

HUBUNGAN PENINGKATAN KADAR *LOW-DENSITY LIPOPROTEIN* DENGAN PENEBALAN *CAROTID INTIMA-MEDIA THICKNESS* PADA PASIEN *POST-STROKE TROMBOSIS*

Saskia Diva*, Dini Rachma Erawati**, Dessika Rahmawati***

ABSTRAK

Stroke merupakan penyakit sistem saraf yang memiliki angka morbiditas dan mortalitas yang semakin meningkat di Indonesia. Stroke yang paling banyak terjadi adalah stroke iskemik dan salah satu penyebab terbanyaknya adalah aterosklerosis pada pembuluh darah otak. Aterosklerosis terjadi saat permeabilitas sel endotel pembuluh darah meningkat karena stres dan terjadi proses penumpukan LDL di bawah lapisan intima pembuluh darah. Penumpukan LDL ini pada akhirnya akan membentuk plak yang dilapisi pelapis yang rapuh, sehingga plak tersebut dapat sewaktu-waktu ruptur dan membuat luka pada pembuluh darah, yang dapat mengakibatkan terjadinya stroke. CIMT adalah teknik pengukuran tebal dinding pembuluh darah karotis oleh USG yang dapat mengukur aterosklerosis di pembuluh darah karotis. Pengukuran kondisi pembuluh darah karotis oleh CIMT dapat memperkirakan kondisi pada pembuluh darah otak, sehingga CIMT yang meningkat dapat meningkatkan risiko penyakit stroke. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara peningkatan kadar LDL dengan penebalan CIMT pada pasien post-stroke trombosis. Desain penelitian observasional dengan pengamatan data secara potong lintang dilakukan terhadap 21 pasien di Instalasi Radiologi dan Ruang Rawat Inap RSUD dr. Saiful Anwar Malang selama periode bulan Juli-Oktober 2016. Pengukuran variabel dilakukan dengan rekam medis dan pemeriksaan dengan menggunakan USG. Pemeriksaan dengan menggunakan USG dilakukan untuk memeriksa CIMT. Hasil analisis korelasi Pearson menunjukkan kadar LDL berhubungan positif dengan tebal CIMT ($r = 0,510$; $p = 0,018$). Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan, peningkatan kadar LDL berhubungan secara signifikan dengan penebalan CIMT.

Kata kunci: Aterosklerosis, *Carotid Intima-media Thickness*, *Low-density Lipoprotein*, Post-stroke Trombosis

ABSTRACT

Stroke is a neurological disease that has increasing morbidity and mortality rate in Indonesia. The majority of stroke in Indonesia is ischemic stroke and one of the most prevalent causes is atherosclerotic cerebral arteries. Atherosclerosis occurs when the permeability of endothelial cells increases because of stress, allowing LDL to attach at the site of stress and get trapped under the intimal layer of blood vessel. Accumulation of LDL under the intimal layer eventually forms a plaque covered with a fragile fibrous smooth muscle cap that is prone to rupture, leading to thrombosis. CIMT is able to measure the thickness of carotid artery wall, thus the atherosclerotic condition on the vessel wall. The atherosclerotic condition of the carotid artery wall can to some extent reveal the condition on the cerebral artery. Therefore, an increase in CIMT can increase the risk of stroke. This study was aimed to understand the correlation between the increase in LDL and the increase in CIMT in post-thrombotic stroke patients. An observational

