

## Artikel Penelitian

# Hubungan Kadar *Low Density Lipoprotein* dengan Luaran Fungsional pada Stroke Iskemik

## *The Correlation Between Low Density Lipoprotein Rate with Functional Outcome in Ischaemic Stroke*

Hidayaturrahmi<sup>1</sup>, Teuku Romi Imansyah Putra<sup>1</sup>, Muhammad Mizfaruddin<sup>1</sup>, Vera Dewi Mulia<sup>1</sup>, Dara Humaira<sup>1</sup>, T. Az Zikri Al- Mughtari<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala, Aceh, Indonesia

Korespondensi ditujukan kepada Teuku Romi Imansyah Putra; teukurumiimansyahputra@usk.ac.id

Editor Akademik: Dr. dr. I Putu Eka Widyadharma, M.Sc, Sp.N(K)

Hak Cipta © 2022 Teuku Romi Imansyah Putra dkk. Ini adalah artikel akses terbuka yang didistribusikan di bawah Creative Commons Attribution License, yang mengizinkan penggunaan, distribusi, dan reproduksi tanpa batas dalam media apa pun, asalkan karya aslinya dikutip dengan benar.

### ABSTRACT

**Introduction:** Stroke is the biggest cause of death and disability in the world. Ischemic stroke is the most common type of stroke caused by the formation of atherosclerosis in the brain. Abnormal levels of lipids in the body, especially low density lipoprotein (LDL), cause the formation of atherosclerotic plaques that also affect the luaran fungsional of ischemic stroke.

**Aim:** The purpose of this study was to determine the relationship between LDL levels and the luaran fungsional of ischemic stroke at Dr. Zainoel Abidin Hospital.

**Methods:** This research is a cross sectional study using purposive sampling which was analyzed by Fisher's test. Samples were 40 ischemic stroke patients in the Neurology ward of Dr. Zainoel Abidin Hospital who met the inclusion and exclusion criteria. Data were obtained from medical records to see LDL levels and interviews to assess the patient's luaran fungsional using the modified Rankin Scale score.

**Results:** There were 32 patients with high LDL levels and all of them had poor luaran fungsional (100%) with a p value of 0.000 ( $p < 0.05$ ).

**Discussion:** The results of this study indicate that there is a significant relationship between LDL levels and the luaran fungsional of ischemic stroke in Dr. Zainoel Abidin Hospital.

**Keywords:** luaran fungsional, ischaemic stroke, low density lipoprotein

### ABSTRAK

**Pendahuluan:** Stroke merupakan penyebab kematian dan kecacatan terbesar di dunia. Stroke iskemik merupakan jenis stroke yang paling sering terjadi diakibatkan oleh terbentuknya aterosklerosis di otak. Kadar lipid yang tidak normal pada tubuh, terutama *low density lipoprotein* (LDL), menyebabkan pembentukan plak aterosklerotik sehingga ikut berpengaruh pada luaran fungsional stroke iskemik.

**Tujuan:** Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan kadar LDL dengan luaran fungsional stroke iskemik di Rumah Sakit Umum Dr. Zainoel Abidin (RSUDZA) Banda Aceh.

**Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian *cross sectional* menggunakan *purposive sampling* yang dianalisis dengan uji Fisher. Sampel adalah 40 pasien stroke iskemik di ruang rawat inap saraf RSUDZA yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Data didapatkan dari rekam medis untuk melihat kadar LDL dan wawancara untuk menilai luaran fungsional pasien menggunakan skor *modified Rankin Scale*.

**Hasil:** Didapatkan 32 pasien dengan kadar LDL tinggi dan seluruhnya memiliki luaran fungsional buruk (100%) dengan nilai p value sebesar 0.000 ( $p < 0.05$ ).

**Diskusi:** Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan signifikan antara kadar LDL dengan luaran fungsional stroke iskemik di RSUDZA.

