

HUBUNGAN KADAR *LOW DENSITY LIPOPROTEIN* DENGAN KADAR *VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR* PLASMA DAN VOLUME INFARK (PENELITIAN PADA PASIEN POST-STROKE TROMBOSIS)

Khoirul Hakiem*, Yuyun Yueniwati**, Zamroni Afif***

ABSTRAK

Stroke yang paling banyak terjadi adalah stroke iskemik dengan penyebab tersering adalah aterosklerosis pada pembuluh darah otak. Aterosklerosis terjadi akibat adanya penumpukan LDL di lapisan intima pembuluh darah yang dilapisi pembungkus tipis yang rapuh, sehingga mudah ruptur dan mengakibatkan luka pada pembuluh darah. Ruptur plak dapat menyebabkan trombus yang dapat menghambat aliran darah di pembuluh darah otak sehingga akan mengakibatkan keadaan iskemik serta kerusakan jaringan atau infark pada otak. Iskemik yang terjadi juga akan memicu faktor-faktor pertumbuhan melakukan proses angiogenesis, dan salah satu yang paling umum adalah VEGF. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan kadar LDL dengan kadar VEGF plasma dan volume infark pada pasien post stroke trombotis akut. Desain penelitian observasional dan dilakukan pada 17 pasien di Instalasi Radiologi, Ruang Rawat Inap RSUD dr. Saiful Anwar Malang, dan Laboratorium Faal Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya selama periode bulan Juli-Oktober 2016. Pengukuran variabel dilakukan dengan rekam medis, menggunakan CT Scan, dan pemeriksaan dengan metode ELISA. Pemeriksaan dengan CT Scan digunakan untuk melihat dan mengukur volume infark, dan metode ELISA dilakukan untuk mengetahui kadar VEGF plasma. Hasil analisis korelasi Pearson menunjukkan hasil yang tidak signifikan, baik pada hubungan LDL dengan VEGF ($p = 0,204$), maupun LDL dengan volume infark ($p = 0,084$). Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa, kadar LDL tidak berhubungan secara signifikan dengan kadar VEGF plasma, dan kadar LDL tidak berhubungan secara signifikan dengan volume infark di otak.

Kata kunci: Aterosklerosis, Post-Stroke Trombotis, LDL, Infark, VEGF

ABSTRACT

The most common type of stroke is ischemic stroke with atherosclerosis in brain vessels as the most common cause. Atherosclerosis occurs when there is an accumulation of LDL under the intimal layer of vessel that forms plaque with a fragile thin layer, making it prone to rupture and can injure the vessel. When the plaque ruptures, it can make thrombus that is able to obstruct the bloodstream inside the brain vessels, leading to ischemic condition and tissue damage or cerebral infarct. The ischemic condition triggers growth factors to promote angiogenesis with the most common one is VEGF. This study was aimed to understand the correlation between level of LDL with level of VEGF plasma and Infarct volume in acute post stroke thrombotic patients. An observational study was conducted on 17 patients at Radiology Department, Inpatients Unit of Saiful Anwar Hospital Malang, and Physiology Laboratorium of Medical Faculty Brawijaya University during the period of July to October 2016. Measurements of the variables included medical records, CT Scan examination, and ELISA method. CT Scan examination was use to