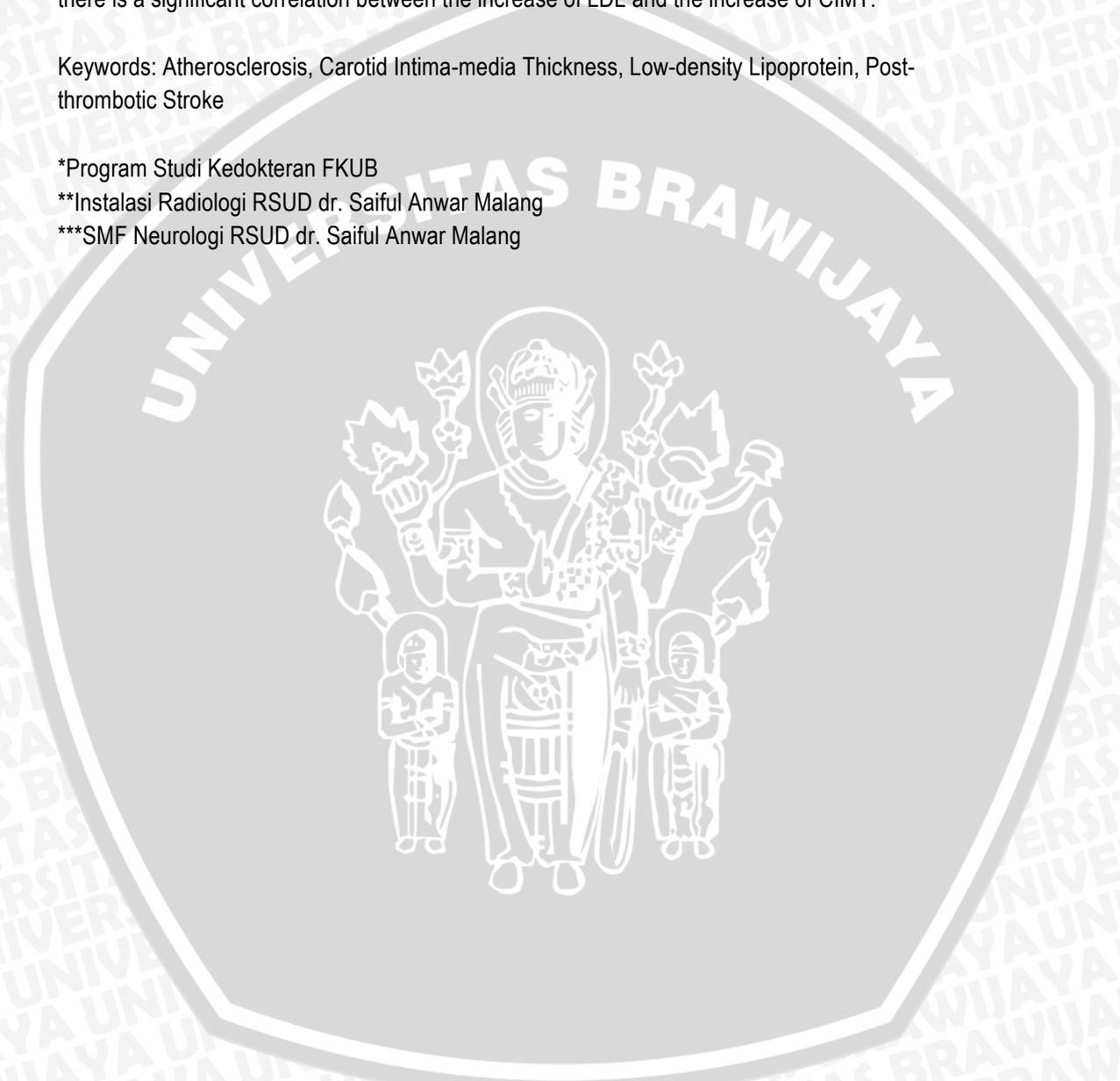
study was conducted on 21 patients at Radiology Department and Inpatients Unit of Saiful Anwar Hospital Malang during the period of July to October 2016. Measurements of the variables included medical records and ultrasonography examination of the carotid artery. Ultrasonography examination was used to measure CIMT. Pearson correlation test showed a strong correlation between LDL and CIMT with a positive pattern ($r = 0,510$; $p = 0,018$). This study concludes that there is a significant correlation between the increase of LDL and the increase of CIMT.

