

HUBUNGAN ANTARA KADAR LIPOPROTEIN(A) SERUM DENGAN KELUARAN PASIEN STROKE ISKEMIK AKUT

CORRELATION BETWEEN SERUM LIPOPROTEIN(A) LEVEL AND THE OUTCOME OF ACUTE ISCHEMIC STROKE PATIENTS

Dewi Hastuty, * Endang Kustiawati, * Dwi Pudjonarko*

ABSTRACT

Introduction: Elevated level of lipoprotein(a) (Lp(a)) is an independent risk factor for ischemic stroke and may be associated with its outcome. In Indonesia, data regarding correlation between Lp(a) level and the outcome of ischemic stroke patients is limited.

Aim: To determine the correlation between Lp(a) level and outcome of acute ischemic stroke patients.

Methods: This was a descriptive analytic study with one-group pretest-posttest design involving 43 subjects consecutively selected from acute ischemic stroke patients in Kariadi and Tugurejo hospital from August to October 2014. Serum Lp(a) level was measured in the first three days of admission and the outcome was measured using the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) at admission and discharge. Statistical analysis was done using Shapiro-Wilk, bivariate tests of Chi-square, and Fisher's exact for the risk factor variables; and Pearson correlation test for level of Lp(a); followed by multivariate logistic regression test.

Results: There were 43 subjects. The range of Lp(a) level was 1.9mg/dL to 89.8mg/dL; 58.1% subjects had Lp(a) levels ≤ 20 mg/dL. Subjects with mild and moderate NIHSS category at admission were 23,3%, and 76,7%, respectively. Subjects with mild and moderate NIHSS category at discharge were 37,2% and 62,8%, respectively. There was a significant correlation between Lp(a) level and the presence/absence of dyslipidemia ($p=0,010$). Serum Lp(a) level had a strong positive correlation with outcome of acute ischemic stroke ($r=0.616$; $p=0.000$).

Discussion: There was a correlation between Lp(a) level and outcome of acute ischemic stroke.

Keywords: Acute ischemic stroke, Lp(a), outcome, risk factors

ABSTRAK

Pendahuluan: Peningkatan kadar lipoprotein(a) atau Lp(a) dipandang sebagai faktor risiko independen terjadinya stroke iskemik dan dapat dihubungkan dengan keluaran yang terjadi pada pasien stroke iskemik. Di Indonesia penelitian mengenai kadar Lp(a) yang dihubungkan dengan keluaran pasca stroke iskemik masih sangat terbatas.

Tujuan: Mengetahui hubungan antara kadar Lp(a) serum dengan keluaran pasien stroke iskemik akut.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif analitik dengan desain pre-pascates terhadap pasien stroke iskemik akut di RSUP Dr. Kariadi dan RSUD Tugurejo, Semarang, mulai Agustus hingga Oktober 2014. Pemeriksaan Lp(a) serum dilakukan pada tiga hari pertama perawatan, sedangkan keluaran berdasarkan *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS) saat masuk dan keluar RS. Analisis statistik menggunakan uji Saphiro-Wilk, uji bivariat *Chi-square*, dan Fisher's exact untuk variabel faktor risiko dan uji korelasi Pearson untuk kadar Lp(a) serum; dilanjutkan dengan uji multivariat regresi logistik.

Hasil: Terdapat 43 subjek dengan rerata kadar Lp(a) serum yang tinggi (>20 mg/dL), yaitu 27mg/dL. Kadar Lp(a) serum dan ada/tidaknya dislipidemia berhubungan dengan perbaikan NIHSS secara bermakna ($p=0,000$ dan $p=0,010$). Kadar Lp(a) serum memiliki korelasi positif yang kuat dengan keluaran pada pasien stroke iskemik akut ($r=0,616$; $p=0,000$).

Diskusi: Kadar Lp(a) serum berhubungan dengan keluaran pada pasien stroke iskemik akut.