**Kata Kunci:** luaran fungsional, low density lipoprotein, stroke iskemik

## 1. Pendahuluan

Stroke merupakan penyebab kematian tertinggi nomor dua dan penyebab kecacatan terbesar di dunia. Angka kejadian stroke juga semakin meningkat seiring waktu, terutama di negara-negara

berkembang.<sup>[1]</sup> Berdasarkan *World Stroke Organization* (WSO) tahun 2022, terdapat lebih dari 101 juta kasus stroke di dunia dengan 44% di antaranya adalah laki-laki dan 56% adalah perempuan.<sup>[2]</sup> Di Indonesia, berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2018, terjadi kenaikan angka kejadian stroke

dari tahun 2013 ke tahun 2018 yakni dari 7% menjadi 10,9% sedangkan berdasarkan RISKESDAS Provinsi Aceh tahun 2018, prevalensi angka stroke di Aceh mencapai 7,8%.<sup>[3,4]</sup>

Stroke iskemik merupakan jenis stroke yang paling sering terjadi, di mana berdasarkan data dari *American Heart Association* (AHA) 2019, tercatat bahwa dari 101,5 juta kasus stroke di dunia, 77,2 kasus di antaranya merupakan stroke iskemik.<sup>[5]</sup> Stroke iskemik dan hemoragik secara umum memiliki faktor risiko yang mirip, namun ada beberapa perbedaan penting dalam etiologinya seperti kadar lipid tidak normal yang memegang peran penting pada faktor risiko stroke iskemik.<sup>[6]</sup>

Kolesterol sejak lama sudah dikaitkan sebagai salah satu penyebab aterosklerosis.<sup>[7]</sup> Di antara komponen lipoprotein lainnya seperti trigliserida dan *High-density lipoprotein* (HDL), *Low-density lipoprotein* (LDL) diyakini sebagai faktor yang paling berpengaruh pada aterosklerosis. Rasio trigliserida dan HDL ditemukan berpengaruh kuat pada sindrom metabolik seperti resistensi insulin dan obesitas sentral yang pada akhirnya ikut berperan pada aterosklerosis.<sup>[8]</sup> Sedangkan LDL berperan sebagai salah satu komponen penting dalam pembentukan aterosklerosis yaitu dengan cara mendorong perekrutan makrofag (sel peradangan) dan merangsang pertumbuhan dan pembentukan plak saat LDL teroksidasi berada di lesi aterosklerotik. Hal ini menunjukkan bahwa LDL berperan langsung pada proses tercetusnya aterosklerosis.<sup>[9]</sup> Pada sebuah studi, dilaporkan bahwa setiap peningkatan kadar LDL sebesar 0,6 mmol/L pada dislipidemia ikut meningkatkan risiko kejadian vaskular mayor sebesar 1,14 kali.<sup>[7]</sup> Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Handayani dkk menunjukkan bahwa LDL dapat mempengaruhi dengan buruk keparahan stroke iskemik yang dinilai berdasarkan skor *The National Institutes Health Stroke Scale* (NIHSS).<sup>[10]</sup>

Aterosklerosis menyebabkan hipoperfusi pembuluh darah yang dapat menyebabkan kematian sel yang menimbulkan defisit neurologis, kecacatan atau kematian jika tidak segera ditangani. *Luaran fungsional* pasca stroke dapat diukur menggunakan skala pengukur primernya, yakni *modified Rankin Scale* (mRS) yang memiliki sensitivitas tinggi.<sup>[11,12]</sup> Skor mRS umumnya digunakan untuk mengukur kecacatan serta ketergantungan pasien dalam menjalani aktivitas sehari-hari pasca terkena stroke.<sup>[13]</sup>

Berdasarkan uraian di atas dapat dilihat bahwa peningkatan kadar LDL merupakan salah satu faktor yang besar pengaruhnya dalam perjalanan penyakit stroke iskemik. Namun belum banyak penelitian yang menghubungkan kadar LDL dengan luaran stroke iskemik berdasarkan mRS. Oleh karena itu peneliti ingin menganalisis hubungan kadar LDL dengan *luaran fungsional* di ruang rawat inap saraf Rumah Sakit Umum Dr. Zainoel Abidin (RSUDZA) yang merupakan rumah sakit rujukan utama, sehingga diharapkan bahwa populasi yang nanti digunakan sebagai sampel dapat mewakili seluruh populasi yang ada di wilayah Aceh.

## 2. Tujuan

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara kadar *Low Density Lipoprotein* (LDL) dengan *luaran fungsional* pasien stroke iskemik di RSUDZA.