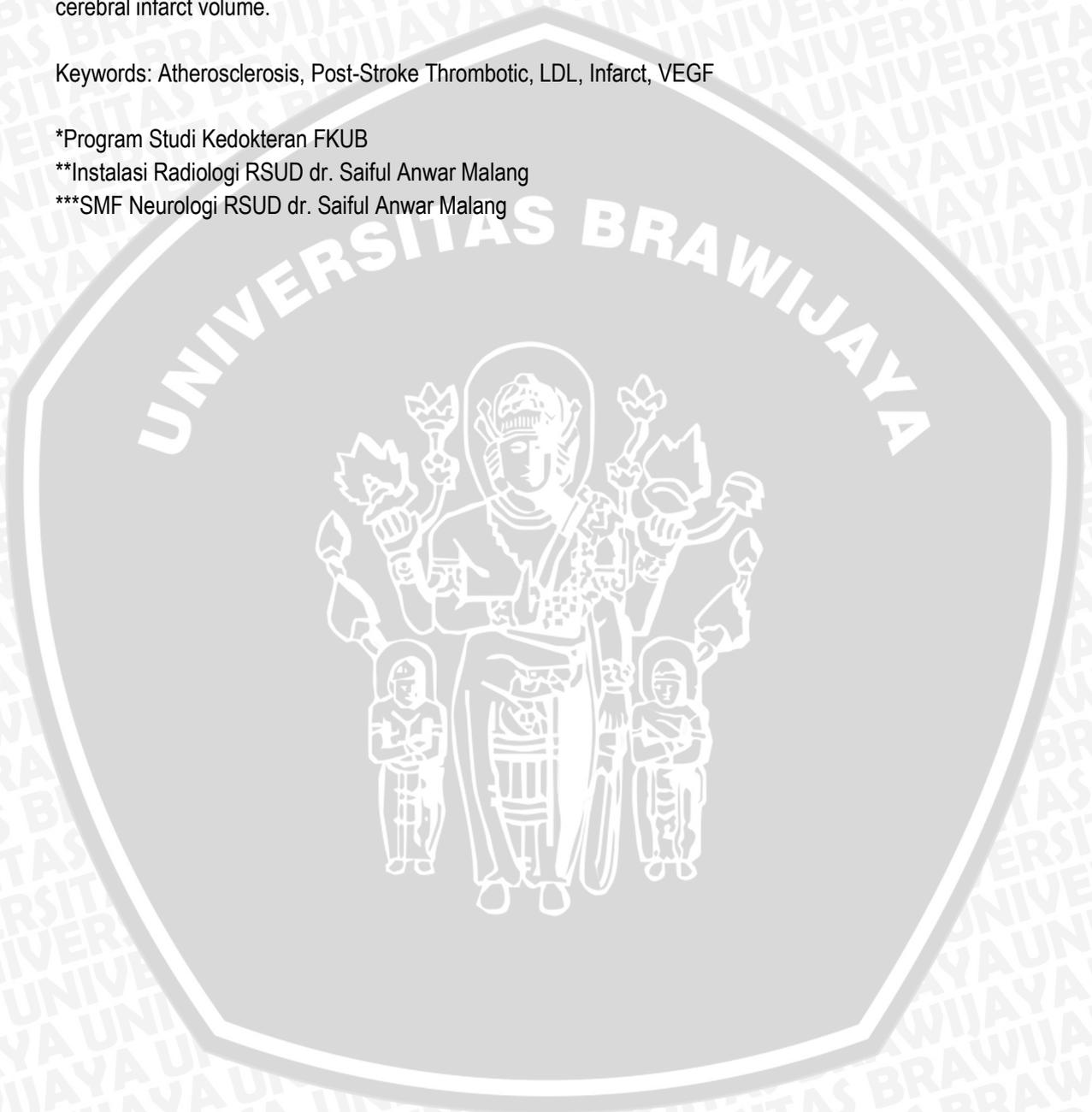
measure infarct volume, and ELISA method was use to understand level of VEGF plasma. Pearson correlation test showed no significant correlation, between LDL and VEGF ($p = 0,204$), and also between LDL and infarct volume ($p = 0,084$). This study concludes that level of LDL does not correlate significantly with VEGF plasma, and LDL also does not correlate significantly with cerebral infarct volume.

