

LEMBAR
HASIL PENILAIAN SEJAWAT SEBIDANG ATAU *PEER REVIEW*
KARYA ILMIAH

Judul Seminar Ilmiah (Artikel) : The Clinical Importance of Silent Brain Infarction on Imaging

Penulis Seminar Ilmiah : dr. Dwi Pudjonarko

Identitas Seminar Ilmiah : a. Nama pertemuan : Pertemuan Ilmiah Regional XXIII Dokter Spesialis Saraf Jateng & DIY
b. Nomor/Volume : -
c. Edisi (bulan/tahun) : Mei 2011
d. Penerbit : Badan Penerbit Undip
ISBN: 978-979-097-135-6
e. Jumlah halaman : 16
f. Alamat web artikel : <https://doc-pak.undip.ac.id/751/4/makalah%20full%20c38.pdf>
g. Turnitin online : https://doc-pak.undip.ac.id/751/1/TURNITIN_C38_New.pdf

Kategori Publikasi Jurnal Ilmiah : ☐ Seminar Internasional
(beri ✓ pada kategori yang tepat) ☒ Seminar Nasional

Hasil Penilaian *Peer Review* :

Komponen Yang Dinilai	Nilai Maksimal Seminar		Nilai Yang Diperoleh
	Internasional	Nasional	
		10 x 100% = 10	
a. Kelengkapan unsur isi prosiding (10%)		1	0,8
b. Ruang lingkup dan kedalaman pembahasan (30%)		3	2,7
c. Kecukupan dan kemutahiran data/informasi dan metodologi (30%)		3	2,0
d. Kelengkapan unsur dan kualitas penerbit (30%)		3	2,5
Total = (100%)		10	8,0

Catatan penilaian Reviewer:

a. Kelengkapan unsur isi prosiding	: Unsur artikel cukup lengkap. Pendahuluan, Teori, Pembahasan dan Referensi sudah lengkap
b. Ruang lingkup dan kedalaman pembahasan	: Merupakan studi tinjauan pustaka. Pembahasan secara teori cukup dalam dan luas.
c. Kecukupan dan kemutahiran data/informasi dan metodologi	: Data diambil dari referensi-referensi, karena merupakan tinjauan pustaka sehingga tdk dapat dikatakan mutakhir
d. Kelengkapan unsur dan kualitas penerbit	: Penerbit seminar terdiri dari ahli-ahli dalam scope regional. Unsur penerbit sudah lengkap

Semarang,
Reviewer

Prof. Dr. dr Tri Nur Kristina, DMM, M.Kes.
NIP 195905271986032001
Unit kerja : Fakultas Kedokteran Undip
Bidang Ilmu : Ilmu Kedokteran
Jabatan/pangkat : Guru Besar

LEMBAR
HASIL PENILAIAN SEJAWAT SEBIDANG ATAU PEER REVIEW
KARYA ILMIAH

Judul Jurnal Ilmiah (Artikel) : The Clinical Importance of Silent Brain Infarction on Imaging

Penulis Jurnal Ilmiah : dr. Dwi Pudjonarko

Identitas Jurnal Ilmiah : a. Nama pertemuan : Pertemuan Ilmiah Regional XXIII Dokter Spesialis Saraf Jateng & DIY
b. Nomor/Volume : -
c. Edisi (bulan/tahun) : Mei 2011
d. Penerbit : Badan Penerbit Undip
e. Jumlah halaman : 16
f. Alamat web artikel : <https://doc-pak.undip.ac.id/751/4/makalah%20full%20c38.pdf>
g. Turnitin online : https://doc-pak.undip.ac.id/751/1/TURNITIN_C38_New.pdf

Kategori Publikasi Jurnal Ilmiah : ☐ Seminar Internasional
(beri ✓ pada kategori yang tepat) ☒ Seminar Nasional

Hasil Penilaian Peer Review :

Komponen Yang Dinilai	Nilai Maksimal Seminar		Nilai Yang Diperoleh
	Internasional	Nasional	
		10 x 100% = 10	
a.Kelengkapan unsur isi prosiding (10%)		1	0,5
b. Ruang lingkup dan kedalaman pembahasan (30%)		3	2,8
c. Kecukupan dan kemutahiran data/informasi dan metodologi (30%)		3	2,9
d. Kelengkapan unsur dan kualitas penerbit (30%)		3	2,3
Total = (100%)		10	8,5

Catatan penilaian Reviewer:

- a. Kelengkapan unsur isi artikel: isi lengkap - tidak ada pengantar dan editor. Abstrak - tidak ada. Pendahuluan, isi, dan kesimpulan serta pustaka ditulis sesuai kaidah ilmiah. Pustaka cukup banyak (log) namun banyak yang terbit 7-10 tahun namun relevan untuk judulnya.
- b. Ruang lingkup dan kedalaman pembahasan: ruang lingkup cukup sesuai dengan bidang ilmu pengantar. Pembahasan cukup luas dan dalam yang dasarnya diambil dari pustaka.
- c. Kecukupan dan kemutahiran data/informasi dan metodologi: Metode studi pustaka yang tepat karena data diambil dan berdasarkan pada log pustaka meskipun ada beberapa pustaka lama.
- d. Kelengkapan unsur dan kualitas penerbit: untuk karya ilmiah pengantar dan editor prosiding regional.

Semarang,
Reviewer 2

23 October 2019.

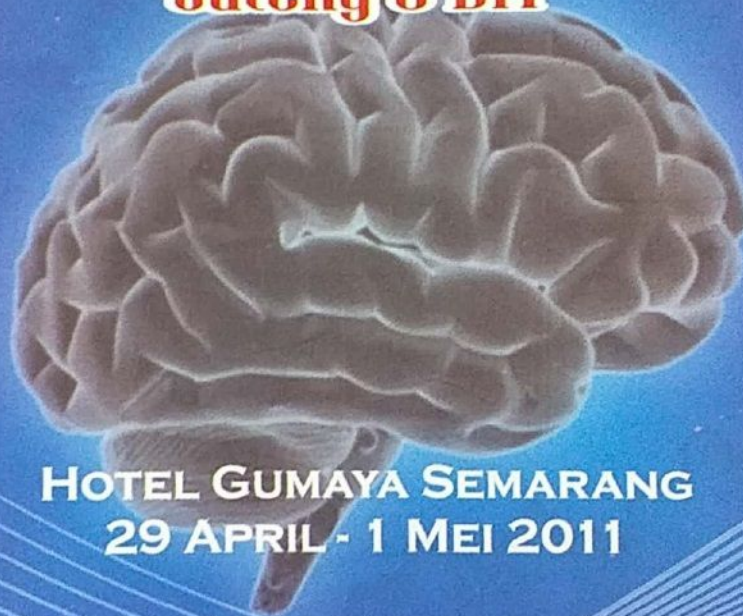

Prof. Dr. drg. Oedijani, M.S.
NIP 194902091979012001

Unit kerja : Fakultas Kedokteran Undip
Bidang Ilmu : Ilmu Kedokteran
Jabatan/pangkat : Guru Besar



MAKALAH

Pertemuan Ilmiah Regional XXIII Dokter Spesialis Saraf Jateng & DIY



**HOTEL GUMAYA SEMARANG
29 APRIL - 1 MEI 2011**

**NEUROGERIATRI - NEUROEMERGENSI - NEUROINFEKSI
NEUROVASKULER - EPILEPSI - NYERI**



Badan Penerbit
Universitas Diponegoro
Semarang 2011

MAKALAH

**PERTEMUAN ILMIAH REGIONAL XXIII
DOKTER SPESIALIS SARAF
JATENG & DIY**

**NEUROGERIATRI - NEUROEMERGENSI - NEUROINFEKSI
NEUROVASKULER - EPILEPSI - NYERI**

**HOTEL GUMAYA SEMARANG
29 APRIL - 1 MEI 2011**

DAFTAR ISI

	hal
1. Basic of Neurotoxicology Sri Sutarni Sudarmadji	1 18
2. Basic Neuro Immunology Gunawan Budiarto	31
3. Guideline Stroke (tinjauan dari Guideline Stroke AHA 2007/2011) Dodik Tugasworo	47
4. The Clinical Importance Of Silent Brain Infarction On Imaging Dwi Pudjonarko	71
5. Medical Complications Of Subarachnoid Hemorrhage: Current and Future Care Abdul Gofir	93
6. Depresi Pasca Stroke Dodik Tugasworo	117
7. Neurology: Past, Present and Future Moh Hasan Machfoed	129
8. Osteoporosis Dr. R B Wirawan, Sp.S(K)	135
9. Musculoskeletal Pain Lucas Meliala, Jimmy Alexander, Yohan Budi Hartanto	158
10. Gangguan Tidur pada Usia Lanjut Herlina Suryawati	171
11. Aspek Medikolegal Pengelolaan Pasien Stroke Soetedjo	186
12. Emergency in Traumatic Brain Injury Timothy Lee	187
13. Cognitive Impairment in Traumatic Brain Injury Fenny L. Yudiarto	204
14. Vascular Cognitive Impairment Dani Rahmawati	216
15. Gangguan Penglihatan pada Penderita Stroke Jimmy Eko Budi Hartono	230
16. Oklusi Arteri Basilar (BAO) Paryono	237
17. Recent Global Epidemiology in Stroke Rusdi Lamsudin	241
18. Rheology Pada Iskemik Serebral Endang Kustiowati	248
19. Emergency Treatment of Spinal Cord Injuries Dr Lee KhengHin	



PERTEMUAN ILMIAH REGIONAL XXIII
DOKTER SPESIALIS SARAF JATENG & DIY



Certificate

dr. Dwi Pudjonarko, M.Kes, Sp.S

SPEAKER

Gunung A Tower Hotel Semarang

29 April - 1 Mei 2011

SK-IDI WII Jateng No. 48/IDI/ WII-Jateng/SKP/II/2011

Peserta : 8 SKP, Pembicara : 8 SKP, Moderator : 2 SKP, Panitia : 1 SKP

Chair of The Organizing Committee

dr. Dwi Pudjonarko, M.Kes, Sp.S

Secretary of The Organizing Committee

dr. Retnaningsih, SpS-KIC

THE CLINICAL IMPORTANCE OF SILENT BRAIN INFARCTION ON IMAGING

by Dwi Pudjonarko

Submission date: 31-May-2020 10:35AM (UTC+0700)

Submission ID: 1334963272

File name: C38.Buletin-Onang.pdf (895.64K)

Word count: 8071

Character count: 47573

THE CLINICAL IMPORTANCE OF SILENT BRAIN INFARCTION ON IMAGING¹

Dwi Pudjonarko**²

Abstracts

The advances of sophisticated brain imaging devices may lead to the detection of asymptomatic brain abnormalities that would not have been detected previously. The most frequent incidental finding is brain infarcts, followed by cerebral aneurysm and benign primary tumor. Silent Brain Infarction (SBI) represents asymptomatic brain infarction able to be found by incidental brain imaging. Studies have proved some risk factors of SBI among others are hypertension, metabolic syndrome, increase of CRP, hyperhomocystein, coronary arterial disease, Atrial Fibrillation, genetic factors and some other factors such as Cerebral Amyloid Angiopathy (CAA), BMI, and smoking. After SBI was detected, both patient and clinician have to aware to the possibility of covert stroke, dementia and increase of death risk as explained by various studies. Other study also mentioned the relationship of SBI with aspiration pneumonia and depression. Management of risk factors and also prevention of furthermore effect represent things must be paid attention when SBI found.