Kadar LDL yang tinggi sejak lama diyakini sebagai salah satu pertikel aterogenik terpenting pada proses terjadinya aterosklerosis. Tidak hanya itu, kadar LDL yang tinggi juga didapatkan ikut mempengaruhi *luaran fungsional* pada stroke iskemik. Pada sebuah penelitian, didapatkan bahwa mortalitas jangka panjang pasca stroke berhubungan dengan kadar LDL. Selain itu, juga ditemukan bahwa pasien stroke dengan kadar lipid yang tinggi cenderung memiliki volume hiperintensitas substansia alba yang berkurang, di mana volume hiperintensitas substansia alba dilaporkan merupakan salah satu aspek yang dapat memprediksi perkembangan infark pada stroke yang menyebabkan *luaran fungsional* buruk.<sup>[14]</sup> Penelitian ini bertujuan untuk mendukung hasil penelitian-penelitian tersebut. Namun, sayangnya belum terdapat banyak penelitian yang menghubungkan kadar LDL dengan luaran stroke iskemik berdasarkan skala mRS.

Pada penelitian retrospektif yang dilakukan oleh Sohail, dkk., ditemukan bahwa kadar LDL tinggi dapat mempengaruhi keparahan stroke saat pasien masuk rumah sakit yang diukur dengan skor mRS. Namun, didapatkan korelasi negatif antara kadar LDL dengan *outcome* pasien pada hari kepulungan.<sup>[15]</sup> Hal ini dapat berkaitan dengan tidak dibatasinya umur, jenis stroke yang diteliti, dan urutan serangan sampel penelitian. Untuk itu, penelitian ini juga bertujuan untuk memastikan hasil penelitian tersebut.

## 3. Metode

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan pendekatan potong lintang yang dilakukan di ruang rawat inap saraf (Mina 1 dan Mina 2) RSUDZA pada bulan November 2022. Sampel penelitian ditentukan dengan metode *purposive sampling* dengan total 40 sampel.

Sampel penelitian ini adalah seluruh pasien stroke iskemik yang dirawat di ruang rawat inap saraf RSUDZA yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi yakni pasien yang didiagnosis stroke iskemik oleh dokter spesialis saraf berdasarkan hasil CT *scan* kepala, pasien stroke iskemik tipe trombotik, pasien stroke iskemik serangan pertama dan pasien yang berusia 18-75 tahun. Kriteria eksklusi yakni pasien yang tidak memiliki data rekam medis yang lengkap dan pasien yang memiliki lesi lain selain infark serebri. Kriteria inklusi dan eksklusi yang diterapkan pada penelitian ini merupakan inovasi pada penelitian ini yang membedakannya dengan penelitian sebelumnya oleh Soheil, dkk. sehingga diharapkan dapat meminimalisir terjadinya bias dan dapat memfokuskan penelitian pada stroke iskemik saja.

Variabel bebas pada penelitian ini adalah kadar LDL yang Berdasarkan saran dan panduan oleh *American Heart Association* (AHA), kadar optimalnya di dalam tubuh adalah di bawah 100 mg/dL.<sup>[16]</sup> Variabel terikat pada penelitian ini adalah *luaran fungsional* stroke iskemik yang diukur dengan skor *modified Rankin Scale* (mRS) yang merupakan instrumen singkat dan efisien yang umumnya digunakan untuk mengukur kecacatan serta ketergantungan pasien dalam menjalani aktivitas sehari-hari pasca terkena stroke, di mana skor  $\leq 2$  menunjukkan *luaran fungsional* baik dan skor  $> 2$  menunjukkan *luaran fungsional* buruk.<sup>[17]</sup> Pengambilan data dilakukan melalui wawancara di hari kepulungan pasien dari rumah sakit untuk mendapatkan skor mRS dan dari rekam medis untuk mendapatkan kadar LDL pasien. Hasil yang diperoleh kemudian dianalisis menggunakan uji korelasi *Chi-Square*.

Penelitian ini telah dinyatakan layak etik oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan RSUDZA sesuai 7 (tujuh) Standar WHO 2011 dan merujuk pada Pedoman CIOMS 2016 dengan nomor 063/ETIK-RSUDZA/2022.