Kata kunci: Faktor risiko, keluaran, lipoprotein(a), stroke iskemik akut

*Bagian/SMF Neurologi FK Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi, Semarang.

Korespondensi: dwdyt7727@gmail.com

PENDAHULUAN

Sekitar 50% dari kelainan neurologi yang dirawat di rumah sakit adalah penyakit serebrovaskuler.¹ Stroke adalah salah satu sindrom neurologi yang merupakan ancaman terbesar menimbulkan kecacatan dalam kehidupan manusia. Menurut data Riskesdas tahun 2007, stroke merupakan penyebab angka kematian tertinggi (15,4%).^{2,3,4,5}

Banyak faktor risiko yang dapat menyebabkan terjadinya stroke, baik faktor risiko konvensional maupun faktor risiko potensial baru untuk terjadinya stroke iskemik. Lipoprotein(a) atau Lp(a) merupakan prediktor dari berbagai bentuk penyakit vaskuler termasuk penyakit arteri serebral.^{6,7} Lp(a) adalah lipoprotein plasmayang terdiri dari *low-density lipoprotein* (LDL) yang kaya kolesterol partikel dengan satu molekul apolipoprotein B100 dan protein tambahan, apolipoprotein(a), yang melekat melalui ikatan disulfida.^{8,9,10,11} Kadar Lp(a) serum yang meningkat saat ini telah dianggap sebagai faktor risiko independen untuk terjadinya arteriosklerosis pada penyakit serebrovaskuler dan kardiovaskuler, walaupun pendapat ini masih kontroversial. Hal ini dibuktikan dengan adanya akumulasi Lp(a) pada plak aterosklerosis.^{12,13,14,15} Selain itu, Chakraborty dkk menemukan bahwa peningkatan kadar Lp(a) serum berhubungan dengan peningkatan derajat keparahan dan prognosis jangka panjang yang buruk pada stroke.¹⁶ Oleh karena itu, penelitian ini ingin membuktikan hubungan antara kadar Lp(a) serum dengan keluaran pada pasien stroke iskemik akut pada populasi mayoritas suku Jawa.

TUJUAN

Untuk mengetahui hubungan antara kadar Lp(a) serum dengan keluaran pasien stroke iskemik akut.

METODE

Penelitian dilakukan di RSUP Dr. Kariadi dan RSUD Tugurejo, Semarang mulai Agustus sampai Oktober 2014 dengan pendekatan *pretest-posttest design*. Kriteria inklusi adalah pasien dewasa berusia ≤ 70 tahun yang mengalami stroke iskemik pertama kali yang dibuktikan dengan CT *scan* kepala non kontras. Kriteria eksklusi adalah pasien penurunan kesadaran atau tidak kooperatif, serta riwayat trauma kepala, infeksi otak, tumor otak, epilepsi, intoksikasi otak, atau gangguan psikiatrik sebelumnya.

Pengumpulan data berupa data demografi, pemeriksaan fisik, dan penilaian kadar Lp(a) serum pada tiga hari pertama perawatan menggunakan metode *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA). Nilai potong kadar Lp(a) >20 mg/dL dikatakan berisiko untuk mengalami stroke, sehingga subjek dikelompokkan menjadi (≤ 20 mg/dL) dan >20 mg/dL.^{17,18,19}

Keluaran dinilai berdasarkan *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS) saat awal dan keluar RS. Hasil NIHSS dikategorikan menjadi ringan, sedang, berat dan sangat berat berdasarkan pembagian menurut Adam dkk.²⁰ Keluaran pada stroke iskemik dinilai dari penurunan atau peningkatan skor NIHSS pulang dibandingkan dengan NIHSS masuk. Dikatakan perbaikan keluaran jika terdapat penurunan skor dan perburukan jika terdapat kenaikan skor. Untuk mengetahui hubungan antara kadar Lp(a) serum dengan keluaran pada pasien stroke iskemik akut dilakukan uji univariat, bivariat dengan Fisher's

exact test, dan multivariat dengan regresi logistik pada tingkat kepercayaan 95%. Nilai p dianggap bermakna apabila $<0,05$.