Abstrak

Kemajuan peralatan pencitraan otak yang semakin canggih saat ini menyebabkan sering ditemukannya abnormalitas otak asimtomatis yang tak pernah terdeteksi sebelumnya. Temuan insidental pada pencitraan otak yang paling sering ditemukan adalah infark serebri diikuti aneurisma serebri dan tumor primer benigna. Silent Brain Infarction (SBI) merupakan infark serebri asimtomatis yang dapat ditemukan secara insidental saat melakukan pencitraan otak. Penelitian-penelitian telah membuktikan beberapa faktor risiko untuk terjadinya SBI diantaranya adalah hipertensi, sindrom metabolik, peningkatan CRP, hiperhomosistein, penyakit arteri koroner, AF, faktor genetik dan beberapa faktor lain seperti Cerebral Amyloid Angiopathy (CAA), BMI dan merokok. Setelah ditemukan SBI, para klinisi maupun pasien sendiri harus mewaspadai kemungkinan terjadinya stroke simptomatis, demensia bahkan risiko kematian yang tinggi sebagaimana dijelaskan oleh berbagai penelitian. Penelitian lain juga menyebutkan eratnya kaitan SBI dengan depresi dan pneumonia aspirasi. Pengelolaan faktor-faktor risiko serta pencegahan akibat lebih lanjut merupakan hal-hal yang harus diperhatikan bila ditemukan SBI.

¹ Presented at The 23th Neurologist Scientific Regional Meeting Jateng & DIY in Semarang during April 29th – May 1st, 2011

^{**} Lecturer in Departement of Neurology, Medical Faculty Diponegoro University/ Dr. Kariadi General Hospital Semarang-Indonesia.

THE CLINICAL IMPORTANCE OF SILENT BRAIN INFARCTION ON IMAGING

Dwi Pudjonarko

PENDAHULUAN

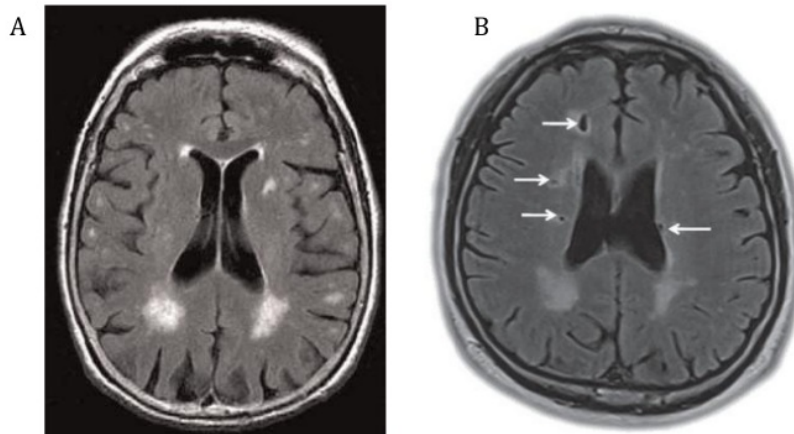
Saat ini *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) semakin sering digunakan baik untuk penelitian maupun keperluan klinis dan kualitas scanner maupun kemampuan sekuensinya juga sudah semakin meningkat. Kemajuan peralatan pencitraan yang semakin canggih ini menyebabkan seringnya terdeteksi kelainan-kelainan yang tidak diharapkan atau tidak sesuai dengan tujuan pencitraan semula seperti ditemukannya abnormalitas otak yang asimtomatis. Abnormalitas otak asimtomatis tersebut adalah tumor otak, aneurisma dan perubahan patologi vaskular subklinis. Temuan insidental pada MRI otak termasuk perubahan patologi vaskular subklinis ini sering dijumpai dalam populasi. Yang paling sering ditemukan adalah infark serebri diikuti aneurisma serebri dan tumor primer benigna.¹

Silent Brain Infarction (SBI) adalah infark serebri yang ditemukan pada pemeriksaan pencitraan otak tetapi tidak berhubungan dengan adanya gejala-gejala klinis.² *Silent Brain Infarction* merupakan infark serebri asimtomatis. Saat ini, adanya SBI memerlukan perhatian yang serius baik bagi para klinisi maupun penderitanya sendiri. Hal ini penting mengingat stroke dapat menimbulkan kematian dan kecacatan yang serius. Pada kebanyakan kasus SBI ditemukan sebagai infark lakuner yang kecil, infark di bagian dalam otak ini disebabkan oleh oklusi *small penetrating cerebral Arteries*.³ Dengan demikian SBI dikategorikan sebagai penyakit pembuluh darah kecil, hal ini berbeda dengan yang terjadi pada penyakit kardiovaskuler seperti pada penyakit jantung iskemik, diseksi aorta dan infark serebri aterotrombotik yang semuanya terjadi pada pembuluh darah besar. SBI dapat ditemukan pada pemeriksaan MRI baik pada penderita stroke maupun orang-orang tua yang sehat. Dilaporkan bahwa prevalensi SBI pada populasi masyarakat berkisar antara 8% sampai 28% dengan perbedaan utama pada umur.² Adanya SBI dapat memprediksi munculnya stroke secara klinis^{4,5} atau penurunan fungsi kognitif.^{6,7} Bukti-bukti menunjukkan bahwa faktor risiko untuk terjadinya SBI tidak sepenuhnya sama dengan faktor risiko stroke^{2,8}

Silent Brain Infarct ditunjukkan dengan adanya area berdensitas rendah pada pencitraan menggunakan CT tetapi tanpa adanya riwayat stroke sebagaimana informasi yang diberikan oleh pasien sendiri, keluarga atau sumber informasi lain yang dapat diakses. Perkembangan penelitian-penelitian terkini yang berhubungan dengan SBI banyak dilakukan menggunakan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI). Penelitian otak menggunakan MRI mempunyai kelebihan dibandingkan bila dilakukan dengan CT Scan. Pertama, MRI mempunyai resolusi kontras yang lebih tinggi bila dibandingkan dengan CT-Scan sehingga struktur anatomi otak normal dan abnormal sangat jelas dapat diamati. Tidak seperti pada CT-Angiografi yang memerlukan penyuntikan kontras intravena, maka MR Angiografi tak perlu kontras intravena. Hal ini dapat dilakukan pada pasien-pasien dengan gangguan fungsi ginjal, alergi kontras maupun tak adanya akses intravena. Kedua, MRI tidak memberikan paparan radiasi pada pasien. Paparan radiasi sinar-X pada pasien yang dilakukan CT Scan polos besarnya adalah 20 kali X foto Thoraks. Dengan perkembangan teknologi yang semakin canggih tampaknya pencitraan otak menggunakan MRI akan lebih banyak bila dibandingkan CT Scan kecuali pada pasien-pasien dengan kontraindikasi seperti pengguna *pacemaker* atau alat-alat logam (*metallic devices*).⁹

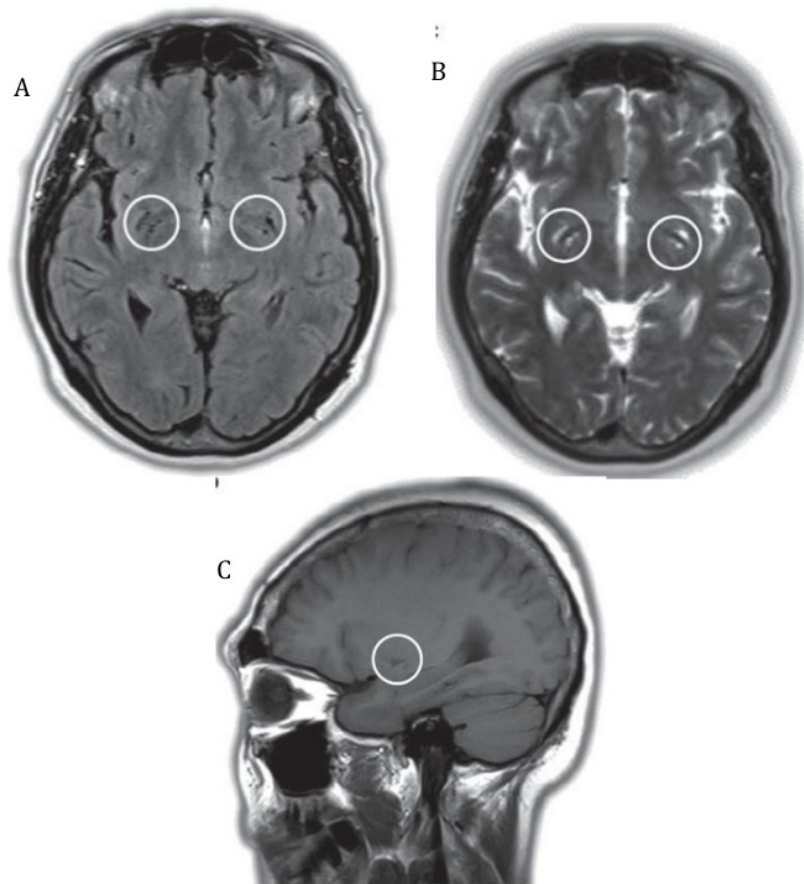
KRITERIA SBI

Bila kita melihat artikel-artikel yang ada, maka definisi untuk menentukan kriteria SBI kadang-kadang berbeda-beda.^{5,10} SBI biasanya didefinisikan sebagai adanya hiperintensitas fokal > 3mm yang berhubungan dengan hipointensitas T1.¹¹ Tetapi ada yang berbeda-beda dalam hal ukurannya dan korelasi dengan hipointensitas T1. Juga dalam beberapa penelitian penulis membagi lesi dalam 3 grup yaitu: SBI (hiperintensitas T2 fokal > 3mm yang berkorelasi dengan hipointensitas T1), *focal white matter T2 hyperintensity lesions* (FWT2HLs) sama dengan SBI tetapi tidak berkorelasi dengan hipointensitas T1 dan *periventricular hyperintensity* (PVH) bila diperiksa menggunakan *magnetic resonance imaging* (MRI).⁵ Kadang-kadang lesi dikelilingi *hyperintense gliotic rim* pada FLAIR. Lesi karena SBI dapat dibedakan dengan lesi substansia alba periventrikuler dengan tingginya intensitas pada lesi substansia alba periventrikuler ini. Dilatasi perivascular space dibedakan dengan SBI berdasarkan lokasinya (sepanjang *perforating artery* atau *medullary artery*, sering simetris bilateral, biasanya pada bagian sepertiga bawah ganglia basalis) dan tidak adanya gliosis.¹¹



Gambar 1. Pencitraan otak menggunakan MRI: hiperintensitas substansia alba terutama di daerah perivetrikel (A) dan beberapa *silent brain infraction* (tanda panah) pada potongan aksial FLAIR squence (B).