Keywords: Atherosclerosis, Post-Stroke Thrombotic, LDL, Infarct, VEGF

*Program Studi Kedokteran FKUB

**Instalasi Radiologi RSUD dr. Saiful Anwar Malang

***SMF Neurologi RSUD dr. Saiful Anwar Malang



PENDAHULUAN

Stroke merupakan penyakit penyebab kematian terbanyak kedua di dunia setelah infark miokard dan juga dapat memicu terjadinya disabilitas¹. Prevalensi stroke di Indonesia meningkat dari 8,3 per 1000 pada tahun 2007 menjadi 12,1 per 1000 pada tahun 2013. Prevalensi stroke meningkat seiring dengan peningkatan usia dan sama banyak baik pada laki-laki maupun perempuan².

Sebagian besar stroke merupakan stroke trombotik dengan penyebab tersering adalah aterosklerosis³. Aterosklerosis terjadi ketika ada luka yang merusak integritas endotel, sehingga permeabilitas sel meningkat dan mudah dimasuki oleh sel yang melewatinya, salah satunya *Low-density Lipoprotein* (LDL). LDL adalah faktor risiko mayor yang sangat berpengaruh pada proses pembentukan aterosklerosis. LDL yang masuk ke dalam pembuluh darah kemudian akan termodifikasi oleh *Reactive Oxygen Species* menjadi LDL teroksidasi. LDL teroksidasi nantinya akan mengalami proses fagositosis oleh makrofag dan akan membentuk *foam cell*. Penumpukan *foam cell* inilah yang nantinya akan membentuk plak aterosklerosis⁴.

Plak aterosklerosis ini mudah ruptur dan akan mengakibatkan terjadinya pembekuan darah yang dapat menghambat aliran darah termasuk aliran darah di otak. Apabila terjadi sumbatan aliran darah pada otak, maka dapat mengakibatkan stroke trombotik dan meningkatkan volume infark pada otak⁵.

Sumbatan aliran darah yang terjadi pada pasien stroke trombotik juga akan membuat keadaan menjadi iskemik, sehingga dapat memicu respon reparatif dengan melakukan proses angiogenesis⁶. Sejumlah faktor yang berperan dalam proses angiogenesis setelah terjadinya infark

meliputi, *basic fibroblastic growth factor* (FGF2), *brain derived neurotrophic factor* (BDNF), *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *granulocyte colony stimulating factor* (G-CSF), dan neurotropin lainnya. Neurotropin menginisiasi pemulihan dengan meningkatkan angiogenesis. Namun sebuah studi menunjukkan bahwa VEGF merupakan molekul proangiogenik yang paling banyak ditemukan pada keadaan stroke⁷.

Namun, sejauh ini belum ada penelitian yang meneliti tentang hubungan LDL dengan kadar VEGF dan volume infark, sehingga penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran tentang hubungan kadar LDL kolesterol terhadap kadar VEGF plasma dalam pembuluh darah serta volume infark di otak pada pasien post-stroke trombotik. Tujuan penelitian ini adalah untuk membuktikan adanya hubungan antara kadar LDL kolesterol dengan kadar VEGF plasma dan volume infark pada pasien post-stroke trombotik.

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 hari ke 7-90 melalui klinis dan pemeriksaan CT scan atau MRI, dan telah mengisi *Informed Consent* baik secara langsung maupun tidak langsung dengan cara diwakilkan oleh keluarga yang berwenang apabila pasien tidak mampu atau mengalami penurunan kesadaran; dan kriteria eksklusi: pasien yang telah memperoleh terapi trombolitik intra-

arteri, dan pasien dengan infark miokardium dan keganasan.

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah CT Scan 16 slice. Sedangkan bahan yang dibutuhkan dalam penelitian ini adalah darah pasien yang diambil melalui vena.