HASIL

Penelitian ini melibatkan 43 subjek dengan rerata usia $54,07 \pm 10,2$ tahun (Tabel 1). Nilai median kadar Lp(a) adalah $16,75(1,9-89,8)$ mg/dL, dengan 42% subjek memiliki kadar Lp(a) serum >20 mg/dL. Sebanyak 46,5% subjek mengalami perbaikan NIHSS. Sebanyak 23,3% subjek dengan skor NIHSS ringan dan 76,7% derajat sedang saat masuk RS yang bertambah menjadi 37,2% derajat ringan dan 62,8% derajat sedang saat pulang rawat.

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian (n=43)

Karakteristik	n	%
Usia		
• 21-40 tahun	2	4,6
• 41-60 tahun	29	67,5
• 61-70 tahun	12	27,9
Jenis Kelamin		
• Laki-laki	21	48,8
• Perempuan	22	51,2
Dislipidemia		
• Ya	26	60,5
• Tidak	17	39,5
Hipertensi		
• Ya	35	81,4
• Tidak	8	18,6
Merokok		
• Ya	13	30,2
• Tidak	30	69,8
DM		
• Ya	10	23,3
• Tidak	33	76,7
Riwayat penyakit jantung koroner		
• Ya	5	11,6
• Tidak	38	88,4
NIHSS masuk		
• Ringan	10	23,3
• Sedang	33	76,7
• Berat	0	0
• Sangat Berat	0	0
NIHSS keluar		
• Ringan	16	37,2
• Sedang	27	62,8
• Berat	0	0
• Sangat Berat	0	0
Perbaikan NIHSS		
• Ya	20	46,5
• Tidak	23	53,5
Kadar Lp(a) serum		
• ≤ 20 mg/dL	25	58,1
• > 20 mg/dL	18	41,9

DM: diabetes mellitus, NIHSS: the National Institute of Health Stroke Scale

Tabel 2 menunjukkan tidak ada hubungan antara kadar profil lipid (kolesterol total, trigliserida (TG), *high-density lipoprotein* (HDL), dan *low-density lipoprotein* (LDL)) dengan kadar Lp(a) serum.

Tabel 2. Hubungan Profil Lipid dan Kadar Lp(a) Serum (n=43)

Profil Lipid	Kadar Lp(a)				p
	≤20mg/dL		>20mg/dL		
	n	%	n	%	
Kolesterol total					0,455
• ≤200 mg/dL	14	56,0	8	44,4	
• >200 mg/dL	11	44,0	10	55,6	
Trigliserida					0,313
• ≤150 mg/dL	15	60,0	8	44,4	
• >150 mg/dL	10	40,0	10	55,6	
HDL					0,738
• ≤40 mg/dL	11	44,0	7	38,9	
• >40 mg/dL	14	56,0	11	61,1	
LDL					0,058
• ≤130 mg/dL	17	68,0	7	38,9	
• >130 mg/dL	8	32,0	11	61,1	

HDL: *high-density lipoprotein*, LDL: *low-density lipoprotein*

Hasil analisis bivariat menunjukkan bahwa terdapat perbedaan antara kadar Lp(a) serum dan ada/tidaknya dislipidemia dari kedua kelompok dengan keluaran berupa perbaikan NIHSS awal dan akhir ($p=0,000$; $p=0,010$; secara berurutan). Dilanjutkan dengan analisis multivariat (Tabel 3) yang memberi hasil hubungan bermakna hanya pada kadar Lp(a) serum dengan keluaran yang positif yang kuat ($r=0,616$; $p=0,000$).