Keywords: Atherosclerosis, Carotid Intima-media Thickness, Low-density Lipoprotein, Post-thrombotic Stroke

*Program Studi Kedokteran FKUB

**Instalasi Radiologi RSUD dr. Saiful Anwar Malang

***SMF Neurologi RSUD dr. Saiful Anwar Malang



PENDAHULUAN

Stroke merupakan penyakit sistem saraf yang memiliki angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Di dunia, prevalensi stroke mencapai angka 33 juta orang, dengan 11,3% meninggal karena stroke serta skala DALY yang menunjukkan peningkatan morbiditas pada tahun 2010¹. Sayangnya, berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar pada tahun 2013, prevalensi stroke di Indonesia juga meningkat drastis dari 8,3 per 1000 pada tahun 2007 menjadi 12,1 per 1000².

Menurut American Heart Association, pada tahun 2010, stroke yang disebabkan karena iskemia merupakan 87 persen dari seluruh penyakit stroke yang ada. Mayoritas stroke iskemik tersebut merupakan stroke karena trombosis. Stroke iskemik terjadi karena adanya obstruksi di pembuluh darah otak. Salah satu penyebab terbanyaknya adalah karena obstruksi oleh aterosklerosis³.

Aterosklerosis terjadi ketika ada luka yang merusak integritas endotel, menyebabkannya membuat sinyal stress. Sinyal-sinyal stres ini menyebabkan perubahan pada sitoskeletal endotel dan peningkatan permeabilitas sel. Saat luka ini menjadi kronik, tunika intima makin mudah dimasuki oleh sel yang melewatinya⁴. Sel-sel lipid, terutama *low-density lipoprotein* (LDL) dapat masuk ke dalam ruang subendotel melalui ikatan *lipoprotein lipase* (LPL) di permukaannya dengan *heparin sulphate proteoglycans* (HSPG) pada endotel pembuluh darah⁵. Makrofag, yang ada di tunika media, mulai mencerna lipid yang masuk ke dalam tunika media dan menjadi makrofag sarat lemak. Meskipun awalnya sel-sel inflamasi dipanggil untuk menyembuhkan luka endotel, kerusakan

berulang mengakibatkan formasi *fatty streak* dan permulaan plak aterosklerosis⁴.

LDL menjamin persediaan kolesterol dalam tubuh yang dibutuhkan untuk sintesis membran, modulasi aliran membran dan regulasi jalur sinyal sel⁶. LDL mewakili 70 persen total kolesterol plasma. Namun, apabila konsentrasi kolesterol plasma terlalu banyak, LDL dapat menginfiltrasi jaringan dengan difusi pasif dan bahkan bisa merusak, yang akhirnya bisa membentuk plak aterosklerosis⁷.

Proses pembentukan plak aterosklerosis ini bisa diukur dengan penebalan dinding intima-media arteri karotis (*Carotid Intima-Media Thickness*) melalui metode B-mode ultrasound dari arteri karotis komunis pada bifurkasinya⁸. B-mode ini akurat dalam memeriksa penyempitan lumen, identifikasi ulserasi dan perdarahan intraplak, serta menggambarkan sifat permukaan dinding arteri karotis. Dibandingkan dengan pemeriksaan lain yang sejenis untuk meneliti dinding arteri, B-mode memiliki sensitivitas dan spesifisitas tinggi (80%) untuk mendeteksi lesi yang dapat menghambat arteri⁹. Walaupun CIMT terbukti dapat mendeteksi lesi dengan baik, penebalan CIMT tidak secara spesifik menyebutkan lipid yang terakumulasi dalam endotel sebagai penyebabnya. Penebalan CIMT bisa karena berbagai hal seperti hiperplasia otot polos dan kompensasi arteri sebagai respon adaptasi terhadap perubahan aliran, tegangan dinding, atau diameter lumen¹⁰.

CIMT sering digunakan sebagai alat ukur plak aterosklerosis pada berbagai penelitian¹¹. Meningkatnya CIMT juga telah diteliti dapat meningkatkan risiko berbagai penyakit, salah satunya adalah stroke¹². Penebalan dinding arteri karotis yang dapat terdeteksi melalui CIMT pun terbukti merupakan penanda untuk aterosklerosis

sistemik⁹. Namun, belum ada penelitian yang meneliti hubungan kenaikan LDL dan penebalan CIMT secara langsung.