Prosedur Penelitian

Pasien yang telah didiagnosis stroke trombotik hari ke 7-90 di RSUD dr. Saiful Anwar Malang diseleksi dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Setelah itu, pasie diambil darahnya melalui punksi vena untuk diperiksakan kadar LDL kolesterol dan juga untuk menilai kadar VEGF plasma. Darah yang digunakan untuk memeriksa kadar VEGF plasma kemudian ditampung di dalam tabung CTAD dan diperiksa dengan metode ELISA dengan kit elabscience. Pada metode ELISA, dilakukan pencarian ikatan antara antibodi VEGF plasma dengan antigen subyek. Setelah itu dilakukan pewarnaan dengan menggunakan enzim Streptavidin-peroxidase, sehingga ikatan yang terjadi dapat terlihat melalui pewarnaan tersebut. Selain itu juga dilakukan pemeriksaan CT Scan untuk mengetahui volume infark pada otak. Pengukuran volume infark dilakukan dengan menggunakan rumus $PxLxTx0,5$.

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 nonparametric Spearman dilakukan apabila setelah dilakukan transformasi data yang didapat tetap abnormal dan tidak homogen.

HASIL PENELITIAN

Penelitian ini memiliki 17 subyek yang telah memenuhi kriteria inklusi dan tidak memiliki kriteria eksklusi. Setelah mendapatkan subyek, variabel usia, jenis kelamin, kadar LDL, kadar VEGF, dan hasil volume infark subyek diambil dan dianalisis secara deskriptif. Berikut hasil analisis data deskriptif pada subyek penelitian.

Kriteria	Frekuensi	Persentase (%)
Jenis Kelamin		
• Laki-laki	8	47,1
• Perempuan	9	52,9
Total	17	100
Usia (tahun)		
• <51	5	29,4
• 51-60	5	29,4
• 61-70	6	35,3
• > 70	1	5,9
Total	17	100
Kadar LDL (mg/dL)		
• < 100	2	11,8
• 100-129	8	47,1
• ≥ 130	7	41,1
Total	17	100
Kadar VEGF (pg/mL)		
• < 80	2	11,8
• > 80	15	88,2
Total	17	100
Volume Infark (mm³)		
• < 500	7	41,2
• 500-1000	3	17,6
• > 1000	7	41,2
Total	17	100



Data yang telah didapat kemudian diuji normalitas menggunakan SPSS parameter Shapiro-Wilk (Jumlah sampel < 50) dan didapat data selain volume infark berdistribusi normal dengan masing-masing nilai $p > 0,05$ (data LDL $p = 0,719$; data VEGF $p = 0,145$; data volume infark $p = 0,001$). Untuk data volume infark yang distribusinya tidak normal, dilakukan transformasi data, dan didapatkan hasil distribusi tetap tidak normal. Setelah uji normalitas dilakukan, dilanjutkan dengan uji korelasi Pearson untuk data LDL dan VEGF, dan uji korelasi Spearman-Rho untuk data LDL dan volume infark.

		Kadar VEGF
Kadar LDL	Pearson Correlation	-,324
	Sig. (2-tailed)	,204
	N	17

Keterangan: korelasi signifikan apabila $p < 0,05$

Pada uji korelasi Pearson, diperoleh nilai $p = 0,204$ ($p > 0,05$) yang berarti bahwa tidak didapatkan hubungan yang signifikan antara kadar LDL dengan kadar VEGF.

		Volume Infark
Kadar LDL	Correlation Coefficient	-,255
	Sig. (2-tailed)	,324
	N	17

Keterangan: korelasi signifikan apabila $p < 0,05$

Pada uji korelasi Spearman Rho, diperoleh nilai $p = 0,324$ ($p > 0,05$) yang berarti bahwa tidak didapatkan hubungan yang signifikan antara kadar LDL dengan volume infark.

PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan selama 4 bulan, sejak bulan Juli hingga bulan Oktober 2016. Dan selama 4 bulan tersebut, telah

didapatkan sampel penelitian berjumlah 17 orang yang terdiri dari pasien rawat jalan dan rawat inap. Dari 17 sampel tersebut, rentang usia terbanyak adalah pada usia 61-70 tahun (35,3%) dengan sampel perempuan lebih banyak (52,9%). Hasil ini berbeda dengan data riset kesehatan dasar 2013, dimana prevalensi stroke pada laki-laki dan perempuan adalah sama². Perbedaan ini kemungkinan dikarenakan oleh jumlah sampel yang sedikit dan teknik sampling yang berbeda.