## 4. Hasil

Sebanyak 40 sampel dilibatkan pada penelitian ini sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Karakteristik sampel yang ditinjau adalah jenis kelamin, usia, riwayat hipertensi, riwayat diabetes melitus, kadar LDL dan *luaran fungsional* berdasarkan skor mRS (Tabel 1). Berdasarkan karakteristik umum pasien pada Tabel 1, didapatkan pasien dengan jenis kelamin laki-laki berjumlah lebih banyak dibanding perempuan walaupun tidak jauh berbeda, yaitu laki-laki sebanyak 21 pasien (52,5%) dan perempuan sebanyak 19 pasien (47,5%). Karakteristik usia dikelompokkan berdasarkan klasifikasi Kementerian Kesehatan dan didapatkan rentang umur 66-75 tahun dengan jumlah pasien terbanyak yakni sebanyak 15 pasien (37,5%).

Mayoritas pasien memiliki riwayat hipertensi dan diabetes melitus sebagai faktor risiko sebanyak 33 pasien (82,5%) dan 13 pasien (32,5%). Sebanyak 32 pasien yang merupakan 80% dari seluruh responden memiliki kadar LDL tinggi yakni  $\geq 100$  mg/dl. Berdasarkan hasil dari wawancara terpimpin untuk menilai skor mRS pasien, didapatkan sebanyak 35 pasien (87,5%) memiliki *luaran fungsional* yang buruk.

Berdasarkan Tabel 2, jumlah pasien dengan kadar LDL normal (<100 mg/dl) yang memiliki *luaran fungsional* baik (skor mRS ≤2) dan buruk (skor mRS >2) masing-masing adalah sebanyak 5 orang (62,5%) dan 3 orang (37,5%) sedangkan pasien dengan kadar LDL tidak normal (≥100 mg/dl) sebanyak 32 orang seluruhnya memiliki *luaran fungsional* buruk (100%).

Dikarenakan terdapat nilai *expected count* atau frekuensi diharapkan yang kurang dari 5 maka persyaratan untuk menggunakan *Chi-square* tidak terpenuhi sehingga uji yang digunakan adalah uji *Fisher*. Dari uji *Fisher* didapatkan nilai *p value* sebesar 0,000 ( $p < 0,05$ ) yang berarti  $H_0$  ditolak sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara kadar LDL dengan *luaran fungsional* stroke iskemik di RSUDZA.

Tabel 1. Karakteristik Umum Pasien (n=40)

Karakteristik	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Jenis Kelamin		
Laki-laki	21	52,5
Perempuan	19	47,5
Usia (tahun)		
18-25	0	0,0
26-35	2	5,0
36-45	1	2,5
46-55	11	27,5
56-65	11	27,5
66-75	15	37,5
Riwayat Hipertensi		
Ada	33	82,5
Tidak ada	7	17,5
Riwayat Diabetes Melitus		
Ada	13	32,5
Tidak Ada	27	67,5
Kadar LDL (mg/dL)		
Normal (<100 mg/dl)	8	20
Tidak Normal (≥100 mg/dl)	32	80
<i>Luaran fungsional</i> (mRS)		
Baik (≤2)	5	12,5
Buruk (>2)	35	87,5
Total	40	100%

Tabel 2. Hubungan Kadar LDL dengan *Luaran fungsional* (n=40)

Kadar LDL	<i>Luaran fungsional</i>				Total		p
	Baik (≤2)		Buruk (>2)		n	%	
	n	%	n	%			
Normal (<100 mg/dl)	5	62,5	3	37,5	8	100	
Tidak Normal (≥100 mg/dl)	0	0,0	32	100	32	100	0,000
Total	5	12,5	35	87,5	40	100	

