

LIPOPROTEIN (a) SEBAGAI FAKTOR RISIKO STROKE : TINJAUAN LITERATUR

Yusuf Rana Sujani

Program Studi Keperawatan, Fakultas Pendidikan Olahraga dan Kesehatan, Universitas Pendidikan Indonesia;
yusufsujani@upi.edu

Salfa Nurari Sri Insani

Program Studi Keperawatan, Fakultas Pendidikan Olahraga dan Kesehatan, Universitas Pendidikan Indonesia;
salf2209@upi.edu

Afianti Sulastris*

Program Studi Keperawatan, Fakultas Pendidikan Olahraga dan Kesehatan, Universitas Pendidikan Indonesia;
afiantisulastris@upi.edu

Ridha Wahdini

Program Studi Keperawatan, Fakultas Pendidikan Olahraga dan Kesehatan, Universitas Pendidikan Indonesia;
ridha.wahdini@upi.edu

Sehabudin Salasa

Program Studi Keperawatan, Fakultas Pendidikan Olahraga dan Kesehatan, Universitas Pendidikan Indonesia;
kang_sehab@upi.edu

Sri Sumartini

Program Studi Keperawatan, Fakultas Pendidikan Olahraga dan Kesehatan, Universitas Pendidikan Indonesia;
srisumartini@upi.edu

ABSTRACT

Stroke remains a leading contributor to global mortality and morbidity, with Lipoprotein(a) [Lp(a)] recognized as an independent risk factor for ischemic stroke. This systematic review aims to evaluate the role of Lp(a) in stroke pathogenesis by emphasizing its molecular mechanisms and clinical relevance. Literature was identified through comprehensive searches of Mendeley, ScienceDirect, and PubMed databases, adhering to PRISMA guidelines, covering the period from 2020 to 2025. Of 72,271 articles initially screened, five met the inclusion criteria. The findings suggest that elevated Lp(a) levels (>50 mg/dL or >125 nmol/L) are strongly associated with an increased risk of ischemic stroke and recurrence, particularly in individuals with a history of cardiovascular disease. The BIOSIGNAL study reported that patients under 60 years of age with high Lp(a) concentrations exhibited a 3.64-fold greater risk of stroke. Moreover, interactions between Lp(a) and fibrinogen were identified as contributing factors that potentiate thrombotic events. In conclusion, Lp(a) appears to contribute to the pathogenesis of ischemic stroke through both atherogenic and prothrombotic mechanisms. Routine measurement of Lp(a) levels is therefore recommended as part of stroke risk stratification to enhance preventive and therapeutic strategies.

Keywords: Cholesterol; Cardiovascular ;Lipoprotein(a); Risk Factor; Stroke

ABSTRAK

Stroke merupakan salah satu penyebab utama mortalitas dan morbiditas secara global, dengan Lipoprotein(a) / Lp(a) diidentifikasi sebagai faktor risiko independen untuk stroke iskemik. Kajian ini bertujuan untuk menganalisis peran Lp(a) dalam patogenesis stroke, dengan menyoroti mekanisme molekuler serta dampak klinisnya. Penelitian dilakukan melalui tinjauan sistematis berdasarkan pedoman PRISMA, dengan pencarian literatur pada database Mendeley, Science Direct, dan PubMed untuk periode 2020–2025. Dari 72.271 artikel yang ditemukan, 5 memenuhi kriteria inklusi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kadar Lp(a) yang tinggi (>50 mg/dL atau >125 nmol/L) secara signifikan meningkatkan risiko stroke iskemik dan kekambuhan, terutama pada individu dengan riwayat penyakit kardiovaskular. Studi BIOSIGNAL melaporkan bahwa pasien berusia di bawah 60 tahun dengan kadar Lp(a) tinggi memiliki risiko stroke hingga 3,64 kali lipat lebih besar. Selain itu, penelitian lain mengungkap adanya interaksi antara Lp(a) dan fibrinogen yang turut memperbesar risiko stroke iskemik. Kesimpulannya, Lp(a) berperan dalam patogenesis stroke melalui mekanisme aterogenik dan pro-trombotik. Oleh karena itu, pengukuran kadar Lp(a) direkomendasikan sebagai bagian dari stratifikasi risiko stroke untuk mendukung upaya pencegahan dan penanganan yang lebih efektif.