PEMBAHASAN

National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) adalah suatu skala penilaian yang dilakukan pada pasien stroke untuk melihat kemajuan hasil perawatan fase akut (akibat *impairment*) dan mempunyai tingkat kepercayaan antara pemeriksa yang cukup tinggi, karena penilaian dilakukan dengan pemeriksaan fisik neurologis. Pada penelitian sebelumnya dikatakan bahwa beratnya defisit neurologis berdasarkan NIHSS sejalan dengan peningkatan kadar Lp(a).⁹ Pada penelitian ini, terdapat 73,9% subjek dengan kadar Lp(a) >20 mg/dL yang tidak mengalami perubahan skor NIHSS saat pulang.

Grau dkk menyatakan bahwa penelitian yang melibatkan faktor-faktor risiko stroke iskemik harus membedakan antara subtype stroke dengan etiologi yang berbeda; etiologi yang berat dengan usia yang lebih tua akan memberikan keluaran yang buruk.²¹ Berbeda dengan penelitian tersebut, pada penelitian ini tidak didapatkan hubungan antara usia dengan keluaran pada pasien stroke iskemik akut ($p=0,750$).

Foster dkk meneliti perbedaan pola lesi stroke pada jenis kelamin yang disertai dengan perbedaan etiologi dan profil faktor risiko; kejadian tersering pada perempuan berupa kardio emboli, sedangkan penyakit pembuluh dasar besar dan kecil pada laki-laki. Karakteristik dasar, jumlah yang terkait dengan rtPA, dan komplikasi independen, serta keluaran klinis tidak berbeda antara perempuan dan laki-laki dengan stroke iskemik akut.²² Boehme dkk yang meneliti perbedaan antara ras dan gender pada keluaran dan derajat beratnya stroke pada ras kulit putih dan kulit hitam, mendapatkan bahwa usia pada kedua kelompok tersebut tidak berhubungan bermakna

terhadap keluaran jangka pendek.²³ Hal itu sesuai dengan penelitian ini yang mendapatkan proporsi laki-laki hampir sama dengan perempuan (48,8% dan 51,2%), tanpa adanya hubungan yang bermakna antara jenis kelamin dengan keluaran stroke ($p=0,639$).

Dislipidemia merupakan faktor risiko utama untuk penyakit jantung koroner (PJK) dan perannya dalam patogenesis stroke iskemik masih belum jelas. Tian Xu dkk menyatakan bahwa kadar kolesterol total dan LDL, dan HDL serum berhubungan bermakna dengan keluaran pasien stroke iskemik akut, tapi tidak dengan kadar TG serum.²⁴ Kadar HDL serum yang rendah merupakan faktor protektif untuk keluaran stroke iskemik, karena HDL sebagai antioksidan menghambat oksidasi fosfolipid dan aktivitas minimal LDL yang dimodifikasi. Jadi peningkatan kadar dan/atau fungsi HDL dan apolipo-proteinnnya dapat melindungi pembuluh darah utama terhadap cedera.²⁴ Namun partikel HDL juga dapat dianggap sebagai faktor pro-inflamasi dan pro-aterogenik, terutama saat fase akut atau proses inflamasi sistemik kronik. HDL tidak berpengaruh pada pasien dengan aterosklerosis tetapi meningkatkan pembentukan peroksida lipid dan oksidasi LDL dan fosfolipid pada pasien dengan riwayat PJK. Kolesterol yang teroksidasi, khususnya kolesterol LDL, memulai proses inflamasi dan membentuk plak dalam dinding pembuluh darah, yang menghambat aliran darah di arteri. LDL merupakan faktor reaksi oksidasi kuat dibandingkan kolesterol total dan HDL, dan mengendalikan kadar LDL pada pasien dengan stroke iskemik akut saat masuk bisa memperbaiki prognosis. Oleh karena itu kadar kolesterol total serum, kadar LDL serum, dan kadar HDL serum mempunyai hubungan yang positif dengan keluaran pada pasien dengan stroke iskemik akut.²⁴ Sejalan dengan penelitian tersebut, penelitian ini mendapatkan hubungan antara dislipidemia dengan keluaran stroke iskemik akut ($p=0,010$).