Kadang-kadang terjadi misinterpretasi oleh para klinisi dimana *Virchow-Robin space* diinterpretasi sebagai SBI. Pada salah satu penelitian di Jepang, perbedaan karakteristiknya dideskripsikan menggunakan MRI.¹¹ Peneliti mengatakan bahwa SBI berbeda dengan *Virchow-Robin space* pada lokasi, bentuk dan ukuran. Diantara hal-hal tersebut, ukuran merupakan faktor yang paling penting. Untuk semua bagian, ukuran *Virchow-Robin space* adalah $< 2 \times 1$ mm. SBI bentuknya melebar sedangkan *Virchow-Robin space* lebih bulat atau linear. Lokasi lesi juga dapat membedakannya. Jika lesinya berada di batang otak maka SBI lebih mungkin daripada *Virchow-Robin space*. Di ganglia basalis, kecuali bagian bawah, SBI lebih mungkin dibandingkan *Virchow-Robin space* bila lesinya $> 3 \times 2$ mm. Di bagian bawah ganglia basalis adalah sulit untuk membedakan sehingga pencitraan densitas proton, bentuk, kesimetrisan distribusi harus dipertimbangkan untuk mengambil keputusan.^{11,12} Bila lesi berada di subkortikal dan hipointens pada T1, lesi-lesi tersebut seharusnya diklasifikasikan sebagai SBI.¹³



Gambar 2. Pencitraan otak menggunakan MRI: Gambaran *Virchow-Robin Space* di ganglia basalis (dilingkari) pada FLAIR (A), T2-Weighted (B) dan T1-Weighted (C).

EPIDEMIOLOGI SBI

Insiden SBI dapat diasumsikan dari *Rotterdam Scan Study*.¹⁴ Dari 1.077 partisipan berusia 60-90 tahun, 668 subyek diikuti selama rata-rata 3,4 tahun menggunakan MRI. Sembilan puluh tiga (14%) subyek ditemukan lesi baru yang ditemukan pada MRI kedua. Delapan puluh satu (12%) diantaranya adalah SBI. Bagi yang sudah mengalami SBI pada MRI baseline, mempunyai kecenderungan untuk terjadinya lesi baru selama follow up (OR=2,9; 95% CI: 1,7 - 5,0). Insiden kumulatifnya selama 3,4 tahun tersebut sebesar 8% pada subyek berusia 60 dan 70 tahun serta 22% pada subyek yang berusia > 80 tahun. *Cardiovascular health study* melakukan penelitian terhadap 1.433 partisipan diatas usia 65 tahun yang diikuti

menggunakan MRI selama 5 tahun.¹⁵ Study ini mendapatkan bahwa 225 (15,7%) subyek ditemukan infark baru tanpa adanya defisit neurologi.

Pada Rotterdam Scan Study yang meneliti prevalensi mendapatkan bahwa 249 (24%) subyek dari 1.077 partisipan menunjukkan satu atau lebih lesi infark pada baseline.¹⁶ Dua ratus tujuh belas (20%) subyek memiliki silent lesion, 26(2,4%) simptomatik dan 16 (1,5%) memiliki keduanya. Prevalensi semakin tinggi dengan meningkatnya usia. Pada kelompok usia 60-64 tahun prevalensinya 8% sedangkan pada kelompok usia 85-90 tahun prevalensinya sebesar 35%. SBI lebih banyak terjadi pada wanita (OR= 1,4; 95%CI: 1,0-1,8). Penelitian pada 153 orang-orang tua diatas 66 tahun (*community-dwelling elderly study*) yang melihat kadar plasma homosistein dan gen *methylenetetrahydrofolate reductase* (MTHFR) menemukan adanya SBI pada 24,8% subyeknya.¹⁷ SBI juga ditemukan pada 12,9% pasien yang mempunyai penyakit vaskular.¹⁸

Prevalensi SBI pada pasien-pasien dengan berbagai variasi penyakit juga telah diteliti. Pada suatu penelitian komunitas ditemukan adanya hubungan yang bermakna (OR=1,6) antara adanya *Chronic Kidney Disease* (CKD) dengan SBI.¹⁹ Pada pasien-pasien dengan CKD, prevalensi SBI adalah 56,5% dan menunjukkan korelasi negatif yang bermakna dengan *estimated glomerular filtration rate*.²⁰ Pada penelitian lain, 25% pasien dengan *creatinine clearance* (CCr)>40 mL/min/1,73m² menunjukkan SBI. Pada *creatinine clearance* (CCr)<40 mL/min/1,73m² ditemukan SBI 85%, sedangkan pada kontrol dengan hipertensi dan fungsi ginjal normal ditemukan SBI sebesar 29%.²¹ Migrain juga berhubungan dengan SBI. Diantara pasien-pasien migrain dengan aura, 8,1% dari 161 subyek menunjukkan SBI. Prevalensi SBI pada migrain dengan aura adalah 2,2% dibandingkan dengan subyek kontrol pada distribusi usia 20-60 tahun.²² Stenosis arteri karotis juga telah diidentifikasi sebagai faktor risiko SBI terutama bila berlokasi di basal ganglia (OR=3,246; 95% CI: 1,116-9,444; p= 0,0307; rerata umur $\pm$ SD= 63,2 $\pm$ 9,5 tahun).²³ Diperkirakan 23% pasien-pasien dengan stenosis karotis asimtomatis menunjukkan SBI (rerata usia 68 tahun).²⁴

FAKTOR RISIKO SBI.

Hipertensi. Secara konsisten ditunjukkan dalam berbagai penelitian bahwa hipertensi merupakan faktor risiko terjadinya SBI. The Rotterdam Scan Study mendapatkan adanya hubungan yang bermakna hipertensi dengan terjadinya SBI (OR=2,4; 95% CI: 1,7 - 3,3).⁽²¹

Penelitian lain serupa juga membuktikan hal yang sama pada 175 orang tua diatas 65 tahun yang secara neurologis normal (OR=3,54; 95% CI: 1,47 - 8,59)²⁵ dan 994 orang dewasa normal (OR=3,47; 95% CI: 1,71 - 7,03).²⁶ Faktor menarik lainnya adalah reaksi sistolik dan diastolik tekanan darah terhadap stres mental. Didapatkan adanya hubungan yang bermakna antara berbagai respon tekanan darah terhadap stresor mental dengan SBI.²⁷ Hal ini diduga terkait dengan disregulasi sistem otonom yang menyebabkan hipoperfusi berulang.

Peningkatan tekanan darah pada pagi hari juga banyak mendapat perhatian. Peningkatan tekanan darah pagi hari didefinisikan sebagai pengurangan rerata sistolik tekanan darah selama 2 jam setelah bangun dengan rerata sistolik terendah pada waktu tidur selama 1 jam (n=191, penderita hipertensi tua dengan rerata umur $76 \pm 6,9$ tahun). Pada penelitian ini subyek dibagi 2 dengan *cutoff value* 55 mmHg kemudian dibandingkan insiden SBI dan stroke simptomatis antar group. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada group yang mengalami peningkatan tekanan darah pagi hari memiliki prevalensi yang tinggi terhadap SBI setelah dilakukan matching umur dan tekanan darah selama 24 jam (70% vs 49%, $p < 0,01$).²⁸

Sebanyak 224 penderita hipertensi diatas usia 60 diikutkan dalam penelitian lain untuk mengetahui hubungan hipertensi ortostatik sebagai faktor risiko SBI. Adanya hipertensi ortostatik, yang didefinisikan sebagai peningkatan tekanan darah lebih dari 20 mmHg setelah berdiri, menunjukkan tingginya prevalensi dan lesi SBI bila dibandingkan dengan group normal (81% vs 48%; 3,4 per orang vs 1,4 per orang, $p < 0,0001$).²⁹ Sedangkan hipotensi ortostatik, yang didefinisikan penurunan tekanan darah lebih dari 20 mmHg menunjukan tingginya angka SBI per orang (2,7 vs 1,4 perorang) setelah melakukan kontrol terhadap faktor-faktor perancu.

Sindrom metabolik. Sindrom metabolik meliputi tekanan darah yang tinggi, gangguan gula darah, trigliserid tinggi, kadar HDL abnormal dan peningkatan lingkaran perut.³⁰ Sindrom ini banyak diperhatikan karena kontribusinya pada penyakit-penyakit kardiovaskular sebagai faktor risiko mayor. Penelitian terkini menunjukkan hubungannya yang bermakna dengan SBI pada 1.254 subyek dengan usia lebih dari 65 tahun (OR=1,68; 95% CI: 1,15-2,244).³¹ Kecenderungan ini diperkuat dengan penelitian pada usia pertengahan (Adjusted OR= 6,52; 95% CI:4,30-9,90) dan dewasa normal sehat (rerata umur 53,6 tahun, rentang 20-86 tahun;

OR= 2,18; 95% CI: 1,38-3,44).^{32,33} Sindrom metabolik dapat mempengaruhi otak melalui beberapa jalan. Beberapa penelitian menunjukkan adanya aktivitas inflamasi, peningkatan aksi radikal bebas, perubahan faktor-faktor neurotropik dan penurunan transport insulin ke otak pasien-pasien dengan sindrom metabolik.^{34,35} Juga telah diketahui kompleks heterogen yang berkontribusi terhadap aterotrombotik dan infark lakuner. Berbagai komponen seperti hipertensi, trigliserid abnormal dan obesitas dapat mempengaruhi endothel vaskular yang menyebabkan iskemia.³⁶

Peningkatan C-Reactive Protein (CRP). CRP merupakan penanda inflamasi penting yang erat kaitannya dengan penyakit-penyakit kardiovaskular. Pada *Rotterdam Scan Study*, 636 subyek berusia 60-90 tahun diikuti selama 3,3 tahun, dan ditemukan bahwa kadar CRP yang tinggi menyebabkan tingginya prevalensi dan insiden infark lakuner.³⁷ Penelitian prospektif lain pada 194 subyek sehat secara neurologis (rerata usia 67,3±7,5 tahun), menunjukkan bahwa rerata kadar CRP dan interleukin-6 (IL-6) pada group SBI (+) lebih tinggi dibandingkan SBI (-).³⁸ Prevalensi SBI meningkat sesuai peningkatan kadar marker inflamasi (CRP: OR=1,85/ SD meningkat; IL-6: OR= 2,00/ SD meningkat). Mekanismenya dapat terjadi karena aktivasi inflamasi dan disfungsi endothel yang banyak ditemukan pada pasien-pasien dengan penyakit pembuluh darah kecil.^{37,39,40} Proses inflamasi kronis pada pembuluh darah kecil otak dapat menyebabkan mikroangiopati dan iskemia. Lebih jauh CRP dapat meningkat sebagai respon kerusakan jaringan iskemik.³⁷