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran hubungan aterosklerosis yang dinilai melalui

METODE PENELITIAN

Rancangan Penelitian

Penelitian ini dilakukan dalam waktu 4 bulan terhitung mulai Juli hingga Oktober 2016 di Ruang Rawat Inap dan Instalasi Radiologi RSUD dr. Saiful Anwar Malang. Penelitian ini bersifat analitik observasional dengan pengambilan data secara *cross-sectional*. Pemilihan sampel pada penelitian ini menggunakan metode *consecutive sampling* dengan kriteria inklusi: telah didiagnosis stroke trombotik melalui klinis dan pemeriksaan CT atau MRI, telah dirawat lebih dari 7 hari, dan telah mengisi *Informed Consent*; dan kriteria eksklusi: pasien dengan stroke karena vaskulitis dan kardioemboli dan pasien yang gelisah sehingga pemeriksaan USG sulit dilakukan.

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah USG GE Logiq S6 probe linear dengan frekuensi 5-13 MHz.

Prosedur Penelitian

Pasien yang telah didiagnosis stroke trombotik dan telah dirawat lebih dari 7 hari di RSUD dr. Saiful Anwar Malang diseleksi dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Setelah itu, pasien diperiksa kadar CIMT-nya dengan menggunakan USG karotis. Pengukuran kadar CIMT mengukur tiga tempat berbeda pada arteri karotis kanan dan kiri pada area

peningkatan LDL terhadap penebalan CIMT. Tujuan penelitian ini adalah untuk membuktikan hubungan antara peningkatan LDL dengan penebalan CIMT pada pasien *post-stroke* trombotik.

yang bebas plak, lalu diambil rata-ratanya. Pada saat yang bersamaan, diambil juga data usia, jenis kelamin, onset serangan stroke, dan LDL darah.

Analisis Data

Data dianalisis menggunakan *software* SPSS 22. Derajat kepercayaan data dalam penelitian ini adalah 95% dengan menetapkan $p < 0,05$ sebagai toleransi bias. Pertama dilakukan analisis secara univariat menggunakan analisis statistik deskriptif, lalu dilakukan uji distribusi dengan Shapiro-Wilk. Data dikatakan terdistribusi normal apabila pada uji tersebut didapatkan $p > 0,05$ dan dapat dilanjutkan ke uji korelasi parametrik menggunakan Pearson untuk mengetahui adanya hubungan yang bermakna. Apabila didapatkan distribusi data abnormal, dilakukan transformasi data untuk mendapatkan data yang normal. Uji nonparametrik Spearman dilakukan apabila setelah dilakukan transformasi data yang didapat tetap abnormal dan tidak homogen.

HASIL PENELITIAN

Penelitian ini memiliki 21 subyek yang telah memenuhi kriteria inklusi dan tidak memiliki kriteria eksklusi. Setelah mendapatkan subyek, variabel usia, jenis kelamin, kadar LDL, dan kadar CIMT subyek diambil dan dianalisis secara deskriptif, yaitu dengan menghitung frekuensi secara deskriptif. Berikut hasil analisis data deskriptif pada subyek penelitian.

Kriteria	Frekuensi	Persentase (%)
Jenis Kelamin		
• Laki-laki	10	47,6
• Perempuan	11	52,4
Total	21	100
Usia		
• ≤ 50 tahun	6	28,6
• 51-60 tahun	7	33,3
• 61-70 tahun	6	28,6
• > 70 tahun	2	9,5
Total	21	100
LDL		
• < 100 mg/dL	3	14,3
• 100-129 mg/dL	9	42,9
• ≥ 130 mg/dL	9	42,9
Total	21	100
CIMT		
• ≤ 0,9 mm	5	23,8
• > 0,9 mm	16	76,2
Total	21	100

Data yang telah didapat kemudian diuji normalitas menggunakan SPSS parameter Shapiro-Wilk (Jumlah sampel < 50) dan didapat data selain jenis kelamin berdistribusi normal dengan masing-masing nilai $p > 0,05$ (data LDL $p = 0,996$; data CIMT $p = 0,284$; data jenis kelamin $p = 0,000$; dan data umur $p = 0,189$). Setelah uji normalitas dilakukan, dilanjutkan dengan uji korelasi Pearson untuk data LDL dan CIMT.