Hipertensi merupakan faktor risiko yang dapat dimodifikasi yang paling penting untuk stroke iskemik, dan pengobatan antihipertensi sangat penting untuk mengurangi angka kejadian dan kematian stroke.²⁵ Sebuah *review* oleh Semplicini dkk, mengatakan bahwa setelah stroke iskemik akut, keluaran klinis tergantung pada jenis dan tingkat keparahan stroke, serta tekanan darah pada 24 jam pertama kejadian. Penelitian tersebut melakukan pengukuran tekanan darah 4 kali pada 24 jam pertama, 3 kali per hari pada 4 hari berikutnya, dan 2 kali per hari pada hari ke 7 atau pada saat keluar dari RS. Jenis stroke pada penelitian tersebut disesuaikan dengan letak lesi berdasarkan *Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP)*, yang terdiri dari 4 grup: *total anterior circulation infarct (TACI)*, *partial anterior circulation infarct (PACI)*, *posterior circulation infarct (POCI)*, dan *lacunar infarct (LACI)*.²⁵ Pada penelitian ini tidak terdapat hubungan antara hipertensi dengan keluaran stroke ($p=0,250$), bisa jadi karena pengukuran tekanan darah hanya dilakukan satu kali pada saat onset hari pertama sampai hari ke tiga dan tidak ditentukan jenis stroke berdasarkan OCSP tersebut.

Weir dkk yang meneliti tentang pengaruh rokok terhadap keluaran pascastroke iskemik akut secara prospektif selama 3 bulan menggunakan *Ranking Scale* dan *Barthel Index*, menyatakan bahwa kebiasaan merokok berpengaruh terhadap keluaran yang buruk pada pasien stroke iskemik akut.²⁶ Pada penelitian ini, dilakukan pengukuran NIHSS saat masuk dan keluar RS pada subjek yang mempunyai kebiasaan merokok, namun tidak didapatkan hubungan yang bermakna, tanpa melihat perkembangan selama 3 bulan.

Pasien stroke dengan diabetes mellitus (DM) lebih merupakan suatu faktor risiko tradisional. Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa pasien dengan DM dan infark serebral memiliki keluaran fungsional jangka pendek dan mortalitas jangka panjang

yang lebih buruk.²⁷ Demikian pula Q Jia dkk melakukan perbandingan pada pasien stroke iskemik akut dengan dan tanpa DM, mendapatkan bahwa DM secara independen merupakan prediktor keluaran yang buruk pada stroke iskemik akut di Cina.²⁸ Pada penelitian ini terdapat 23% subjek dengan DM, tidak didapatkan hubungan antara DM dengan keluaran. Pada penelitian ini skoring yang digunakan hanya NIHSS dan tidak dilakukan perbandingan dengan pasien tanpa diabetes mellitus.

Di Indonesia, penyakit kardiovaskular dengan porsi terbesar adalah penyakit jantung koroner (PJK) yang merupakan penyebab kematian tertinggi.²⁹ Selama rawat inap dan rehabilitasi, pasien stroke dengan PJK mempunyai kemungkinan mengalami komplikasi jantung sekitar tiga kali lebih sering dibandingkan tanpa PJK. Pasien dengan rehabilitasi yang cenderung rumit memiliki keluaran fungsional yang lebih buruk pada saat keluar RS.³⁰ De Silva dkk mengatakan bahwa identifikasi PJK pada pasien stroke iskemik penting karena berisiko terjadinya serangan jantung dan menjadi penyebab utama kematian pada stroke berikutnya, sehingga optimalisasi penanganan PJK dapat meningkatkan *survival*.³¹ Pada penelitian ini terdapat 11,5% subjek dengan riwayat PJK, tanpa hubungan yang bermakna dengan keluaran. Hasil ini dapat berbeda dengan penelitian sebelumnya karena riwayat PJK hanya berdasarkan rekam medik yang menyatakan bahwa subjek menderita suatu iskemik arteri koroner, lama rehabilitasi yang hanya diikuti saat perawatan serta jumlah subjek yang sedikit dibandingkan jumlah subjek yang diteliti.