Kata kunci: Faktor Risiko; Kardiovaskular; Kolesterol; Lipoprotein(a); Stroke

PENDAHULUAN

Stroke merupakan salah satu penyebab utama mortalitas dan morbiditas secara global. Kondisi ini terjadi akibat terganggunya aliran darah ke otak, baik karena penyumbatan (stroke iskemik) maupun pecahnya pembuluh darah (stroke hemoragik).⁽¹⁷⁾ Sekitar 85% kasus stroke merupakan stroke iskemik, yang umumnya disebabkan oleh aterosklerosis, yaitu penumpukan plak di pembuluh darah yang memasok darah ke otak.⁽¹⁾⁽¹⁵⁾ Beberapa faktor risiko utama stroke meliputi hipertensi, diabetes, kebiasaan merokok, dan kadar kolesterol tinggi, khususnya *low-density lipoprotein* (LDL).⁽⁹⁾

Dalam dekade terakhir, lipoprotein(a) (Lp(a)) semakin dikenal sebagai faktor risiko independen penyakit kardiovaskular, termasuk stroke.⁽¹²⁾ Lipoprotein(a) atau Lp(a) merupakan partikel lipoprotein yang memiliki struktur serupa dengan *low-density lipoprotein* (LDL), namun dilengkapi dengan apolipoprotein(a) yang terikat melalui ikatan disulfida.⁽⁴⁾ Struktur unik ini membuat Lp(a) bersifat aterogenik dan pro-trombotik, sehingga berkontribusi terhadap pembentukan plak aterosklerotik dan meningkatkan risiko stroke.⁽⁷⁾⁽¹⁰⁾ Kadar Lp(a) sebagian besar dipengaruhi oleh faktor genetik. Variasi pada gen LPA, yang mengkode apo(a), mempengaruhi ukuran dan konsentrasi Lp(a) dalam darah.⁽⁶⁾ Penelitian menunjukkan bahwa kadar Lp(a) tinggi (>50 mg/dL atau >125 nmol/L) dikaitkan dengan peningkatan risiko infark miokard, stenosis katup aorta, dan stroke.⁽⁴⁾ Studi BIOSIGNAL mengungkapkan bahwa kadar Lp(a) >100 nmol/L meningkatkan risiko stroke berulang dan kejadian serebrovaskular lainnya, terutama yang melibatkan arteri besar.⁽¹⁾ Selain itu, penelitian ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities*) menemukan hubungan antara kadar Lp(a) yang tinggi dengan risiko fibrilasi atrium dan stroke iskemik.⁽²⁾