		LDL
CIMT	Pearson	0,510
	Correlation	
	Sig. (2-tailed)	0,018
	N	21

Keterangan: korelasi signifikan apabila $p < 0,05$ (2-tailed)

Pada uji korelasi Pearson, diperoleh nilai $p = 0,018$ ($p < 0,05$) yang berarti bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara

kadar LDL dan kadar CIMT. Nilai korelasi juga berpola positif dan kuat ($r = 0,510$).

PEMBAHASAN

Penelitian ini mendapatkan sebagian besar (85,8%) subyek penelitian yang merupakan pasien post-stroke trombotik mengalami peningkatan kadar LDL lebih dari normal. Hasil ini selaras dengan penelitian yang menyatakan bahwa kadar kolesterol total, LDL, dan trigliserida yang meningkat berhubungan dengan kejadian infark serebral ateromatosis¹³. Penelitian lain juga menyatakan bahwa kadar LDL yang meningkat merupakan faktor risiko yang signifikan dalam perkembangan infark aterotrombotik pada stroke iskemik¹⁴.

Kadar LDL memang tidak berhubungan langsung dengan stroke iskemik, namun kadar LDL adalah faktor risiko mayor aterosklerosis, yang merupakan salah satu faktor risiko stroke trombotik⁵. Kadar LDL yang meningkat adalah kontributor kunci dan inisiator pada perkembangan aterosklerosis¹⁵.

Mayoritas (76,2%) pasien post-stroke trombotik pada penelitian ini juga mengalami penebalan CIMT lebih dari normal. Hasil penelitian ini konsisten dengan penelitian dari Freitas *et al.*¹⁶ yang mengatakan peningkatan tebal intima-media CCA, seperti faktor risiko penyakit aterosklerosis lainnya (umur, jenis kelamin, hipertensi arterial, hiperkolesterolemia), memiliki efek yang signifikan dan independen secara statistik terhadap perkembangan stroke iskemik. CIMT yang menggambarkan proses aterosklerosis pada arteri karotis ini dapat menggambarkan kondisi aterosklerosis pada arteri otak dan berperan sebagai prediktor risiko infark serebral yang penting¹⁷.

Pada penelitian ini, terdapat 2 subyek yang memiliki kadar LDL normal (< 100 mg/dL) namun memiliki tebal CIMT yang abnormal. Hal ini dapat disebabkan oleh faktor risiko penebalan CIMT lain yang didapat pada subyek, yaitu usia tua pada masing-masing subyek dan penyakit diabetes mellitus pada salah satu subyek. Kedua subyek berjenis kelamin perempuan dan sudah berusia lebih dari 50 tahun, sehingga sudah memasuki masa menopause. Estrogen, yang dapat menekan perkembangan aterosklerosis, menurun setelah menopause, sehingga CIMT dapat menebal karena aterosklerosis yang berkembang dengan cepat¹⁸. Keadaan hiperglikemia dalam penyakit diabetes mellitus di salah satu subyek dapat menyebabkan permeabilitas vaskuler meningkat dan terjadinya infeksi kronis pada pembuluh darah, sehingga meningkatkan risiko terjadinya aterosklerosis. Kondisi hiperglikemia juga dapat menyebabkan kerusakan endotel yang mempermudah pembentukan aterosklerosis, sehingga CIMT masih dapat menebal tanpa peningkatan LDL¹⁹.

Penelitian ini juga mendapati 4 subyek dengan kadar LDL di atas optimal (100-129 mg/dL) yang memiliki tebal CIMT normal ($\leq 0,9$ mm). Kadar LDL meningkat yang tidak diikuti dengan penebalan CIMT ini diperkirakan karena tempat terjadinya aterosklerosis yang menyebabkan stroke trombotik adalah di pembuluh darah otak, bukan di pembuluh darah karotis, sehingga pada pembuluh darah karotis mereka tidak tampak penebalan yang abnormal. CIMT dapat diperkirakan keadaan aterosklerosis pada pembuluh darah otak, namun aterosklerosis pada pembuluh darah otak tidak selalu diawali dengan penebalan pembuluh darah karotis.