Pada penelitian ini didapatkan 15 penderita (88,2%) dengan kadar LDL lebih dari 100 mg/dL dan yang terbanyak adalah penderita dengan kadar LDL antara 100-129 mg/dL (47,1%), sedangkan sisanya memiliki kadar LDL optimal, yakni dibawah 100mg/dL. Hasil ini selaras dengan penelitian Imamura yang menyatakan bahwa kadar LDL yang meningkat merupakan faktor risiko yang signifikan dalam perkembangan infark aterotrombotik pada stroke trombotik⁸.

Kadar LDL yang meningkat dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor, salah satunya adalah riwayat diabetes mellitus. Pada pasien dengan diabetes mellitus terjadi proses resistensi insulin. Insulin seharusnya berfungsi dalam meningkatkan ekspresi reseptor LDL di hepar, namun pada keadaan resistensi insulin, ekspresi reseptor LDL menurun sehingga mengakibatkan katabolisme LDL yang menurun. Apabila katabolisme LDL menurun, LDL akan semakin lama berada di dalam pembuluh darah dan memudahkan proses modifikasi LDL menjadi LDL teroksidasi. LDL yang termodifikasi akan semakin aterogenik sehingga memudahkan terjadinya stroke trombotik⁹. Sama halnya dengan diabetes mellitus, obesitas juga berpengaruh pada keadaan LDL dalam darah. Indeks massa tubuh yang berlebih membuat partikel LDL dalam darah berubah menjadi *small dense*

particle yang lebih aterogenik, sehingga aterosklerosis akan lebih mudah terbentuk¹⁰.

Selain riwayat diabetes dan obesitas, faktor lain seperti kebiasaan merokok dan pengobatan menggunakan statin juga berpengaruh terhadap terjadinya stroke. Merokok adalah salah satu faktor yang dapat meningkatkan risiko terjadinya stroke¹¹, sedangkan statin adalah jenis obat yang digunakan untuk menurunkan kadar LDL pada pasien post stroke trombotik¹².

Kadar LDL memang tidak memiliki hubungan yang kuat dengan terjadinya stroke iskemik, namun peningkatan kadar LDL merupakan faktor risiko mayor yang dapat mengakibatkan terjadinya aterosklerosis, yang merupakan salah satu faktor risiko terjadinya stroke trombotik⁴. Peningkatan kadar LDL kolesterol lebih dari 130 mg/dL terbukti memiliki *hazard ratio* sebesar 3,81; yang berarti bahwa peningkatan kadar LDL dapat meningkatkan frekuensi terjadinya stroke iskemik sebanyak 3,81 kali lipat¹³. Stroke iskemik karena trombotik dapat terjadi akibat adanya hambatan aliran darah ke otak yang kemudian dapat mengakibatkan adanya kerusakan atau infark pada otak⁵.

Pada penelitian ini, ditemukan adanya infark serebral pada seluruh subyek. Infark serebral dapat terjadi akibat adanya oklusi pada dinding arteri karena trombotik. Salah satu penyebab dari oklusi arteri adalah perkembangan aterosklerosis yang dapat dipicu oleh tingginya kadar LDL kolesterol yakni lebih dari 100 mg/dL¹⁴. Kadar LDL kolesterol yang tinggi dapat diturunkan dengan menggunakan statin. Penelitian oleh Nicholas menyatakan bahwa penggunaan statin pada pasien stroke secara signifikan juga berhubungan dengan volume infark yang lebih rendah¹². Dapat disimpulkan bahwa kadar LDL kolesterol yang lebih

rendah menandakan volume infark yang juga rendah.

