainder of cases.

Hubungan antara adanya indrom lakunar dengan hipertensi dan diabetes tidak cukup untuk sebuah diagnosis infark lakunar, dan penyebab lain stroke iskemik harus

disingkirkan. Adanya stroke sensorimotor, kelemahan tungkai mendadak dengan atrial fibrilasi, infark striatokapsular besar harus dibedakan dari infark lakunar karena hal tersebut kemungkinan berasal dari sumber kardioembolik atau koeksisten dengan stenosis karotis atau ACM, dan seringkali muncul dengan tanda dan gejala disfungsi kortikal (Arboix et al., 2010; Nicolai et al., 1996).

Control of hypertension, prevention of microangiopathy, a better understanding of the ideal hemodynamic profile, and judicious use of platelet antiaggregants are essential in the management of patients with lacunar infarcts.

7 Biller J., Love B.B., Schneck M.J. 2012. Vascular Diseases of the Nervous System

Ischemic Cerebrovascular Disease. In: Daroff R.B., Fenichel G.M., 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

Infark lakunar silent atau asimtomatik lebih sering dibandingkan yang simtomatik. Sekitar 20-28% populasi dengan usia 65 tahun atau lebih memiliki lakuna pada gambaran MRI, dan hal ini merupakan faktor resiko baik pada stroke berulang maupun gangguan kognitif (Marti J.L, et al. 2011).

DAFTAR ISI

Pendahuluan

Definisi

Epidemiologi

Etiologi dan patogenesis

 Lipohialinosis

 Mikroateroma

Patologi anatomi

 Lokasi lesi

 Ukuran lakuna

 Arteri yang terkena

Sindrom Lakunar

Diagnosis

Penatalaksanaan

Prognosis

2

The prevalence of silent cerebral infarction is estimated to range from 6% to 28%, with higher prevalence with increasing age.

3-5

The prevalence estimates also vary depending on

the population studied (eg, ethnicity, sex, risk factor pro-file), definition of silent cerebral infarction, and imaging

technique. It has been estimated that 13 million people had prevalent silent stroke in the 1998 US population.

6,7

The prevalence of stroke-related symptoms was found to be relatively high in a general population free of a prior diagnosis of stroke or TIA. On the basis of data from 18 462 participants enrolled in a national cohort study, 17.8% of the population >45 years of age reported at least 1 symptom. Stroke symptoms were more likely among blacks

than whites, among those with lower income and lower educational attainment, and among those with fair to poor perceived health status. Symptoms also were more likely in participants with higher Framingham stroke risk score (REGARDS, NINDS).

5

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

16

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

Pantoni L, 2014. Definition and clasification of small vessel diseases. In: Cerebral Small Vessel Disease, 1st ed. United Kingdom: Cambridge University Press, p1

13

Ogata J., Yamanishi H., Ueda H.I. 2014. Pathology of cerebral small vessel disease. In: Pantoni L, Gorelick P.B (Eds). Cerebral Small Vessel Disease, 1st ed. United Kingdom: Cambridge University Press, p4-8.

Stroke Lakunar

ORIGINALITY REPORT

4%

SIMILARITY INDEX

%

INTERNET SOURCES

3%

PUBLICATIONS

2%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1

J.L. Marti-Vilalta. "Lacunes", Stroke, 2004

Publication

1%

2

Submitted to Montana State University,
Bozeman

Student Paper

<1%

3

Takao Soda. "Stroke recurrence within the first
year following cerebral infarction - Tottori
University Lacunar Infarction Prognosis Study
(TULIPS)*", Acta Neurologica Scandinavica,
12/2004

Publication

<1%

4

Ralph L. Sacco. "Classification of Ischemic
Stroke", Stroke, 2004

Publication

<1%

5

Saurav Bhowmick, Jeanette T. Moore, Daniel L.
Kirschner, Kelly L. Drew. "Arctic ground squirrel
hippocampus tolerates oxygen glucose
deprivation independent of hibernation season
even when not hibernating and after ATP
depletion, acidosis, and glutamate efflux",

<1%

6

Warlow. "Preventing Recurrent Stroke and Other Serious Vascular Events", Stroke, 01/01/2008

Publication

<1%

7

Submitted to University of Newcastle

Student Paper

<1%

8

Hainsworth, Atticus H., Asho T. Oommen, and Leslie R. Bridges. "Endothelial Cells and Human Cerebral Small Vessel Disease : Endothelial Cells and SVD", Brain Pathology, 2015.

Publication

<1%

9

Submitted to Murdoch University

Student Paper

<1%

10

Biller, JosÃ©, Betsy B. Love, and Michael J. Schneck. "Vascular Diseases of the Nervous System", Neurology in Clinical Practice, 2012.

Publication

<1%

11

Nakase, Taizen, Masahiro Sasaki, and Akifumi Suzuki. "The Effect of Acute Medication with Cilostazol, an Anti-platelet Drug, on the Outcome of Small Vessel Brain Infarction", Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases, 2014.

Publication

<1%

12

Mark, Clarisse I., Erin L. Mazerolle, and J. Jean Chen. "Metabolic and vascular origins of the BOLD effect: Implications for imaging pathology and resting-state brain function : Understanding BOLD in Disease and Rest", *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2015.

Publication

<1%

13

Anne Joutel, Iman Haddad, Julien Ratelade, Mark T Nelson. "Perturbations of the cerebrovascular matrisome: A convergent mechanism in small vessel disease of the brain?", *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 2015

Publication

<1%

14

"Contents Vol. 63, 2010", *European Neurology*, 2010

Publication

<1%

15

Sandeep Kumar. "Clinical Syndromes—Brain", *Transient Ischemic Attacks*, 01/01/2004

Publication

<1%

16

Michael S. Phipps. "The Diagnosis and Management of Cerebrovascular Disease in Diabetes", *Current Diabetes Reports*, 04/11/2012

Publication

<1%

Exclude quotes On

Exclude matches < 20 words

Exclude bibliography On