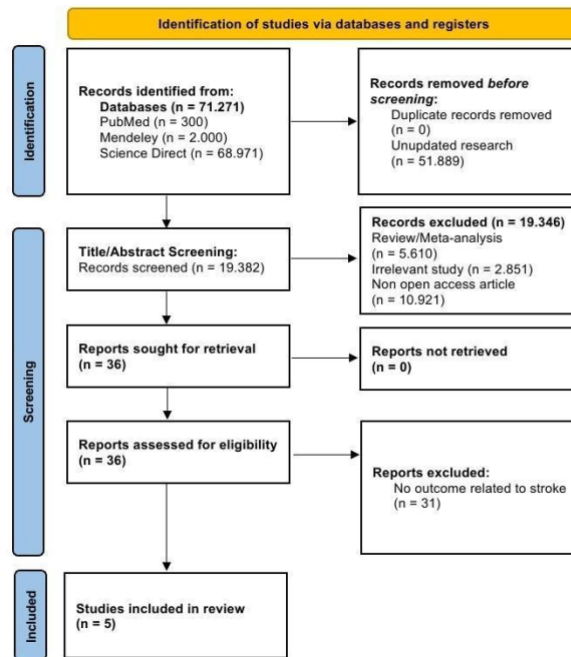
Hubungan antara Lp(a) dan stroke didasarkan pada beberapa mekanisme. Lp(a) dapat mengangkut kolesterol ke dinding arteri, memicu peradangan, dan menghambat proses fibrinolisis. Hal ini meningkatkan risiko stroke iskemik secara keseluruhan.⁽⁷⁾⁽⁸⁾ Selain itu, kemiripan struktural Lp(a) dengan plasminogen dapat mengganggu fibrinolisis dan memicu trombosis.⁽³⁾ Lp(a) juga berperan dalam klasifikasi dan inflamasi pembuluh darah, yang selanjutnya berkontribusi pada aterosklerosis dan stroke.⁽⁸⁾ Meskipun Lp(a) telah diidentifikasi sebagai faktor risiko penting untuk penyakit kardiovaskular, pengukuran kadar Lp(a) belum menjadi bagian dari pemeriksaan rutin dalam evaluasi risiko klinis. Namun, pedoman terbaru dari *European Atherosclerosis Society* (EAS) merekomendasikan pengukuran kadar Lp(a) setidaknya sekali seumur hidup pada orang dewasa, terutama mereka dengan riwayat stroke iskemik atau keluarga dengan riwayat penyakit kardiovaskular prematur.⁽⁴⁾⁽¹⁰⁾

Saat ini, meskipun belum ada terapi spesifik yang secara efektif menurunkan kadar Lp(a), beberapa pendekatan seperti inhibitor PCSK9 dan terapi RNA kecil (siRNA) menunjukkan potensi dalam mengurangi risiko kardiovaskular terkait Lp(a).⁽¹³⁾ Oleh karena itu, pemahaman yang lebih mendalam mengenai peran Lp(a) dalam patogenesis stroke, serta implikasinya dalam pencegahan dan pengobatan, menjadi semakin penting. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengeksplorasi mekanisme molekuler yang mendasari hubungan antara Lp(a) dan stroke, serta untuk mengembangkan terapi efektif guna menurunkan kadar Lp(a) dan mengurangi risiko stroke.

METODE

Tinjauan sistematis ini dilakukan sesuai dengan pedoman *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). Tujuan dari metode ini adalah untuk mengumpulkan informasi dan data secara mendalam, yang sekaligus berfungsi sebagai landasan teori dalam menjawab permasalahan penelitian. Pengumpulan data dilakukan dengan mencari melalui database jurnal menggunakan Mendeley, Science Direct, dan PubMed, dengan rentang waktu publikasi dari tahun 2020 hingga 2024. Jurnal yang dikumpulkan dipilih berdasarkan kata kunci yang relevan dengan topik penelitian, yaitu "Lipoprotein(a)" dan "Stroke," dan juga mencakup artikel-artikel yang berkaitan dengan tema serupa. Artikel-artikel pertama-tama disaring berdasarkan judul, kemudian abstrak, dan terakhir berdasarkan teks lengkap. Ekstraksi data dari artikel terpilih yang relevan dilakukan untuk hal-hal berikut: jenis studi, tahun publikasi, menyatakan kadar Lp(a), dan hasil klinis merujuk pada stroke.

Gambar 1 menjelaskan mengenai strategi pencarian dan pencarian manual yang menghasilkan 72.271 hasil, dengan 51.889 studi dihapus sebagai artikel ilmiah yang dipublikasikan sebelum tahun 2020. Dari 19.382 studi yang disaring, 19.348 studi dikecualikan untuk jenis artikel (tinjauan sistematis, tinjauan literatur, meta-analisis, dan artikel yang tidak bisa diakses). Evaluasi terperinci dari 36 studi, dikecualikan jika studi tidak memiliki kesimpulan mengenai stroke, hingga didapatkan 5 studi yang ditinjau, yang tercantum dalam Tabel 1.