Namun, setelah dilakukan uji korelasi spearman rho antara kadar LDL dengan volume infark pada pasien post stroke trombotik, didapatkan hubungan yang tidak signifikan ($p = 0,324$). Hasil tersebut tidak sesuai dengan penelitian Nicholas yang menyatakan bahwa volume infark menurun secara signifikan pada penderita stroke dengan kadar LDL yang lebih rendah dengan penggunaan statin¹². Hal ini bisa terjadi karena pada penelitian ini tidak mengamati penggunaan statin pada subyek yang dapat berpengaruh pada hasil korelasi LDL dengan volume infark.

Volume infark yang ada di otak tidak hanya disebabkan oleh peningkatan kadar LDL kolesterol. Menurut Hossmann & Heiss, letak, bentuk, bahkan perluasan infark serebral juga bergantung pada seberapa besar pembuluh darah yang mengalami oklusi, mekanisme obstruksi arteri, dan kapasitas kompensasi dari vaskular. Oklusi arteri yang menyuplai darah ke otak oleh karena aterosklerosis dapat mengakibatkan ukuran luas infark yang berbeda-beda. Luas infark akan lebih besar apabila seluruh wilayah otak yang disuplai oleh *Middle Cerebral Artery* (MCA) terjadi oklusi, dan luas infark akan lebih kecil apabila arteri yang tersumbat hanya cabang dari arteri-arteri besar misal melalui *circle of Willis*¹⁵. Oleh karena itu, bentuk dan luas infark tidak hanya dipengaruhi oleh kadar LDL dalam darah, namun juga ada beberapa faktor lain yang berkaitan terhadap terjadinya perluasan volume infark.

Ketika bagian otak sudah mengalami kerusakan, akan timbul respon tubuh untuk memperbaikinya yang disebut neovaskularisasi. Salah satu proses dari neovaskularisasi adalah angiogenesis¹⁶. Angiogenesis adalah pembentukan

pembuluh darah baru dari pembuluh darah yang sudah ada, yang merupakan proses normal dan vital pada pertumbuhan dan perkembangan jaringan yang bisa terjadi pada kondisi patofisiologis, seperti stroke¹⁷. Salah satu faktor yang berperan dalam proses angiogenesis adalah VEGF yang dikenal sebagai molekul proangiogenik yang paling banyak muncul pada keadaan stroke⁷.

Nilai normal VEGF total pada orang sehat pun bervariasi. Dilaporkan konsentrasi 3-25 µg/L untuk metode ELISA dan 1 µg/L dengan metode RIA dimana nilai ini tidak dipengaruhi oleh jenis kelamin¹⁸. Pada penelitian ini didapatkan terjadi peningkatan VEGF pada sebagian besar sampel darah (88,2%) jika dibandingkan dengan acuan nilai normal berdasarkan penelitian sebelumnya. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Matsuo yang menyatakan bahwa kadar VEGF plasma akan meningkat segera setelah onset dan akan tetap meningkat sampai 90 hari pada semua jenis stroke¹⁹. Selain itu, pada penelitian ini juga didapatkan bahwa kadar VEGF plasma tidak dipengaruhi oleh jenis kelamin maupun usia sesuai dengan penelitian sebelumnya.

Berdasarkan penelitian oleh Matsuo, dapat disimpulkan bahwa pada keadaan stroke trombotik yang disebabkan oleh tingginya kadar LDL kolesterol dalam darah berdampak pada meningkatnya kadar VEGF plasma sebagai faktor reparatif dalam proses angiogenesis¹⁹. Namun, kesimpulan penelitian oleh Matsuo tidak sesuai dengan hasil analisis penelitian ini. Setelah dilakukan uji korelasi pearson antara kadar LDL kolesterol dengan kadar VEGF plasma pada pasien post stroke trombotik akut, didapatkan hubungan yang tidak signifikan ($p = 0,204$). Kemungkinan pada penelitian ini tidak didapatkannya signifikansi hubungan oleh karena peningkatan kadar VEGF bisa