Hiperhomosisteinemia. Total homosistein plasma telah diketahui sebagai faktor risiko potensial aterosklerosis serebral, stroke dan demensia.⁴¹ Dinding arteri dapat terkena dampak dan kerusakan vaskular dapat terjadi akibat hiperhomosisteinemia. Pada penelitian belah lintang Rotterdam Scan Study yang dilakukan pada subyek berusia 60-90 dengan rerata kadar plasma homosistein sebesar 11,5 mikromol/L (SD=4,1) didapatkan bahwa kejadian SBI meningkat dengan semakin meningkatnya kadar homosistein plasma setelah dilakukan pengendalian faktor risiko kardiovaskular lain (OR= 1,24/ SD meningkat; 95% CI: 1,06-1,45). Data ini menunjukkan bahwa kadar homosistein plasma mempunyai andil untuk terjadinya SBI.⁴¹ Hiperhomosisteinemia dapat menyebabkan jejas sel endothel, meningkatkan agregasi trombosit dan abnormalitas fibrinolisis.⁴² Peningkatan sintesis tromboksan A2 dan penurunan sintesis prostasiklin dapat meningkatkan agregasi trombosit. Hal tersebut juga berkontribusi untuk terjadinya kegagalan vasodilatasi yang tergantung

endothel dan peningkatan lipoprotein (a) yang berikatan dengan fibrin. Semua hal tersebut secara bersama-sama dapat meningkatkan frekuensi SBI pada pasien dengan hiperhomosisteinemia.

Penyakit Arteri Koroner. Penyakit arteri koroner telah dianalisa dalam hubungannya dengan SBI yang melibatkan 133 pasien yang melakukan angiografi (rerata umur 65,3 tahun).⁴³ Ketika pasien dikelompokkan menjadi 3 sesuai jumlah pembuluh darah yang mengalami steno-oklusif, prevalensi SBI berbeda bermakna diantara masing-masing group (nol pembuluh darah- 27,3%; satu pembuluh darah- 55,6%; dua pembuluh darah- 81,3%; tiga pembuluh darah-74,2%; $p=0,0002$). Ukuran maksimal dan berlipatgandanya SBI pada group dua pembuluh darah (1,00 dan 1,44) dan tiga pembuluh darah (0,94 dan 1,26) secara bermakna lebih tinggi daripada nol pembuluh darah (0,27 dan 0,50) group penyakit arteri koroner ($p=0,0002$ dan $p=0,0025$).

Progresi SBI lebih berat pada penyakit arteri koroner pembuluh darah multipel dan hipertensi (+) dibandingkan hipertensi (+) saja atau hipertensi (-).⁴⁴ Beratnya aterosklerosis koroner lebih berhubungan dengan SBI *deep perforator territory*. Adanya penyakit arteri koroner serta beratnya penyakit tersebut mempunyai andil untuk terjadinya SBI yang independen terhadap hipertensi.

Atrial Fibrilasi. Sudah ada teori yang menarik untuk terjadinya SBI pada pasien-pasien atrial fibrilasi. Penelitian di Jepang membandingkan insiden SBI pada pasien AF dengan kontrol. Didapatkan peningkatan yang bermakna insiden SBI pada pasien-pasien AF. Meskipun faktor risiko kardiovaskular mayor seperti hipertensi dan diabetes lebih prevalen pada subyek-subyek AF, peneliti memfokuskan perhatiannya pada penurunan insiden SBI selama periode follow up setelah pemberian aspirin. Tidak seperti lesi embolik tipikal, lokasinya terutama pada *deep perforated sites*, dan aspirin dapat mengurangi jumlah lesi. Sehingga peneliti mengasumsikan bahwa lesi SBI disebabkan mikrotrombus bukan karena embolic events.⁴⁵ Penelitian lain mendapatkan bahwa sintesis nitric oxide (NO) dapat berkurang karena *heart rate* yang irregular pada penderita AF.^{46,47} Endothel vaskuler juga mengalami perubahan sklerotik yang disebabkan *shear stress* irregular.^{48,49} Sehubungan dengan hal tersebut ekspresi *p-selectin* pada trombosit meningkat. Semua perubahan ini dapat berkontribusi untuk peningkatan risiko lesi iskemik.

Faktor genetik. Selain protein MTHFR yang berhubungan dengan kadar homosistein plasma, beberapa gen diduga berhubungan dengan terjadinya SBI. Beberapa gen tersebut diantaranya adalah gen-gen protein kinase C η (*PRKCH*), *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) dan apolipoprotein (a) [Apo(a)] yang diduga memiliki andil untuk terjadinya SBI melalui beberapa cara yang berbeda-beda.⁵⁰ Tingginya konsentrasi lipoprotein (a) dapat menyebabkan kondisi dislipidemia yang berakhir dengan atherothrombosis.⁵⁰ Apo (a) sendiri dapat mempengaruhi sel-sel endothel, sel otot polos dan monosit melalui perubahan lipohyalinosis atau nekrosis fibrinoid, akhirnya menyebabkan disintegrasi dinding arteri kecil. Polimorfisme ACE D/I juga dikatakan dapat menjadi faktor risiko terjadinya SBI pada beberapa penelitian terdahulu, namun hasil-hasilnya masih kontroversi.⁵⁰ Polimorfisme ini berkontribusi terhadap aktivitas ACE plasma dan jaringan yang mengganggu integritas dinding arteri. Infark lakuner berhubungan dengan polimorfisme ini.⁵¹

Haplotipe dan polimorfisme gen *endothelial Nitric Oxide Synthase* (eNOS) dikatakan juga merupakan faktor risiko SBI (rerata umur 62,22 $\pm$ 11,9 tahun).⁵² Genotipe eNOS 894GT dan 894GT+TT menunjukkan peningkatan OR untuk terjadinya SBI sedangkan 894GG tidak demikian (OR=2,00; 95%CI: 1,30-3,08; OR=2,05, 95% CI: 1,34-3,16). Polimorfisme ini juga merupakan faktor risiko terjadinya infark lakunar.⁵³ Haplotipe spesifik seperti -786T-4b-894G, -786T-4b-894T dan -786C-4a-894T lebih prevalen pada pasien-pasien SBI. eNOS terlibat dalam vasodilatasi serebral, integritas vaskular dan inhibisi proliferasi otot polos.⁵⁴⁻⁵⁶

Single Nucleotide Polymorphism (SNP) gen *PRKCH* berhubungan dengan SBI (rerata umur 66,3 $\pm$ 9,9 tahun).⁵⁷ Melalui mekanisme yang tak diketahui secara pasti, 2 SNPs rs 3783799 dan rs2230500 untuk AA+AG vs GG, yang pada umumnya terdapat di orang-orang Asia menunjukkan hubungan positif dengan infark lakunar asimtomatis setelah mengendalikan variabel-variabel perancu (OR=1,27; 95% CI: 1,09-1,48). Selain hal tersebut, alele 460Trp dari gen α -adducin(*ADD1*) juga menunjukkan hubungan positif dengan SBI dan lesi substansia alba subkortikal (OR=1,36; 95% CI: 0,98-1,88; 1,45 vs 1,24 mL; p=0,22).⁵⁸

Faktor-faktor lain. Selain faktor-faktor yang disebutkan diatas, beberapa hal diduga merupakan faktor risiko terjadinya SBI. *Cerebral Amyloid Angiopathy* (CAA) berhubungan dengan terjadinya SBI pada orang-orang tua. Lesi hiperintens Diffusion-Weighted dievaluasi pada 78 pasien dengan CAA (rerata umur, 78,2 $\pm$ 8,9 tahun) dan 55 pasien dengan Alzeheimer disease/ Mild Cognitive Impairment (rerata umur 81,4 $\pm$ 8,1 tahun).⁵⁹ Kelompok pertama

menunjukkan 15% infark serebral subakut asimtomatis terutama di korteks dan subkortikal substansia alba. Hasil penelitian ini juga menunjukkan lebih tingginya nilai median total hemorhagis pada kelompok pertama dibanding yang kedua meskipun tak didapatkan perbedaan faktor risiko vaskular (22 vs 4, $p=0,025$).

Body Mass Index (BMI) juga berhubungan dengan kejadian SBI.²⁵ Pengukuran BMI ini mudah dan berhubungan dengan beberapa penyakit metabolik dan kardiovaskular. Didapatkan perbedaan yang bermakna pada hasil pengukuran BMI untuk terjadinya SBI [SBI (-) group: $20,8 \pm 3,2$ kg/m²; SBI (+) group: $22,1 \pm 3,2$ kg/m²] terutama pada usia diatas 81 tahun ($19,6 \pm 2,6$ kg/m² vs $21,2 \pm 2,8$ kg/m²).

Dalam suatu penelitian dilaporkan bahwa penyakit-penyakit psikiatrik berhubungan dengan SBI.⁶⁰ Dalam penelitian ini, 194 pasien dewasa (rerata usia $48 \pm 9,7$ tahun) yang mendapatkan terapi berbagai penyakit psikiatrik diikutsertakan. Prevalensi SBI adalah 3,6% berdasarkan CT-Scan dan pasien-pasien dengan SBI ini paling banyak mendapatkan terapi untuk *postconcussion syndrome* (53,3%) dan depresi (42,8%).

Beberapa penelitian melaporkan faktor-faktor protektif untuk terjadinya SBI. Konsumsi sedikit alkohol terbukti merupakan faktor protektif independen untuk terjadinya SBI (OR=0,31; 95% CI: 0,12-0,78).³¹ Kecenderungan ini tidak berlaku bagi mereka dengan usia diatas 50 tahun. Ada beberapa penjelasan mengenai efek protektif konsumsi alkohol ringan sampai sedang. Misalnya pada kadar HDL-kolesterol, terutama kadar HDL-2 dan HDL-3 yang dapat meningkat dengan konsumsi alkohol.^{61,62}

Beberapa penelitian memberikan hasil yang kontroversial mengenai hubungan SBI dengan kebiasaan hidup seperti merokok. Didapatkan korelasi positif merokok dengan peningkatan SBI ($r^2=0,34$; $p<0,001$) pada subyek bangsa Jepang yang mempunyai faktor risiko vaskular (rerata umur 67,2 tahun).⁶³ Orang-orang yang masih merokok mempunyai lesi asimtomatik lebih besar dibandingkan mantan perokok ($1,9 \pm 2,2$ vs $0,5 \pm 0,8$, $p<0,01$). Pada penelitian bangsa Jepang lainnya yang mengikutsertakan orang-orang dewasa yang secara neurologis sehat (rerata usia $60,9 \pm 7,3$ tahun), tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara paparan tembakau dengan insidens SBI.⁶⁴ Pada populasi yang besar orang-orang barat dengan usia 50-70 tahun, didapatkan hubungan bermakna antara merokok dan insidens SBI.⁴ OR untuk bukan perokok yang terpapar asap tembakau, mantan perokok dan perokok semakin meningkat berturut-turut [OR=(1,06), (1,16) dan (1,88); 95% CI: (0,64-1,75), (0,74-

1,83) dan (1,13-3,13)]. Pada pasien-pasien yang menjalani hemodialisa, kebiasaan merokok merupakan faktor risiko independen untuk terjadinya SBI ($r^2=0,378$; $p<0,0001$).