## 5. Pembahasan

Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara kadar LDL dengan *luaran fungsional* stroke iskemik ( $p=0,000$ ) yang diuji dengan uji *Fisher*. Hal ini sesuai dan sejalan dengan beberapa penelitian sebelumnya yang juga menunjukkan adanya hubungan erat antara kadar LDL dengan *luaran fungsional* stroke iskemik. Pada penelitian analitik observasional pendekatan *cohort* longitudinal yang dilakukan oleh Handayani dkk. pada 72 sampel pasien terdiagnosa stroke iskemik, ditemukan bahwa kadar LDL pada pasien dengan faktor risiko dislipidemia secara bermakna berhubungan dengan luaran klinis pasien yang buruk diukur dengan skor *The National Institutes Health Stroke Scale* (NIHSS) ( $p=0,003$ ).<sup>[10]</sup> Pada penelitian retrospektif yang dilakukan oleh Sohaail, dkk. ditemukan bahwa kadar LDL tinggi dapat mempengaruhi keparahan stroke saat

pasien masuk rumah sakit yang diukur dengan skor mRS ( $p=0,026$ ).<sup>[15]</sup> Pada penelitian lain yang dilakukan oleh Rachmawati dkk. di Rumah Sakit Umum dr. Soetomo Surabaya didapatkan bahwa terdapat 75% pasien dengan ketergantungan total dan 58,3% pasien dengan ketergantungan parah yang diukur dengan indeks Barthel memiliki kadar LDL tidak optimal, mendukung bahwa pasien dengan kadar LDL yang tinggi berkemungkinan besar memiliki *luaran fungsional* yang buruk.<sup>[18]</sup>

LDL yang sering juga dinamakan sebagai kolesterol jahat merupakan lipoprotein pengangkut lemak yang kaya akan kolesterol dan diselubungi oleh lapisan fosfolipid dengan apolipoprotein B. LDL yang terdapat terlalu banyak di dalam plasma dapat menimbulkan munculnya plak lewat akumulasi endapan lemak di dalam arteri sehingga terjadi aterosklerosis.<sup>[19,20]</sup> Walaupun lipoprotein-lipoprotein dan komponen lain juga ikut berpengaruh pada proses aterosklerosis, ditemukan bahwa LDL merupakan faktor reaksi oksidasi yang lebih kuat dan berpengaruh dibanding kadar kolesterol total dan HDL. Mengontrol kadar LDL pada pasien stroke iskemik juga ditemukan dapat meningkatkan prognosis pasien tersebut, menunjukkan bahwa LDL tidak hanya berperan pada pencetus awal terjadinya stroke namun juga pada prognosis dan *luaran fungsional* pasien nantinya.<sup>[21,22]</sup>

Tidak hanya dalam proses aterosklerosis, LDL juga ditemukan ikut memegang peran pada mortalitas jangka panjang pasca stroke iskemik. Profil lipid abnormal, yakni kadar LDL yang tinggi dan kadar HDL yang rendah, ditemukan dapat menyebabkan terjadinya abnormalitas substansi alba pada otak. Pasien stroke dengan kondisi hiperlipidemia juga cenderung memiliki volume hiperintensitas substansi alba yang menurun, di mana keparahan dari kondisi ini dilaporkan dapat memprediksi perkembangan infark yang berujung pada *luaran fungsional* yang buruk.<sup>[14]</sup> Pada penelitian yang dilakukan oleh Amarenco, dkk. didapatkan bahwa menargetkan kadar LDL <70 mg/dL pada pasien stroke iskemik akibat aterosklerosis selama 5,3 tahun dapat mencegah terjadinya satu dari empat kejadian vaskular mayor.<sup>[23]</sup>

Keterbatasan serta kesulitan pada penelitian ini adalah terdapatnya beberapa pasien yang tidak dilakukan pemeriksaan profil lipid sehingga tidak bisa dijadikan sampel untuk dilihat kadar LDL-nya pada penelitian ini.

## 6. Kesimpulan

Berdasarkan hasil analisis data dan pembahasan yang telah dilakukan maka dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara kadar *Low Density Lipoprotein* (LDL) dengan *luaran fungsional* pasien stroke iskemik di RSUDZA.

## 7. Ucapan Terima Kasih

Terima kasih kepada staf ruang rawat inap saraf RSUDZA, pasien yang telah berpartisipasi pada penelitian ini dan para peneliti atas kontribusinya pada penelitian ini.