Terdapat juga 1 subyek dalam penelitian ini yang memiliki kadar LDL normal dan tebal CIMT yang normal pula. Hal ini bisa disebabkan oleh faktor-faktor risiko stroke trombotik selain LDL dan CIMT yang kemungkinan terdapat pada subyek ini yang tidak diteliti, seperti riwayat merokok, riwayat hipertensi, riwayat keluarga yang punya stroke trombotik, dan kemungkinan riwayat penyakit jantung seperti fibrilasi atrial atau infark miokard²⁰.

Sebanyak 14 subyek penelitian ini memiliki kadar LDL di atas optimal maupun batas atas hingga tinggi dengan tebal CIMT yang abnormal. Peningkatan kadar LDL yang diikuti oleh penebalan CIMT ini bisa disebabkan karena proses aterosklerosis yang membuat intima pembuluh darah menebal oleh penumpukan LDL. Kebanyakan lipid yang ditemukan pada lesi aterosklerosis adalah droplet lipid turunan dari LDL⁵. LDL yang telah teroksidasi oleh radikal bebas pada pembuluh darah ini kemudian diambil oleh makrofag dengan reseptor yang terdapat pada permukaan makrofag. Lipid-lipid ini akan keluar dari makrofag yang sudah menjadi *foam cell* dan menjadi ekstraseluler. Lipid ekstraseluler ini mulai terakumulasi pada intima²¹. Lipid pada intima ini membuat dinding pembuluh darah menebal, sehingga dapat terdeteksi pada pengukuran CIMT. Setelah diuji secara statistik dengan uji korelasi Pearson, didapatkan hubungan yang signifikan antara peningkatan kadar LDL dan penebalan CIMT dengan nilai $p = 0,018$ ($p < 0,05$). Hasil uji Pearson juga menyatakan korelasi yang kuat dengan pola positif ($r = 0,510$) pada hubungan LDL dan CIMT, yang berarti semakin tinggi peningkatan LDL, maka semakin tebal pula penebalan CIMT.

Namun, terdapat penelitian yang menemukan bahwa peningkatan LDL tidak berhubungan kuat dengan penebalan CIMT.

Satu penelitian selama 6 tahun di Inggris yang meneliti efek fungsi endotel, yang digambarkan oleh *brachial artery flow-mediated dilatation* (FMD), terhadap perkembangan CIMT menemukan bahwa LDL, lingkaran panggul, HDL, dan trigliserida tidak berhubungan secara konsisten dengan perkembangan CIMT. Hasil itu dijelaskan oleh penelitian tersebut sebagai *type 1 error*, namun penelitian tersebut menemukan bahwa disfungsi endotel memiliki hubungan yang lebih kuat dengan perkembangan CIMT bahkan bila dibandingkan faktor risiko penyakit kardiovaskular konvensional dan studi Framingham Risk²².

Meskipun ditemukan penelitian yang tidak mendukung penelitian ini, hasil pada penelitian ini sesuai dengan lebih banyak penelitian sebelumnya yang juga meneliti hubungan ketebalan intima-media terhadap profil lipid. Penelitian pada pasien dengan diabetes mellitus tipe 1 menyatakan bahwa serum LDL memengaruhi CIMT²³. Penelitian lain di India juga menunjukkan bahwa peningkatan LDL berhubungan dengan iskemi serebral dengan meningkatkan CIMT²⁴. Penelitian aterosklerosis multietnis (MESA Study) di Amerika juga menunjukkan adanya korelasi independen antara LDL subtipe kecil maupun besar dengan ketebalan intima-media²⁵. Penelitian menggunakan analisis randomisasi Mendelian juga mendeskripsikan asosiasi kausal yang positif terhadap LDL dan CIMT²⁶.