disebabkan oleh faktor yang lain selain LDL, diantaranya diabetes mellitus, riwayat hipertensi, dan obesitas. Pada pasien dengan riwayat diabetes mellitus, kadar glukosa dalam darah akan meningkat, sehingga memudahkan terjadinya disfungsi endotel dan mengakibatkan keadaan serebral hipoksia. Keadaan hipoksia ini dapat memicu peningkatan kadar VEGF plasma²⁰. Sedangkan pada pasien dengan riwayat hipertensi, proses angiogenesis yang terjadi tidak stabil sehingga kadar VEGF plasma dalam darah juga tidak stabil²¹. Berdasarkan penelitian oleh Loebig, pada subyek laki-laki dewasa muda yang mengalami obesitas memiliki kadar VEGF yang lebih tinggi dibandingkan dengan yang tidak mengalami obesitas, hal ini terjadi karena BMI terbukti berkorelasi positif dengan VEGF, sehingga semakin tinggi BMI seseorang, semakin tinggi pula kadar VEGF dalam darah²².

Penelitian ini dilakukan secara bersama oleh beberapa peneliti dengan subyek yang sama, namun setiap peneliti melakukan penelitian korelasi terhadap variabel yang berbeda-beda. Kemudian, setelah dilakukan penelitian untuk mengetahui hubungan antara kadar LDL dengan kadar VEGF dan volume infark, didapatkan hasil yang tidak signifikan.

Pada penelitian ini, semua subyek didapatkan dengan cara *consecutive sampling*, dimana dibutuhkan beberapa kriteria lain agar bisa jadi sampel pada penelitian ini, sehingga membuat kemungkinan distribusi data menjadi tidak normal semakin tinggi. Salah satu data yang tidak normal adalah volume infark. *Consecutive sampling* dan tidak adanya kontrol pembandingan juga dapat menyebabkan bias seleksi.

Penelitian ini tidak menilai dan menghubungkan kadar LDL, kadar VEGF

plasma maupun volume infark 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 mana pemulihannya memerlukan jangka waktu yang lebih lama.

KESIMPULAN

Didapatkan kadar LDL kolesterol dan kadar VEGF plasma yang melebihi batas normal pada sebagian besar subjek. Didapatkan pula infark serebral pada semua subjek yang diteliti. Serta tidak didapatkan hubungan yang signifikan, baik pada hubungan antara kadar LDL kolesterol dengan kadar VEGF plasma, maupun pada hubungan antara kadar LDL kolesterol dan volume infark pada pasien post stroke trombotis.

SARAN

1. Apabila memungkinkan perlu dipertimbangkan dilakukan penelitian dengan pembandingan orang sehat agar dapat diketahui apakah terdapat perbedaan hubungan kadar LDL dengan kadar VEGF dan volume infark antara orang sehat dengan pasien post stroke trombotis.
2. Perlu studi lanjutan yang menghubungkan kadar LDL kolesterol dengan kadar VEGF plasma maupun volume infark dengan output klinis pasien stroke, kejadian ulangan stroke maupun follow up hasil terapi yang diberikan sehingga diperoleh manfaat klinis pemeriksaan untuk strategi terapi dan pencegahan stroke berulang pada pasien post stroke trombotis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Davis SM., Geoffrey AD.. Secondary Prevention after Ischemic Stroke or Transient. *The New England Journal of Medicine*. 2012; p. 1914-1922
2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Riset Kesehatan Dasar. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. 2013
3. Fogelman AM.. Atherosclerosis: Basic Mechanisms. *Circulation AHA Journal*. 2010; p. 2488-2496
4. Tomkin GH., Owens D.. LDL as a Cause of Atherosclerosis. *The Open Atherosclerosis & Thrombosis Journal*. 2012; 5: 13-21
5. AHA. 2014. *Atherosclerosis and Stroke*. Stroke Association. diakses 19 November 2015. (http://www.strokeassociation.org/STROKEORG/LifeAfterStroke/HealthyLivingAfterStroke/UnderstandingRiskyConditions/Atherosclerosis-and-Stroke_UCM_310426_Article.jsp#.VkJ3rjnYrLIU)
6. Jaipersad AS., Lip GY., Silverman S., Shantsila E.. The Role of Monocytes in Angiogenesis and Atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014; 63, 1-11
7. Ergul A.. Angiogenesis: A Harmonized Target for Recovery after Stroke. *NIH Public Access*. 2012; 2
8. 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. *Stroke AHA Journal*. 2009; p. 382-388
9. Verges B.. Pathophysiology of Diabetic Dyslipidemia: where are we? *Diabetologia*. 2015; p. 886-899