## 8. Daftar Pustaka

- [1] Campbell BCV, De Silva DA, Macleod MR, Coutts SB, Schwamm LH, Davis SM, et al. Ischaemic stroke. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2019;5(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-019-0118-8>
- [2] Feigin VL, Brainin M, Norrving B, Martins S, Sacco RL, Hacke W, et al. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022. *Int J Stroke*. 2022;17(1):18–29.
- [3] Kemenkes RI. Hasil Riset Kesehatan Dasar Tahun 2018. Kementerian Kesehatan RI. 2018;53(9):1689–99.
- [4] Tim Riskesdas. Laporan Provinsi Aceh RISKESDAS 2018. Jakarta: Lembaga Penerbit Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan (LPB); 2019.
- [5] AHA. 2021 Heart Disease & stroke statistical update fact sheet global burden of disease. *Am Hear Assoc*. 2021;(Cvd):1–3.
- [6] Boehme AK, Esenwa C, Elkind MSV. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circ Res*. 2017;120(3):472–95.

- [7] Puspaseruni K. Tatalaksana Dislipidemia Terkait Penyakit Kardiovaskular Aterosklerosis (ASCVD): Fokus pada Penurunan LDL-c. *CDK Ed C*. 2021;48(10):395–401.
- [8] Kosmas CE, Rodriguez Polanco S, Bousvarou MD, Papakonstantinou EJ, Peña Genao E, Guzman E, et al. The Triglyceride/High-Density Lipoprotein Cholesterol (TG/HDL-C) Ratio as a Risk Marker for Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease. *Diagnostics*. 2023;13(5).
- [9] Greider CW, Jack W. Harper's Biochemistry 29th Edition. 2009. 1–1125 p.
- [10] Handayani, F. Bintang, AK. Kaelan C. Hubungan Hipertensi, Diabetes Mellitus dan Dislipidemia dengan Luaran Klinis Pasien Iskemik Stroke dengan Hipersomnia. *J Kesehat Tadulako*. 2018;4(Januari):1–56.
- [11] Broderick JP, Adeoye O, Elm J. Evolution of the Modified Rankin Scale and Its Use in Future Stroke Trials. *Stroke*. 2017;48(7):2007–12.
- [12] F, Mohamed Mahmoud. F, Sherien Mohamed. H, Mohamed I. A MAE. Prediction of Luaran fungsional in Ischemic Stroke Patients: An Observational Study on Egyptian Population. *Cureus*. 2017;9(6).
- [13] Dm MS, Dm MT, Dm KP. Prediction of stroke outcome in relation to Alberta Stroke Program Early CT Score ( ASPECTS ) at admission in acute ischemic stroke: A prospective study from tertiary care hospital in north India. Vol. 17. 2012.
- [14] Menet R, Bernard M, ElAli A. Hyperlipidemia in stroke pathobiology and therapy: Insights and perspectives. *Front Physiol*. 2018;9(MAY):1–6.
- [15] Sohail A, Khatri IA, Mehboob N. Effect of dyslipidemia on severity and outcome of stroke using mRS scores in Northern Pakistani population. *Rawal Med J*. 2013;38(4):345–50.
- [16] AHA. Cholesterol Management Guide for Health Care Practitioners. Am Hear Assoc. 2018;
- [17] Vanamoorthy P, Bidkar PU. Acute ischemic stroke. *Acute Neuro Care Focus Approach to Neuroemergencies*. 2020;209–37.
- [18] Rachmawati M, Sugianto P, Wardhani RIL. LDL Level in Ischaemic Stroke Patients at Dr. Soetomo General Hospital Surabaya. *Biomol Heal Sci J*. 2019;2(1):41.
- [19] Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS, et al. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Prim*. 2019;5(1):1–18.
- [20] Djasang S. Analisis Hasil Pemeriksaan Kadar Low-Density Lipoprotein (LDL-Chol) Metode Direk dan Indirek. *J Media Anal Kesehat*. 2019;8(2):43.
- [21] Hackam DG, Hegele RA. Cholesterol Lowering and Prevention of Stroke: An Overview. *Stroke*. 2019;50(2):537–41.
- [22] Xu T, Zhang JT, Yang M, Zhang H, Liu WQ, Kong Y, et al. Dyslipidemia and outcome in patients with acute ischemic stroke. *Biomed Environ Sci [Internet]*. 2014;27(2):106–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.3967/bes2014.023>
- [23] Johnson CO, Nguyen M, Roth GA, Nichols E, Alam T, Abate D, et al. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019;18(5):439–58.