Bagaimanapun, penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan, di antaranya adalah penelitian ini tidak menilai dan menghubungkan kadar CIMT dengan output klinis pasien stroke, kejadian ulangan stroke maupun follow up hasil terapi yang diberikan. Hal ini dikarenakan penelitian ini dilakukan dalam waktu yang singkat sehingga tidak memungkinkan follow-up

klinis pasien stroke yang memerlukan jangka waktu yang lebih lama untuk pemulihannya. Penelitian ini juga tidak mencantumkan kontrol sebagai pembanding, serta pengambilan sampel secara konsekutif dapat menyebabkan bias seleksi. Penelitian ini juga tidak memeriksa faktor-faktor risiko penebalan CIMT lain yang terdapat pada subyek, seperti riwayat hipertensi, riwayat merokok, dan riwayat penggunaan obat penurun kolesterol.

KESIMPULAN

Penelitian ini membuktikan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara peningkatan kadar LDL dengan CIMT pada pasien post-stroke trombosis.

SARAN

1. Meskipun pemeriksaan CIMT diketahui dapat memprediksi risiko terjadinya stroke lebih baik, pemeriksaan yang direkomendasikan untuk skrining faktor risiko stroke trombosis yang lebih terjangkau pada penelitian ini ialah pemeriksaan kadar LDL darah.
2. Perlu dipertimbangkan dilakukan penelitian dengan pembanding orang sehat dengan jumlah sampel yang lebih besar.
3. Perlu studi lanjutan yang menghubungkan kadar LDL maupun CIMT dengan output klinis pasien stroke, kejadian ulangan stroke maupun follow-up hasil terapi yang diberikan.
4. Perlu penelitian lanjutan yang meneliti nilai *cut-off* kadar LDL dan CIMT yang dapat menyebabkan stroke trombosis, serta *relative risk* peningkatan LDL dengan CIMT pada penyakit stroke trombosis.

5. Perlu penelitian lanjutan yang meneliti hubungan kadar LDL dengan pengukuran pada pembuluh darah otak, seperti *transcranial Doppler* (TCD) yang dapat mengukur sifat aliran darah pembuluh darah otak.

DAFTAR PUSTAKA

1. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics—2015 Update. *Circulation*. 2015; 131
2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Riset Kesehatan Dasar. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. 2013.
3. Silva GS., Schwamm LH., Koroschetz WJ., Gonzalez RG.. *Acute Ischemic Stroke: Imaging and Intervention*. 2nd Ed. Berlin: Springer Science Business & Media. 2010.
4. Bassiouny HS., Hall HA.. Pathophysiology of Carotid Atherosclerosis. In: Nicolaides A, Beach KW, Kyriacou E, Pathicis CS (ed). *Ultrasound and Carotid Bifurcation Atherosclerosis*. London: Springer Science & Business Media. 2011.
5. Tomkin GH., Owens D.. LDL as a Cause of Atherosclerosis. *The Open Atherosclerosis & Thrombosis Journal*. 2012; 5: 13-21.
6. Laggner P., Prassl R.. Lipoprotein Structure and Dynamics: Low Density Lipoprotein Viewed as a Highly Dynamic and Flexible Nanoparticle. In: Frank S, Kostner G (ed). *Lipoproteins -- Role in Health and Diseases*. Croatia: InTech. 2012; p. 3-4
7. Crook MA. Plasma Lipids and Lipoproteins. In: *Clinical Biochemistry and Metabolic Medicine*. 8th Ed. London: Hodder Education. 2012; p. 205.
8. Irie Y., Katakami N., Kaneto H., Nishio M., Kasami R., Sakamoto K., *et al.* The Utility of Carotid Ultrasonography in Identifying Severe Coronary Artery Disease in Asymptomatic Type 2 Diabetic Patients without History of Coronary Artery Disease. *Diabetes Care*. 2013; 36: 1327-1334.
9. Caplan LR. *Caplan's Stroke - A Clinical Approach*. 4th Ed. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2009.
10. Simova I.. Intima-media Thickness: Appropriate Evaluation and Proper Measurement, described. *E-Journal of Cardiology Practice*. 2015; 13(21).
11. Finn AV., Kolodgie FD., Virmani R.. Correlation Between Carotid Intimal/Medial Thickness and Atherosclerosis: A Point of View From Pathology. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2010; 20: 177-181.
12. Mookadam F., Moustafa SE., Lester SJ., Warsame T.. Subclinical Atherosclerosis: Evolving Role of Carotid Intima-Media Thickness. *Preventive Cardiology*. 2010; 13(4): 186-197.
13. Garcia SG., Concepcion OF., Carriera RF., Sainz CM., Maza J., Monteagudo GQA.. Association between Blood Lipids and Types of Stroke. *MEDICC Review*. 2008; 10(2): 27-32.
14. Imamura T., Doi Y., Arima H., Yonemoto K., Hata J., Kubo M., *et al.* LDL Cholesterol and the Development of Stroke Subtypes and Coronary Heart Disease in a General Japanese Population (The Hiyasama Study). *Stroke*. 2009; 40(2).
15. Badimon L., Vilahur G.. LDL-cholesterol versus HDL-cholesterol in the Atherosclerotic Plaque: Inflammatory Resolution versus Thrombotic Chaos.