MAKNA KLINIS

Para klinisi sering secara insidental berhadapan dengan ditemukannya lesi substansia alba otak berupa gambaran hiperintens pada *T2 weighted images MRI*. Dalam populasi masyarakat, gambaran hiperintens pada substansia alba berkisar antara 11-21% pada dewasa dan sekitar 64-94% pada usia 82 tahun.^{65,66} Gambaran patologi pada area hiperintens substansia alba adalah myelin yang pucat, berkurangnya densitas jaringan yang berhubungan dengan hilangnya myelin dan akson serta gliosis sedang.^{67,68} Lesi ini berada pada substansia alba bagian dalam, terpisah dari *U-fibers* subkortikal dan sering terlihat bersama pembuluh darah yang terkena penyakit pembuluh darah kecil.⁶⁹

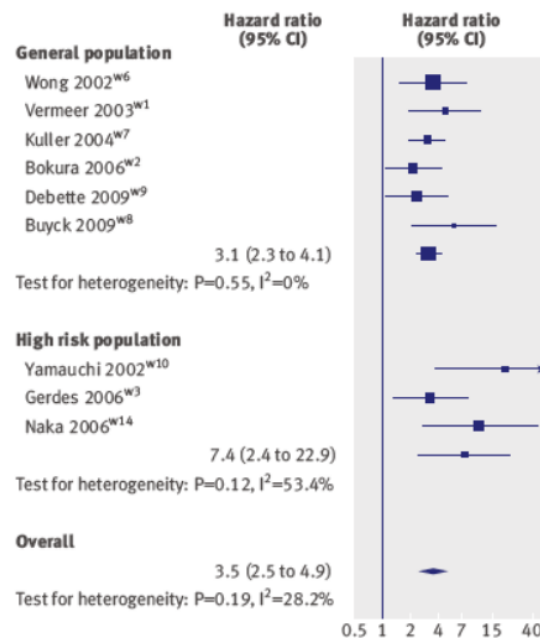
Telah dilakukan suatu studi meta analisis⁷⁰ yang melibatkan enam penelitian populasi⁷¹⁻⁷⁶ dan enam penelitian populasi berisiko tinggi⁷⁷⁻⁸² untuk menganalisa hubungan antara hiperintensitas substansia alba dan insiden stroke. Enam penelitian populasi menunjukkan hubungan yang bermakna antara hiperintensitas substansia alba dengan risiko terjadinya stroke (hazard ratio 3,1; 95% CI: 2,3-4,1; $p<0,001$). Hanya tiga penelitian populasi berisiko tinggi yang dapat dimasukkan dalam studi meta analisis ini karena dari enam penelitian tersebut dua penelitian hanya mengukur hiperintensitas secara kontinyu dan satu penelitian lainnya hanya mengukur outcome perdarahan intra serebral. Dari tiga penelitian tersebut semuanya menunjukkan hubungan yang bermakna antara hiperintensitas substansia alba dengan insiden stroke (7,4; 2,4-22,9; $p<0,001$).^{77,80,82} Studi meta analisis yang mengkombinasikan penelitian populasi dan penelitian populasi berisiko tinggi menunjukkan hubungan yang bermakna antara hiperintensitas substansia alba dengan insiden stroke (3,5; 2,5-4,9; $p<0,001$).⁷⁰

Hanya sedikit data yang menghubungkan hiperintensitas substansia alba dengan tipe stroke (perdarahan atau iskemik). Dalam suatu penelitian komunitas didapatkan hubungan yang bermakna antara hiperintensitas substansia alba dengan insiden stroke iskemik.⁷⁴ Penelitian lain tidak mendapatkan adanya hubungan hiperintensitas substansia alba dengan insiden stroke perdarahan.⁷⁸

Hanya ada satu penelitian menjelaskan hubungan antara progresivitas hiperintensitas substansia alba dengan insiden stroke, pada 89 pasien dengan riwayat stroke lakunar, nyeri

kepala atau dizziness. Peningkatan risiko stroke didapatkan setelah terjadinya progresivitas hiperintensitas substansia alba selama 4,3 tahun.⁷⁷

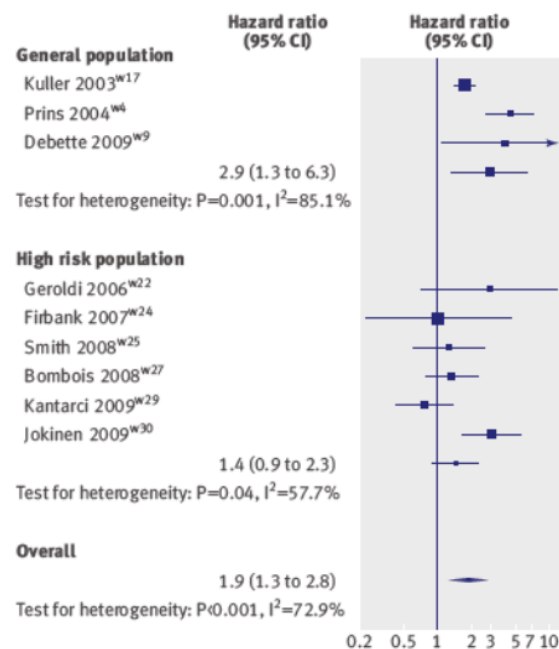
Pada semua penelitian tersebut, hubungan antara hiperintensitas substansia alba dengan insiden stroke tetap bermakna meskipun telah dilakukan pengendalian terhadap faktor-faktor risiko vaskular.⁷⁰



Gambar 3. Hasil meta-analisis hubungan antara hiperintensitas substansia alba dengan insiden stroke⁷⁰

Studi meta analisis yang menghubungkan hiperintensitas substansia alba dengan insiden demensia juga dilakukan pada 3 penelitian populasi⁸³⁻⁸⁵ dan 11 penelitian populasi berisiko tinggi.⁸⁶⁻⁹⁶ Pada 3 penelitian populasi menunjukkan adanya hubungan bermakna antara hiperintensitas substansia alba dengan insiden keseluruhan demensia (2,9; 1,3; 6,3; p=0,008).⁸³⁻⁸⁵ Enam dari 11 penelitian populasi berisiko tinggi^{86,90,92,94-96} dapat dimasukkan dalam studi meta analisis dan semua menunjukkan tidak adanya hubungan yang bermakna antara hiperintensitas substansia alba dengan insiden demensia (1,4; 0,9-2,3; p=0,14). Empat dari 6 penelitian ini^{90,92,94,96} melibatkan pasien-pasien dengan *Mild Cognitive impairment* (MCI), melakukan meta analisis pada secara terpisah pada penelitian ini juga tidak menunjukkan adanya hubungan yang bermakna (1,1; 0,8-1,6; p=0,46). Lima penelitian populasi berisiko tinggi tidak dapat dimasukkan dalam studi meta analisis ini karena 3

penelitian^{88,89,93} hanya mengukur hiperintensitas secara kontinyu dan 2 penelitian lainnya^{87,91} menyatakan tidak adanya hubungan antara hiperintensitas substansia alba dengan insiden demensia tetapi tidak mencantumkan angka yang menunjukkan tidak adanya hubungan tersebut. Studi meta analisis yang mengkombinasikan penelitian populasi dan penelitian populasi berisiko tinggi semua menunjukkan hubungan yang bermakna antara hiperintensitas substansia alba dengan insiden demensia (1,9; 1,3-2,8; $p < 0,002$).⁷⁰ Studi meta analisis menunjukkan bahwa kebanyakan penelitian yang menghubungkan hiperintensitas substansia alba dengan penurunan capaian kognitif, hiperintensitas substansia alba berhubungan dengan penurunan capaian kognitif global sebagaimana fungsi eksekutif dan *procesing speed*. Hal ini benar baik pada populasi umum maupun pasien risiko tinggi dengan *Mild Cognitive Impairment* (MCI), problem memori dan penyakit serebrovaskular.⁷⁰



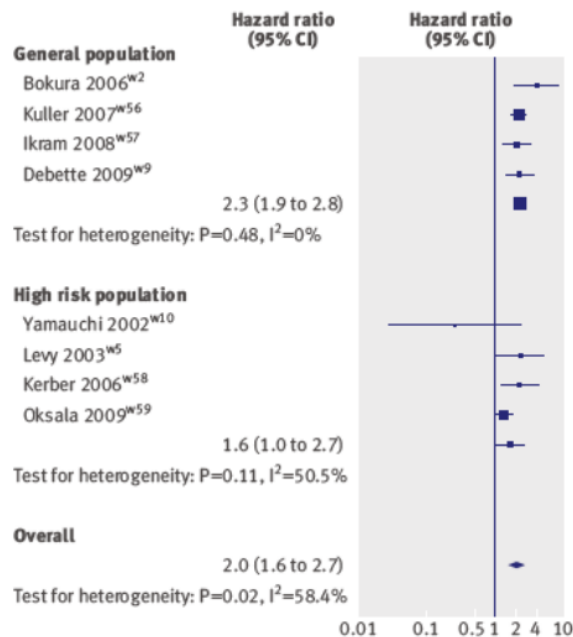
Gambar 4. Hasil meta-analisis hubungan antara hiperintensitas substansia alba dengan insiden demensia⁷⁰

Berbagai mekanisme potensial dapat menerangkan hubungan hiperintensitas substansia alba dengan insiden demensia. Pertama, terjadinya kerusakan hubungan-hubungan neuron subkortikal secara langsung yang dapat dilihat dengan penurunan fungsi eksekutif.^{97,98} Kedua, hiperintensitas substansia alba dapat berinteraksi dengan perubahan patologis yang berhubungan dengan penyakit Alzheimer's dan mempercepat manifestasi klinisnya.⁹⁹ Ketiga, hiperintensitas substansia alba merupakan perancu yang menunjukkan hubungan faktor risiko vaskular atau merupakan kerusakan iskemik kortek dengan demensia.¹⁰⁰

Studi meta analisis yang menghubungkan hiperintensitas substansia alba dengan mortalitas dilakukan secara prospektif pada 4 penelitian populasi^{71,75,101,102} dan 6 penelitian populasi berisiko tinggi.^{77,79,81,103-105} Pada 4 penelitian populasi menunjukkan adanya hubungan bermakna antara hiperintensitas substansia alba dengan risiko kematian (2,3; 1,9 - 2,8; $p=0,001$). Empat dari 6 penelitian populasi berisiko tinggi dapat dimasukkan dalam studi meta analisis dan semua menunjukkan adanya hubungan yang bermakna antara hiperintensitas substansia alba dengan mortalitas (1,6; 1,01-2,7; $p=0,04$). Dua penelitian populasi berisiko tinggi tidak dapat dimasukkan dalam studi meta analisis ini karena hanya mengukur hiperintensitas secara kontinyu,⁸²⁻⁸⁴ keduanya menunjukkan hubungan yang bermakna antara hiperintensitas substansia alba dengan mortalitas. Studi meta analisis yang mengkombinasikan penelitian populasi dan penelitian populasi berisiko tinggi semua menunjukkan hubungan yang bermakna antara hiperintensitas substansia alba dengan peningkatan risiko kematian (2,0; 1,6-2,7; $p<0,001$).