Pada penelitian ini juga didapatkan Lp(a) sebagai faktor risiko independen terjadinya stroke iskemik. Hal ini sesuai dengan Peynet dkk dan Von Kooten dkk bahwa kadar Lp(a) serum meningkat secara signifikan pada pasien stroke.^{32,33} Demikian pula ARIC menyatakan bahwa Lp(a) merupakan faktor risiko independen bagi stroke dan TIA, baik pada kulit hitam maupun putih.³⁴ Yi Li Shao dkk menyatakan bahwa kadar Lp(a) yang meningkat merupakan faktor risiko independen terjadinya stroke dan kadar Lp(a) serum yang meningkat $\geq 300\text{mg/L}$ berhubungan dengan stroke iskemik akut sebanyak 2,23 kali.⁹ Sejalan dengan penelitian tersebut, kadar Lp(a) penelitian ini meningkat ($>20\text{mg/dL}$) pada 41,9% subjek.

Demikian pula pada penelitian ini didapatkan hubungan antara kadar Lp(a) serum dengan keluaran pada pasien stroke iskemik akut ($p=0,005$) dengan hubungan positif yang kuat ($r=0,616$; $p=0,000$). Hal ini sesuai dengan Yi Li Shao dkk bahwa meningkatnya kadar Lp(a) serum juga akan menyebabkan keluaran yang buruk dan Lp(a) merupakan faktor resiko independen pada stroke.⁹ Chakraborty dkk menyatakan bahwa meningkatnya kadar Lp(a) serum menyebabkan meningkatnya keluaran yang buruk pada stroke.¹⁶ Zang Wei dan Zang Xin-An menyatakan bahwa peningkatan kadar Lp(a) serum dapat memprediksi keluaran pada pasien stroke iskemik akut.¹³

Saeedi dkk mengatakan bahwa Lp(a) yang meningkat dapat menyebabkan terjadinya aterosklerosis dan trombosis, dan niasin merupakan suatu agen farmakologi yang efektif untuk menurunkan kadar Lp(a) yang meningkat atau dengan menurunkan kadar LDL-C terlebih dahulu dengan statin.²⁸ Jacobson telah membuat algoritma penatalaksanaan peningkatan kadar Lp(a) antara lain menggunakan niasin.²⁹ Pada penelitian ini rerata kadar Lp(a) adalah $27,8 \pm 26,7\text{mg/dL}$ dengan 41,9% memiliki kadar Lp(a) $\geq 20\text{mg/dL}$. Oleh karena Lp(a) merupakan salah satu faktor risiko yang dapat dikendalikan, maka pengendalian kadar Lp(a) menjadi sangat penting guna mencegah terjadinya stroke ulang atau memburuknya keluaran setelah terjadinya stroke iskemik akut. Pengendalian kadar Lp(a) $\geq 20\text{mg/dL}$ dapat diberikan niasin dengan dosis 1-3 gram/24 jam.³⁵

KESIMPULAN

Kadar Lp(a) serum berhubungan dengan keluaran pada pasien stroke iskemik akut. Secara independen kadar Lp(a) ≤ 20 mg/dL memiliki kemungkinan keluaran yang baik sebesar 53,8 kali, sedangkan secara bersama-sama dengan faktor risiko lain, kadar Lp(a) ≤ 20 mg/dL memiliki kemungkinan keluaran yang baik sebesar 74,5 kali.