- Annals of the New York Academy of Sciences*. 2012; 1254: 18-32.
16. Freitas D., Alves A., Pereira A., Pereira T.. Increased Intima-Media Thickness is Independently Associated with Ischemic Stroke. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2012; 98(6): 497-504.
 17. Li G-w., Zheng G-y., Li J-g., Sun X-d.. Relationship between Carotid Atherosclerosis and Cerebral Infarction. [Abstract]. *Chinese Medical Science Journal*, 2010; 25(1): 32-37.
 18. Zhao B., Liu Y., Zhang Y., Chen Y., Yang Z., Zhu Y., Zhan W.. Gender Difference in Carotid Intima Media Thickness in Type 2 Diabetic Patients: a 4-year Follow-up Study. *Cardiovascular Diabetology*. 2012; 11(51).
 19. Kozakova M., Palombo C.. Diabetes Mellitus, Arterial Wall, and Cardiovascular Risk Assessment. *international Journal of Environmental Research and Public Health*. 2016; 13(201).
 20. English JD., Johnston SC., Smith WS. Cerebrovascular Disease. In: Hauser SL (ed). *Harrison's Neurology in Clinical Medicine*. 2nd Ed. New York: McGraw-Hill Companies, Inc. 2010.
 21. Ghose T.. *Handbook of Lipidology*. New Delhi: JP Medical Ltd. 2016; p. 29.
 22. Halcox JP., Donald AE., Ellins E., Witte DR., Shipley MJ., Brunner EJ., et al. Endothelial Function Predicts Progression of Carotid Intima-Media Thickness. *Circulation*. 2009; 119(7): 1005-1012.
 23. Gupta A., Yadav S., Gupta VK.. Carotid Intimo-medial Thickness [cIMT] and Correlation to Cardiac Risk Factors in Adolescent Type 1 Diabetics. *Journal of Diabetes and Endocrinology*. 2013; 4(2): 12-18.
 24. Sengupta D., Bardhan J., Mahapatra AB., Banerjee J., Rout JK.. Correlation between Lipid Profile & Carotid Intima Media Thickness in Cerebral Ischemia. *Indian Journal of Physiology Pharmacology*. 2014; 58(4): 354-364.
 25. Mora S., Szklo M., Otvos JD., Greenland P., Psaty B., Goff DC., et al.. LDL Particle subclasses, LDL pParticle size, and Carotid Atherosclerosis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis*. 2007; 197: 211-217.
 26. Shah s., Casas J-P., Drenos F., Whittaker J., Deanfield J., Swerdlow DI., et al.. Causal Relevance of Blood Lipid Fractions in The Development of Carotid Atherosclerosis: Mendelian Randomisation Analysis. *Circulation Cardiovascular Genetics Journal*. 2013; 6: 63-72.