Hiperintensitas substansia alba berhubungan secara bermakna dengan peningkatan risiko kematian baik pada populasi umum maupun populasi berisiko tinggi dengan riwayat stroke, depresi atau gejala neurologis minor. Hubungan ini dapat diperantarai dengan meningkatnya risiko stroke dan demensia.^{75,102} Namun demikian pada penelitian-penelitian *Rotterdam* dan *the Framingham Offspring study* menunjukkan bahwa hubungan hiperintensitas substansia alba dengan kematian tidak menghilang meskipun telah dilakukan pengendalian terhadap insiden stroke dan demensia.^{75,102,104} Hubungannya lebih terlihat karena kematian kardiovaskular, hal ini menggambarkan bahwa hiperintensitas substansia alba menunjukan tak terkendalinya faktor-faktor risiko vaskular dan sebagai penanda terlibatnya kerusakan vaskular difus tidak hanya yang mensuplai otak tetapi juga arteri-arteri perifer dan koroner.

81,106



Gambar 5. Hasil meta-analisis hubungan antara hiperintensitas substansia alba dengan mortalitas⁷⁰

Keadaan depresi atau depresi mayor dapat merupakan faktor risiko atau sebagai akibat dari SBI. Beberapa penelitian menjelaskan hubungan antara depresi dan SBI secara prospektif. Didapatkan bukti-bukti yang menunjukkan kontribusi SBI untuk terjadinya depresi.¹⁰⁷ Pada pasien-pasien dengan *presenile* dan *senile major depression* ditemukan insiden SBI yang tinggi tak seperti pada umumnya (65,9% dan 93,7%), hal ini menunjukkan peranannya pada depresi organik. Peneliti menghimbau bahwa >50% *presenile* dan *senile onset major depression* berhubungan dengan SBI, dan pasien-pasien ini membutuhkan antiplatelet untuk prevensi terjadinya stroke simptomatik.

Salah satu penelitian menunjukkan bahwa SBI tidak hanya berhubungan dengan stroke atau demensia tetapi juga kondisi medis umum seperti pneumonia.¹⁰⁸ Sebanyak 269 orang-orang tua tanpa riwayat stroke diikuti selama 2 tahun. Setelah melakukan CT-Scan, mereka dibagi menjadi 2 kelompok berdasarkan ditemukannya SBI. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kelompok SBI (+) memiliki prevalensi pneumonia 4 kali lebih besar bila dibandingkan kelompok SBI (-) setelah diikuti selama 2 tahun (OR=4,67; 95% CI: 1,87-11,67; p<0,01).

Hasil yang sama juga dilaporkan oleh peneliti lain dengan pasien-pasien Alzheimer's disease.¹⁰⁹ Sejumlah 121 orang tua diikuti dalam penelitian ini (rerata±SD usia= 78,2±7,5

tahun; rasio laki-laki/ perempuan= 48/ 73). Hubungan antara pneumonia aspirasi dan faktor-faktor risiko berikut dievaluasi: umur, jenis kelamin, beratnya demensia, SBI pada ganglia basalis dan penggunaan obat-obat psikotropik (neuroleptik dan benzodiazepin). Pneumonia aspirasi lebih banyak terjadi pada mereka yang memiliki SBI dan demensia berat. Penggunaan obat-obat neuroleptik juga berhubungan dengan pneumonia aspirasi. Dalam kesimpulan direkomendasikan bahwa dokter sebaiknya mempunyai perhatian pada risiko pneumonia aspirasi pada pasien-pasien Alzheimer's berat yang memiliki SBI di ganglia basalis dan menggunakan obat-obat neuroleptik.

SIMPULAN

SBI merupakan temuan insidental pada pencitraan otak yang paling sering ditemukan selain aneurisma serebri dan tumor primer benigna. SBI merupakan infark serebri yang ditemukan pada pemeriksaan pencitraan otak tetapi tidak berhubungan dengan adanya gejala-gejala klinis. Baik para klinisi maupun pasien sendiri harus memberikan perhatian khusus bila menemukan adanya SBI. SBI dapat terjadi karena adanya beberapa faktor risiko sehingga pengelolaan faktor-faktor risiko serta pencegahan akibat lebih lanjut merupakan hal-hal yang harus diperhatikan pada kasus-kasus ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL, Vincent AJ, Hofman A, Krestin GP et al. Incidental Finding on Brain MRI in the General Population. *N Engl J Med* 2007;357;1821-8.
2. Vermeer SE, Longstreth WT Jr, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol* 2007; 6: 611-9
3. Fisher CM. Lacunar strokes and infarcts: a review. *Neurology* 1982; 32: 871-6
4. Howard G, Wagenknecht LE, Cai J et al. Cigarette smoking and other risk factors for silent cerebral infarction in the general population. *Stroke* 1998; 29: 913-7
5. Kobayashi S, Okada K, Koide H et al. Subcortical silent brain infarction as a risk factor for clinical stroke. *Stroke* 1997; 28: 1932-9
6. Price TR, Manolio TA, Kronmal RA et al. The Cardiovascular Health Study. CHS Collaborative Research Group. Silent brain infarction on magnetic resonance imaging and neurological abnormalities in community-dwelling older adults. *Stroke* 1997; 28: 1158-64
7. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T et al. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med* 2003; 348: 1215-22
8. Shinkawa A, Ueda K, Kiyohara Y et al. The Hisayama Study. Silent cerebral infarction in a community-based autopsy series in Japan. *Stroke* 1995; 26: 380-5
9. Cheng P. MRI Study of Brain and Incidental finding of White Matter Hyperintensities and Microbleeds. *The Hongkong Medical Diary*, february 2011; 16(2): 25-7
10. Vermeer SE, Longstreth WT Jr, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2007;6:611-9.

11. Bokura H, Kobayashi S, Yamaguchi S. Distinguishing silent lacunar infarction from enlarged Virchow-Robin spaces: a magnetic resonance imaging and pathological study. *J Neurol*. 1998;245:116–22.
12. Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, et al. A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke*. 2001; 32:1318–22.
13. Bernick C, Kuller L, Dulberg C, et al. Silent MRI infarcts and the risk of future stroke: the cardiovascular health study. *Neurology*. 2001;57: 1222–9.
14. Vermeer SE, Den Heijer T, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Breteler MM. Incidence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. *Stroke*. 2003;34:392–6.
15. Longstreth WT Jr, Dulberg C, Manolio TA, et al. Incidence, manifestations, and predictors of brain infarcts defined by serial cranial magnetic resonance imaging in the elderly: the cardiovascular health study. *Stroke*. 2002;33:2376–82.
16. Vermeer SE, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Breteler MM. Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. *Stroke*. 2002;33:21–5.
17. Matsui T, Arai H, Yuzuriha T, et al. Elevated plasma homocysteine levels and risk of silent brain infarction in elderly people. *Stroke*. 2001; 32:1116–9.
18. Giele JL, Witkamp TD, Mali WP, van der Graaf Y. Silent brain infarcts in patients with manifest vascular disease. *Stroke*. 2004;35:742–6.
19. Wada M, Nagasawa H, Iseki C, et al. Cerebral small vessel disease and chronic kidney disease (CKD): results of a cross-sectional study in community-based Japanese elderly. *J Neurol Sci*. 2008;272:36–42.
20. Kobayashi M, Hirawa N, Yatsu K, et al. Relationship between silent brain infarction and chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:201–7.
21. Kobayashi S, Ikeda T, Moriya H, Ohtake T, Kumagai H. Asymptomatic cerebral lacunae in patients with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2004;44:35–41.
22. Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA, et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA*. 2004;291:427–34.
23. Uehara T, Tabuchi M, Mori E. Risk factors for silent cerebral infarcts in subcortical white matter and basal ganglia. *Stroke*. 1999;30:378–82.
24. Mathiesen EB, Waterloo K, Joakimsen O, Bakke SJ, Jacobsen EA, Bonna KH. Reduced neuropsychological test performance in asymptomatic carotid stenosis: The Tromso Study. *Neurology*. 2004;62: 695–701.
25. Kotani K, Osaki Y, Sakane N, Adachi S, Ishimaru Y. Risk factors for silent cerebral infarction in the elderly. *Arch Med Res*. 2004;35:522–4.
26. Lee SC, Park SJ, Ki HK, et al. Prevalence and risk factors of silent cerebral infarction in apparently normal adults. *Hypertension*. 2000;36: 73–7.
27. Waldstein SR, Siegel EL, Lefkowitz D, et al. Stress-induced blood pressure reactivity and silent cerebrovascular disease. *Stroke*. 2004; 35:1294–8.
28. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation*. 2003;107:1401–6.
29. Kario K, Eguchi K, Hoshida S, et al. U-curve relationship between orthostatic blood pressure change and silent cerebrovascular disease in elderly hypertensives: orthostatic hypertension as a new cardiovascular risk factor. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:133–141.
30. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *J Am Med Assoc*. 2001;285:2486–97.
31. Kwon HM, Kim BJ, Park JH, et al. Significant association of metabolic syndrome with silent brain infarction in elderly people. *J Neurol*. 2009; 256:1825–31.