SARAN

Perlu penelitian lebih lanjut mengenai pengukuran kadar Lp(a) pada subjek dengan faktor risiko yang dapat menjelaskan bahwa Lp(a) dapat menjadi prediktor untuk terjadinya stroke serta antar kadar Lp(a) serum dengan etiologi stroke dan jenis stroke dengan keluaran yang terjadi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Adams RD, Victor Maurice. Brain abscess. Dalam: Ropper A, Samuels M, editor. Principles of neurology. Edisi ke-9. Boston: McGraw-Hill Inc; 1993. hlm. 612-6
2. Misbach J, Soertidewi Lyna, Jannis J. Stroke, aspek diagnosis, patofisiologi, manajemen, anatomi pembuluh darah otak dan patofisiologi stroke. Jakarta: Badan Penerbit FKUI; 2007.
3. Misbach J. Pola Klinis Stroke di Indonesia. Dalam: Jannis J, Kiemas LS, editor. Stroke: aspek diagnostik, patofisiologi, manajemen. Edisi ke-1. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2007. hlm. 90-2
4. Misbach J. Pattern of hospitalized stroke patients in ASEAN countries: an Asna stroke epidemiological study. Medical Journal of Indonesia. 2001;10(1):48-56.
5. Misbach J, Ali W. Stroke in Indonesia: a first large prospective hospital-based study of acute stroke in 28 hospital in Indonesia. J Clin Neurosci. 2001;8(3):245-9.
6. Hankey JG. Potential new risk factors for ischemic stroke: what is their potential? Stroke. 2006;37(8): 2181-8.
7. Milionis HJ, Winder AF, Mikhailidis DP. Lipoprotein(a) and stroke. J Clin Pathol. 2000;53(7):487-96
8. Dahlen GH. Lp(a) lipoprotein in cardiovascular disease. Atherosclerosis. 1994;108(2):111-26.
9. Li SY, Gao Y, Ma WN, Zhou G, Guo WC, Liu YH. The relationship between serum lipoprotein(a) levels and ischemic stroke risk: a cohort study in the Chinese population. Inflammation. 2014;37(3):686-93.
10. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Borén J, Andreotti F, Watts GF, dkk. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. Eur Heart J. 2010;31(23):2844-53.
11. Unal E, Mungan S, Bilen S, Karadag Y, Oztekin N, Bakir F, dkk. The effects of lipoprotein(a) and homocysteine on prognosis and risk factors in acute ischemic stroke. Int J Neurosci. 2013;123(8):532-6.
12. Smolders, B., R. Lemmens, and V. Thijs. Lipoprotein(a) and stroke: a meta-analysis of observational studies. Stroke. 2007;38(6):1959-66.
13. Zhang W, Zhang XA. Prognostic value of serum lipoprotein(a) levels in patients with acute ischemic stroke. 2014;25(4):262-6.
14. Dhamija RK, Gaba P, Arora S, Kaintura A, Kumar M, Bhattacharjee J. Homocysteine and Lp(a) correlation in ischemic stroke patients. J Neurol Sci. 2009;281(1-2):64-8.
15. Boden-Albala B, Kargman DE, Lin IF, Paik MC, Sacco RL, Berglund L. Increased stroke risk and lipoprotein(a) in a multiethnic community: the Northern Manhattan Stroke study. Cerebrovasc Dis. 2010;30(3):237-43.
16. Chakraborty B, Vishnoi G, Goswami B, Gowda SH, Chowdhury D, Agarwal S. Lipoprotein(a), ferritin, and albumin in acute phase reaction predicts severity and mortality of acute ischemic stroke in north Indian patients. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2013;22(7):e159-e67.