10. Ruel IL., Gaudet D., Perron P., Bergeron J., Julien P., Lamarche B.. Effect of obesity on HDL and LDL particle sizes in carriers of the nullP207L or defective D9N mutation in the lipoprotein lipase gene: the Quebec LipD Study. *International Journal of Obesity*. 2003; p. 631-637
11. Shah SR., Cole JW.. Smoking and Stroke: the more you smoke the more you stroke. *Review of Cardiovascular Therapy*. 2010; p. 917-932
12. Nicholas JS., Swearingen CJ., Thomas JC., Rumboldt Z., Tumminello P., Patel SJ.. The Effect of Statin Pretreatment on Infarct Volume in Ischemic Stroke. *Neuroepidemiology*. 2008; 31, 48-56
13. Willey JZ., Xu Q., Boden-Albala B., Paik MC.. Lipid Profile Components and Risk of Ischemic Stroke: The Northern Manhattan Study (NOMAS). *Archieve of Neurology*. 2009; p. 1400-1406
14. Khan MG.. *Encyclopedia of Heart Disease*. Amsterdam: Elsevier Academic Press. 2005
15. Hossmann KA., Heiss WD.. *Textbook of Stroke Medicine*. Edisi Kedua. Cambridge: Cambridge University Press. 2014
16. Petchu EB., Smith RA., Miroiu RI., Opris MM.. Angiogenesis in Old-Aged Subjects after Ischemic Stroke: A Cautionary Note for Investigators. *Journal of Angiogenesis Research*. 2010; 26
17. Seevinck PR., Deddens LH., Dijkhuizen EM.. Magnetic Resonance Imaging of Brain Angiogenesis After Stroke. *Angiogenesis*. 2010; p. 101-111
18. Jelkmann W.. Pitfalls in the Measurement of Circulating Vascular Endothelial Growth Factor. *Clinical Chemistry*. 2001; p. 617-623
19. Matsuo R., Ago T., Kamouchi M., Kuroda J., Kuwashiro T.. Clinical Significance of Plasma VEGF Value in Ischemic Stroke - Research for Biomarkers in Ischemic Stroke (REBIOS) Study. *BMC Neurology*. 2013; p. 13-32
20. Ergul A., Abdelsaid M., Fouda AY., Fargan SC.. Cerebral Neovascularization in Diabetes: Implications for Stroke Recovery and Beyond. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2014; 34, 553-563
21. Jesmin S., Sakuma I., Togashi H., Yoshioka M., Hattori Y., Kitabatake A., et al.. Brain Expression of VEGF and its Receptors in SHR-SP and Effects of an Endothelin Blocker. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2004; 44 (Suppl 1), 160-164
22. Loebig M., Klement J., Schmoller A., Betz S., Heuck N., Schweiger U., et al.. Evidence for a Relationship between VEGF and BMI Independent of Insulin Sensitivity by Glucose Clamp Procedure in a Homogenous Group Healthy Young Men. *Plos One*. 2010; e12610