32. Kwon HM, Kim BJ, Lee SH, Choi SH, Oh BH, Yoon BW. Metabolic syndrome as an independent risk factor of silent brain infarction in healthy people. *Stroke*. 2006;37:466–70.
33. Park K, Yasuda N, Toyonaga S, Tsubosaki E, Nakabayashi H, Shimizu K. Significant associations of metabolic syndrome and its components with silent lacunar infarction in middle aged subjects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:719–21.
34. Gazdzinski S, Kornak J, Weiner MW, Meyerhoff DJ. Body mass index and magnetic resonance markers of brain integrity in adults. *Ann Neurol*. 2008;63:652–7.
35. Lusis AJ, Attie AD, Reue K. Metabolic syndrome: From epidemiology to systems biology. *Nat Rev Genet*. 2008;9:819–30.
36. Kawamoto R, Tomita H, Oka Y, Kodama A. Metabolic syndrome as a predictor of ischemic stroke in elderly persons. *Intern Med*. 2005;44: 922–7.
37. Van Dijk EJ, Prins ND, Vermeer SE, et al. C-reactive protein and cerebral small-vessel disease: the Rotterdam Scan Study. *Circulation*. 2005;112:900–5.
38. Hoshi T, Kitagawa K, Yamagami H, Furukado S, Hougaku H, Hori M. Relations of serum high-sensitivity C-reactive protein and interleukin-6 levels with silent brain infarction. *Stroke*. 2005;36:768–72.
39. Fassbender K, Bertsch T, Mielke O, Muhlhauser F, Hennerici M. Adhesion molecules in cerebrovascular diseases. Evidence for an inflammatory endothelial activation in cerebral large- and small-vessel disease. *Stroke*. 1999;30:1647–50.
40. Hassan A, Hunt BJ, O'Sullivan M, et al. Markers of endothelial dysfunction in lacunar infarction and ischaemic leukoaraiosis. *Brain*. 2003;126:424–32.
41. Vermeer SE, van Dijk EJ, Koudstaal PJ, et al. Homocysteine, silent brain infarcts, and white matter lesions: the Rotterdam Scan Study. *Ann Neurol*. 2002;51:285–9.
42. Stein JH, McBride PE. Hyperhomocysteinemia and atherosclerotic vascular disease: pathophysiology, screening, and treatment off. *Arch Intern Med*. 1998;158:1301–6.
43. Uekita K, Hasebe N, Funayama N, et al. Cervical and intracranial atherosclerosis and silent brain infarction in Japanese patients with coronary artery disease. *Cerebrovasc Dis*. 2003;16:61–8.
44. Hoshida S, Kario K, Mitsuhashi T, et al. Different patterns of silent cerebral infarct in patients with coronary artery disease or hypertension. *Am J Hypertens*. 2001;14:509–15.
45. Sato H, Koretsune Y, Fukunami M, et al. Aspirin attenuates the incidence of silent brain lesions in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Circ J*. 2004;68:410–6.
46. Minamino T, Kitakaze M, Sato H, et al. Plasma levels of nitrite/nitrate and platelet cGMP levels are decreased in patients with atrial fibrillation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17:3191–5.
47. Minamino T, Kitakaze M, Sanada S, et al. Increased expression of P-selectin on platelets is a risk factor for silent cerebral infarction in patients with atrial fibrillation: role of nitric oxide. *Circulation*. 1998;98:1721–7.
48. Noris M, Morigi M, Donadelli R, et al. Nitric oxide synthesis by cultured endothelial cells is modulated by flow conditions. *Circ Res*. 1995;76: 536–43.
49. Topper JN, Cai J, Falb D, Gimbrone MA Jr. Identification of vascular endothelial genes differentially responsive to fluid mechanical stimuli: cyclooxygenase-2, manganese superoxide dismutase, and endothelial cell nitric oxide synthase are selectively up-regulated by steady laminar shear stress. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93: 10417–22.
50. Notsu Y, Nabika T, Park HY, Masuda J, Kobayashi S. Evaluation of genetic risk factors for silent brain infarction. *Stroke*. 1999;30: 1881–6.
51. Markus HS, Barley J, Lunt R, et al. Angiotensin-converting enzyme gene deletion polymorphism. A new risk factor for lacunar stroke but not carotid atheroma. *Stroke*. 1995;26:1329–33.
52. Song J, Kim OJ, Kim HS, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and the risk of silent brain infarction. *Int J Mol Med*. 2010;25:819–23.

53. Elbaz A, Poirier O, Moulin T, Chedru F, Cambien F, Amarenco P. Association between the Glu298Asp polymorphism in the endothelial constitutive nitric oxide synthase gene and brain infarction. The GENIC investigators. *Stroke*. 2000;31:1634–9.
54. Garg UC, Hassid A. Nitric oxide-generating vasodilators and 8-bromocyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest*. 1989;83: 1774–7.
55. Kubes P, Suzuki M, Granger DN. Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991;88: 4651–5.
56. Wolf A, Zalpour C, Theilmeier G, et al. Dietary l-arginine supplementation normalizes platelet aggregation in hypercholesterolemic humans. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:479–85.
57. Serizawa M, Nabika T, Ochiai Y, et al. Association between PRKCH gene polymorphisms and subcortical silent brain infarction. *Atherosclerosis*. 2008;199:340–5.
58. Van Rijn MJ, Bos MJ, Yazdanpanah M, et al. Alpha-adducin polymorphism, atherosclerosis, and cardiovascular and cerebrovascular risk. *Stroke*. 2006;37:2930–4.
59. Kimberly WT, Gilson A, Rost NS, et al. Silent ischemic infarcts are associated with hemorrhage burden in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 2009;72:1230–5.
60. Avdibegovic E, Becirovic E, Selimbasic Z, Hasanovic M, Sinanovic O. Cerebral cortical atrophy and silent brain infarcts in psychiatric patients. *Psychiatr Danub*. 2007;19:49–55.
61. Handa K, Sasaki J, Saku K, Kono S, Arakawa K. Alcohol consumption, serum lipids and severity of angiographically determined coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1990;65:287–9.
62. Rimm EB, Giovannucci EL, Willett WC, et al. Prospective study of alcohol consumption and risk of coronary disease in men. *Lancet*. 1991; 338:464–8.
63. Eguchi K, Kario K, Hoshida S, et al. Smoking is associated with silent cerebrovascular disease in a high-risk Japanese community-dwelling population. *Hypertens Res*. 2004;27:747–54.
64. Yamashita K, Kobayashi S, Yamaguchi S, Koide H. Cigarette smoking and silent brain infarction in normal adults. *Intern Med*. 1996;35:704–6.
65. Ylikoski A, Erkinjuntti T, Raininko R, Sarna S, Sulkava R, Tilvis R. White matter hyperintensities on MRI in the neurologically nondiseased elderly. Analysis of cohorts of consecutive subjects aged 55 to 85 years living at home. *Stroke* 1995;26:1171–7.
66. Garde E, Mortensen EL, Krabbe K, Rostrup E, Larsson HB. Relation between age-related decline in intelligence and cerebral whitematter hyperintensities in healthy octogenarians: a longitudinal study. *Lancet* 2000;356:628–34.
67. Pantoni L, Garcia JH. Pathogenesis of leukoaraiosis: a review. *Stroke* 1997;28:652–9.
68. Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, Schmidt R, Kleinert G, Payer F, et al. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. *Neurology* 1993;43:1683–9.
69. Van Swieten JC, van den Hout JH, van Ketel BA, Hijdra A, Wokke JH, van Gijn J. Periventricular lesions in the white matter on magnetic resonance imaging in the elderly. A morphometric correlation with arteriolosclerosis and dilated perivascular spaces. *Brain* 1991;114:761–74.
70. Debette S. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010; 341:c3666
71. Bokura H, Kobayashi S, Yamaguchi S, Iijima K, Nagai A, Toyoda G, et al. Silent brain infarction and subcortical white matter lesions increase the risk of stroke and mortality: a prospective cohort study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2006;15:57–63.
72. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Couper DJ, Klein BE, Liao DP, et al. Cerebral white matter lesions, retinopathy, and incident clinical stroke. *JAMA* 2002;288:67–74.
73. Vermeer SE, Hollander M, van Dijk EJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2003;34:1126–9.

74. Kuller LH, Longstreth WT Jr, Arnold AM, Bernick C, Bryan RN, Beauchamp NJ Jr. White matter hyperintensity on cranial magnetic resonance imaging: a predictor of stroke. *Stroke* 2004;35:1821-5.
75. DeBette S, Beiser A, DeCarli C, Au R, Himali JJ, Kelly-Hayes M, et al. Association of MRI markers of vascular brain injury with incident stroke, mild cognitive impairment, dementia and mortality: the Framingham Offspring Study. *Stroke* 2010;41:600-6.
76. Buyck JF, Dufouil C, Mazoyer B, Maillard P, Ducimetiere P, Alperovitch A, et al. Cerebral whitematter lesions are associated with the risk of stroke but not with other vascular events: the 3-City Dijon Study. *Stroke* 2009;40:2327-31.
77. Yamauchi H, Fukuda H, Oyanagi C. Significance of white matter high intensity lesions as a predictor of stroke from arteriolosclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:576-82.
78. Smith EE, Gurol ME, Eng JA, Engel CR, Nguyen TN, Rosand J, et al. White matter lesions, cognition, and recurrent hemorrhage in lobar intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2004;63:1606-12.
79. Appelros P, Samuelsson M, Lindell D. Lacunar infarcts: functional and cognitive outcomes at five years in relation to MRI findings. *Cerebrovasc Dis* 2005;20:34-40.
80. Gerdes VE, Kwa VI, ten Cate H, Brandjes DP, Buller HR, Stam J. Cerebral white matter lesions predict both ischemic strokes and myocardial infarctions in patients with established atherosclerotic disease. *Atherosclerosis* 2006;186:166-72.
81. Fu JH, Lu CZ, Hong Z, Dong Q, Luo Y, Wong KS. Extent of whitematter lesions is related to acute subcortical infarcts and predicts further stroke risk in patients with first ever ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:793-6.
82. Naka H, Nomura E, Takahashi T, Wakabayashi S, Mimori Y, Kajikawa H, et al. Combinations of the presence or absence of cerebral microbleeds and advanced white matter hyperintensity as predictors of subsequent stroke types. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:830-5.
83. DeBette S, Beiser A, DeCarli C, Au R, Himali JJ, Kelly-Hayes M, et al. Association of MRI markers of vascular brain injury with incident stroke, mild cognitive impairment, dementia and mortality: the Framingham Offspring Study. *Stroke* 2010;41:600-6.
84. Kuller LH, Lopez OL, Newman A, Beauchamp NJ, Burke G, Dulberg C, et al. Risk factors for dementia in the cardiovascular health cognition study. *Neuroepidemiology* 2003;22:13-22.
85. Prins ND, van Dijk EJ, den Heijer T, Vermeer SE, Koudstaal PJ, Oudkerk M, et al. Cerebral white matter lesions and the risk of dementia. *Arch Neurol* 2004;61:1531-4.
86. Firbank MJ, Burton EJ, Barber R, Stephens S, Kenny RA, Ballard C, et al. Medial temporal atrophy rather than white matter hyperintensities predict cognitive decline in stroke survivors. *Neurobiol Aging* 2007;28:1664-9.
87. Steffens DC, MacFall JR, Payne ME, Welsh-Bohmer KA, Krishnan KR. Grey-matter lesions and dementia. *Lancet* 2000;356:1686-7.
88. Korf ES, Wahlund LO, Visser PJ, Scheltens P. Medial temporal lobe atrophy on MRI predicts dementia in patients with mild cognitive impairment. *Neurology* 2004;63:94-100.
89. DeCarli C, Mungas D, Harvey D, Reed B, Weiner M, Chui H, et al. Memory impairment, but not cerebrovascular disease, predicts progression of MCI to dementia. *Neurology* 2004;63:220-7. 36
90. Geroldi C, Rossi R, Calvagna C, Testa C, Bresciani L, Binetti G, et al. Medial temporal atrophy but not memory deficit predicts progression to dementia in patients with mild cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:1219-22.
91. Steffens DC, Potter GG, McQuoid DR, MacFall JR, Payne ME, Burke JR, et al. Longitudinal magnetic resonance imaging vascular changes, apolipoprotein E genotype, and development of dementia in the neurocognitive outcomes of depression in the elderly study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007;15:839-49. 35
92. Smith EE, Egorova S, Blacker D, Killiany RJ, Muzikansky A, Dickerson BC, et al. Magnetic