17. Jurgens G, Taddei-Peters WC, Koltringer P, Petek W, Chen Qi, Greilberger J, Macomber PF, et al, Lipoprotein(a) Serum Concentration and Apolipoprotein(a) Phenotype Correlate With Severity and Presence of Ischemic Cerebrovascular Disease, *stroke.ahajournals.org*. 1995; 26: 1841-1848
18. Rambe Aldy S, Kadar Lipoprotein (a) pada penderita stroke iskemik fase akut dan pada non stroke, Program studi Ilmu Penyakit saraf Fakultas Kedokteran USU, 2003, 12.
19. Catanzaro, J.A, Suen, R. 1996. Clinical Laboratory Indicators of Cardiovascular Disease Risk. *Alt Med Rev*;1(3) : 185-194. Available from : URL : <http://thorne.com/almedrev/fulltext/rsik1-3.html>.
20. Sclegel D, Kolb SJ, Luciano JM, Tovar JM, Cucchiara BL, Liebeskind DS, et al. Utility of the NIH Stroke Scale as a predictor of Hospital Disposition. *Stroke*. 2003;34(134-7).
21. Grau AJ, Weimar C, Buggle F, Heinrich A, Goeltler M, Neumaier S, dkk. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke. The German stroke data Bank. *Stroke*. 2001;32:2559-66.
22. Förster A, Gass A, Kern R, Wolf ME, Ottomeyer C, Zohsel K, dkk. Gender differences in acute ischemic stroke: etiology, stroke patterns and response to thrombolysis. *Stroke*. 2009;40(7):2428-32.
23. Boehme AK, Siegler JE, Mullen MT, Albright KC, Lysterly MJ, Monlezun DJ, dkk. Racial and gender differences in stroke severity, outcomes, and treatment in patients with acute ischemic stroke. *J. Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(4):e255-61.
24. Xu T, Zhang JT, Yang M, Zhang H, Liu WQ, Kong Y, dkk. Dyslipidemia and outcome in patients with acute ischemic stroke. *Biomed Environ Sci*. 2014;27(2):106-10.
25. Semplicini A, Maresca A, Boscolo G, Sartori M, Rocchi R, Giantin V. Hypertension in acute ischemic stroke: a compensatory mechanism or an additional damaging factor? *Arch Intern Med*. 2003;163(2):211-6
26. Ovbiagele B, Weir CJ, Saver JL, Muir KW, Lees KR. Effect of smoking status on outcome after acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2006;21(4):260-5.
27. Nacu A, Thomassen L, Fromm A, Bjerkreim AT, Andreassen UW, Naess H. Impact of diabetes mellitus on 1867 acute ischemic stroke patients. a Bergen NORSTROKE study. 2013:1-17.
28. Jia Q, Zhao X, Wang C, Wang Y, Yan Y, Li H, dkk. Diabetes and poor outcomes within 6 months after acute ischemic stroke: the China national stroke registry. *Stroke*. 2011;42(10):2758-62
29. Roth EJ, Mueller K, Green D. Stroke rehabilitation outcome: Impact of coronary artery disease. *Stroke*. 1988;19:42-7.
30. De Silva DA, Woon FP, Moe KT, Chen CLH, Chang HM, Wong MC. Concomitant coronary artery disease among asian ischaemic stroke patients. *Ann Acad Med Singapore*. 2008;37(7):573-5.
31. Saeedi R, Li Min, Frohlich J. Lp(a): why is it important? *BCM J*. 2014;56(4):180-2.
32. Peynet J, Beaudeau JL, Woimant F, Flourié F, Giraudeau V, Vicaut E, dkk. Apolipoprotein(a) size polymorphism in young adults with ischemic stroke. *Atherosclerosis*. 1999;142(1):233-9.
33. Van Kooten F, van Krimpen J, Dippel DW, Hoogerbrugge N, Koudstaal PJ. Lipoprotein(a) in patients with acute cerebral ischemia. *Stroke*. 1996;27(7):1231-5.
34. Schreiner PJ, Chambless LE, Brown SA, Watson RL, Toole J, Heiss G. Lp(a) as a correlate of stroke and transient ischemic attack prevalence in a biracial cohort: the ARIC study. *Atherosclerosis risk in communities. Ann Epidemiol*. 1994;4(5):351-9.
35. Jacobson TA. Lipoprotein(a), cardiovascular disease, and contemporary management. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(11):1294-311.