- resonance imaging white matter hyperintensities and brain volume in the prediction of mild cognitive impairment and dementia. *Arch Neurol* 2008;65:94-100.
93. Tapiola T, Pennanen C, Tapiola M, Tervo S, Kivipelto M, Hanninen T, et al. MRI of hippocampus and entorhinal cortex in mild cognitive impairment: a follow-up study. *Neurobiol Aging* 2008;29:31-8.
 94. Bombois S, Debette S, Bruandet A, Delbeuck X, Delmaire C, Leys D, et al. Vascular subcortical hyperintensities predict conversion to vascular and mixed dementia in MCI patients. *Stroke* 2008;39:2046-51.
 95. Kantarci K, Weigand SD, Przybelski SA, Shiung MM, Whitwell JL, Negash S, et al. Risk of dementia in MCI: combined effect of cerebrovascular disease, volumetric MRI, and 1H MRS. *Neurology* 2009;72:1519-25.
 96. Jokinen H, Kalska H, Ylikoski R, Madureira S, Verdelho A, van der Flier WM, et al. Longitudinal cognitive decline in subcortical ischemic vascular disease—the LADIS Study. *Cerebrovasc Dis* 2009;27:384-91.
 97. Mungas D, Harvey D, Reed BR, Jagust WJ, DeCarli C, Beckett L, et al. Longitudinal volumetric MRI change and rate of cognitive decline. *Neurology* 2005;65:565-71.
 98. Nordahl CW, Ranganath C, Yonelinas AP, Decarli C, Fletcher E, Jagust WJ. White matter changes compromise prefrontal cortex function in healthy elderly individuals. *J Cogn Neurosci* 2006;18:418-29.
 99. Zlokovic BV. Neurovascular mechanisms of Alzheimer's neurodegeneration. *Trends Neurosci* 2005;28:202-8.
 100. Alonso A, Mosley TH Jr, Gottesman RF, Catellier D, Sharrett AR, Coresh J. Risk of dementia hospitalisation associated with cardiovascular risk factors in midlife and older age: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:1194-201.
 101. Kuller LH, Arnold AM, Longstreth WT Jr, Manolio TA, O'Leary DH, Burke GL, et al. White matter grade and ventricular volume on brain MRI as markers of longevity in the cardiovascular health study. *Neurobiol Aging* 2007;28:1307-15.
 102. Ikram MA, Vernooij MW, Vrooman HA, Hofman A, Breteler MM. Brain tissue volumes and small vessel disease in relation to the risk of mortality. *Neurobiol Aging* 2009;30:450-6.
 103. Kerber KA, Whitman GT, Brown DL, Baloh RW. Increased risk of death in community-dwelling older people with white matter hyperintensities on MRI. *J Neurol Sci* 2006;250:33-8.
 104. Oksala NK, Oksala A, Pohjasvaara T, Vataja R, Kaste M, Karhunen PJ, et al. Age related white matter changes predict stroke death in long term follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:762-6.
 105. Levy RM, Steffens DC, McQuoid DR, Provenzale JM, MacFall JR, Krishnan KR. MRI lesion severity and mortality in geriatric depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003;11:678-82.
 106. Bots ML, van Swieten JC, Breteler MM, de Jong PT, van Gijn J, Hofman A, et al. Cerebral white matter lesions and atherosclerosis in the Rotterdam Study. *Lancet* 1993;341:1232-7.
 107. Fujikawa T, Yamawaki S, Touhouda Y. Incidence of silent cerebral infarction in patients with major depression. *Stroke*. 1993;24:1631-4.
 108. Nakagawa T, Sekizawa K, Nakajoh K, Tanji H, Arai H, Sasaki H. Silent cerebral infarction: a potential risk for pneumonia in the elderly. *J Intern Med*. 2000;247:255-9.
 109. Wada H, Nakajoh K, Satoh-Nakagawa T, et al. Risk factors of aspiration pneumonia in Alzheimer's disease patients. *Gerontology*. 2001; 47:271-6.
-

THE CLINICAL IMPORTANCE OF SILENT BRAIN INFARCTION ON IMAGING

ORIGINALITY REPORT

9%

SIMILARITY INDEX

7%

INTERNET SOURCES

7%

PUBLICATIONS

%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1

www.neurology.org

Internet Source

1%

2

www.karger.com

Internet Source

<1%

3

link.springer.com

Internet Source

<1%

4

www.ncbi.nlm.nih.gov

Internet Source

<1%

5

www.j3.jstage.jst.go.jp

Internet Source

<1%

6

academic.oup.com

Internet Source

<1%

7

Diane Jansen, Valerio Zerbi, Carola I. F. Janssen, Pieter J. W. C. Dederen et al. "A Longitudinal Study of Cognition, Proton MR Spectroscopy and Synaptic and Neuronal Pathology in Aging Wild-type and A β PPswe-PS1dE9 Mice", PLoS ONE, 2013

<1%

8	www.acupuncturetoday.com Internet Source	<1 %
9	brage.bibsys.no Internet Source	<1 %
10	rheumatology.oxfordjournals.org Internet Source	<1 %
11	www.bmj.com Internet Source	<1 %
12	"Abstracts", Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2005. Publication	<1 %
13	www.thieme-connect.de Internet Source	<1 %
14	Saiko Sugiura, Yasue Uchida, Tsutomu Nakashima, Mayumi Yoshioka, Fujiko Ando, Hiroshi Shimokata. "Tinnitus and brain MRI findings in Japanese elderly", Acta Oto-Laryngologica, 2009 Publication	<1 %
15	www.labome.org Internet Source	<1 %
16	www.ijsciences.com Internet Source	<1 %

- | | | |
|----|--|------|
| 17 | Toraman, F., H. Karabulut, O. Goksel, S. Evrenkaya, S. Tarcan, and C. Alhan.
"Comparison of Antihypertensives after
Coronary Artery Surgery", Asian Cardiovascular
and Thoracic Annals, 2005.
Publication | <1 % |
| 18 | John Beilby. "BROADSHEET NUMBER 58 :
HOMOCYSTEINE AND DISEASE", Pathology,
2000
Publication | <1 % |
| 19 | www.aging-us.com
Internet Source | <1 % |
| 20 | openneurologyjournal.com
Internet Source | <1 % |
| 21 | www.ishne.org
Internet Source | <1 % |
| 22 | www.tandfonline.com
Internet Source | <1 % |
| 23 | M. Chadi Alraies, Kyle Buchanan, Toby Rogers,
Arie Steinvil et al. "CRT-100.48 High Bleeding
Risk Influences The Type of Stent Used in
Patients Presetting with Acute Coronary
Syndrome", JACC: Cardiovascular
Interventions, 2017
Publication | <1 % |

- | | | |
|----|---|------|
| 24 | K Ranga Rama Krishnan. "Prefrontal Neuropsychological Predictors of Treatment Remission in Late-Life Depression", <i>Neuropsychopharmacology</i> , 12/2004
Publication | <1 % |
| 25 | id.scribd.com
Internet Source | <1 % |
| 26 | spandidos-publications.com
Internet Source | <1 % |
| 27 | www.tropicanaslim.com
Internet Source | <1 % |
| 28 | KIYOTAKA MATSUO. "Clinical Characteristics of Subjects with the Brugada-Type Electrocardiogram:. A Case Control Study", <i>Journal of Cardiovascular Electrophysiology</i> , 6/2004
Publication | <1 % |
| 29 | Van Elderen, S. S. G. C., Q. Zhang, S. Sigurdsson, T. J. Haight, O. Lopez, G. Eiriksdottir, P. Jonsson, L. de Jong, T. B. Harris, M. Garcia, V. Gudnason, M. A. van Buchem, and L. J. Launer. "Brain Volume as an Integrated Marker for the Risk of Death in a Community-Based Sample: Age Gene/Environment Susceptibility--Reykjavik Study", <i>The Journals of Gerontology Series A</i> | <1 % |

Biological Sciences and Medical Sciences, 2014.

Publication

30

Hamalainen, A.. "Voxel-based morphometry to detect brain atrophy in progressive mild cognitive impairment", Neuroimage, 20071001

Publication

<1 %

31

Harry Levine. " Small molecule inhibitors of A assembly ", Amyloid, 2009

Publication

<1 %

32

C. E Bolton, R. Broekhuizen, A. Alonescu, L. S Nixon, E. F M Wouters, D. J Shale, A. M W J Schols. "Cellular protein breakdown and systemic inflammation are unaffected by pulmonary rehabilitation in COPD", Thorax, 2007

Publication

<1 %

33

Chalmers, John. "Can blood pressure-lowering therapy reduce the risk of cognitive decline in the elderly? :", Journal of Hypertension, 2015.

Publication

<1 %

34

Sachdev, P.S.. "Hippocampal size and dementia in stroke patients: The Sydney stroke study", Journal of the Neurological Sciences, 20070915

Publication

<1 %

35

"Temporoparietal MR Imaging Measures of Atrophy in Subjects with Mild Cognitive

<1 %

Impairment That Predict Subsequent Diagnosis of Alzheimer Disease", American Journal of Neuroradiology, 12/26/2008

Publication

36

W M van der Flier. "Use of laboratory and imaging investigations in dementia", Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2005

Publication

<1 %

37

ROBERT BEAGLEHOLE, RODNEY JACKSON. "Alcohol, cardiovascular diseases and all causes of death: a review of the epidemiological evidence", Drug and Alcohol Review, 1992

Publication

<1 %

38

N/A. "Aspirin treatment may prevent small silent brain lesions in patients with nonvalvular atrial fibrillation", Inpharma Weekly, 07/2004

Publication

<1 %

Exclude quotes On

Exclude matches Off

Exclude bibliography On

THE CLINICAL IMPORTANCE OF SILENT BRAIN INFARCTION ON IMAGING

GRADEMARK REPORT

FINAL GRADE

/0

GENERAL COMMENTS

Instructor

PAGE 1

PAGE 2

PAGE 3

PAGE 4

PAGE 5

PAGE 6

PAGE 7

PAGE 8

PAGE 9

PAGE 10

PAGE 11

PAGE 12

PAGE 13

PAGE 14

PAGE 15

PAGE 16

PAGE 17

PAGE 18

PAGE 19