Gambar 1. Diagram PRISMA

HASIL

Tabel 1. Ekstraksi Data

No	Judul	Penulis & Tahun	Metodologi	Hasil	Kesimpulan
1	<i>Abstract TMP102: Association of Lipoprotein(a) With Stroke and Cerebral Injury: Insights From the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos (HCHS/SOL) and Investigation of Neurocognitive Aging-MRI (SOL-INCA MRI)</i>	Chandra, A., et al., 2024	Studi kohort berbasis populasi menggunakan data dari <i>Hispanic Community Health Study/Study of Latinos (HCHS/SOL)</i> dan studi tambahan SOL-INCA MRI dengan 16.039 peserta dan 2.668 peserta yang menjalani MRI otak	Setiap peningkatan 10 nmol/L kadar Lp(a) meningkatkan risiko stroke atau TIA sebesar 3%. Individu dengan kadar Lp(a) >77 nmol/L memiliki risiko hampir dua kali lipat untuk mengalami stroke/TIA dibandingkan dengan mereka yang kadar Lp(a)-nya lebih rendah	Lp(a) mungkin merupakan faktor risiko yang dapat dimodifikasi untuk penyakit serebrovaskular
2	<i>Synergetic impact of lipoprotein(a) and fibrinogen on stroke in coronary artery disease patients</i>	Yang, C., et al., 2024	Studi prospektif dengan 8.263 pasien penyakit arteri koroner (CAD) yang dibagi berdasarkan kadar Lp(a) dan fibrinogen (Fib) dan diikuti selama median 37,7 bulan	Insiden stroke iskemik meningkat seiring peningkatan kadar Lp(a) dan Fib. Kombinasi Lp(a) tinggi dan Fib tinggi meningkatkan risiko stroke iskemik hingga 6% (HR 4,907) dibandingkan dengan kelompok kadar rendah	Kombinasi Lp(a) dan Fib meningkatkan prediksi risiko stroke pada pasien CAD dibandingkan dengan pengukuran masing-masing faktor secara terpisah

No	Judul	Penulis & Tahun	Metodologi	Hasil	Kesimpulan
3	<i>Lipoprotein(a) is associated with large artery atherosclerosis stroke aetiology and stroke recurrence among patients below the age of 60 years</i>	Arnold, M., et al., 2021	Studi kohort prospektif observasional multicenter menggunakan <i>Biomarker Signature of Stroke Aetiology</i> (BIOSIGNAL) study dengan 1.733 pasien stroke iskemik akut, mayoritas Kaukasia, dengan pengukuran Lp(a) dalam 24 jam setelah onset gejala	Kadar Lp(a) terkait dengan etiologi stroke aterosklerosis arteri besar (LAA) dan meningkatkan risiko kejadian cerebrovaskular berulang, terutama pada pasien <60 tahun	Lp(a) mungkin menjadi faktor risiko penting untuk stroke LAA dan kekambuhan stroke, terutama pada pasien muda dan tanpa fibrilasi atrium
4	<i>Effect of Lipoprotein(a) on Stroke Recurrence Attenuates at Low LDL-C and Inflammation Levels</i>	Xu, J., et al., 2022	Studi kohort prospektif dengan 9.899 pasien stroke iskemik/serangan iskemik sementara dari <i>Third China National Stroke Registry</i> yang diikuti selama satu tahun	Kadar Lp(a) ≥ 50 mg/dL meningkatkan risiko kekambuhan stroke. Namun, risiko berkurang pada pasien dengan LDL-C <55 mg/dL atau IL-6 rendah	Risiko kekambuhan stroke yang dikaitkan dengan Lp(a) tinggi berkurang pada kondisi LDL-C atau inflamasi rendah, menunjukkan pentingnya pengelolaan faktor-faktor ini
5	<i>The value of Lp(a) and TG/HDL-C in peripheral blood to assess the stability of carotid plaque in patients with ischemic stroke</i>	Tian, Y., et al., 2024	Studi observasional dengan 142 pasien stroke iskemik akut, dibagi berdasarkan stabilitas plak karotis menggunakan ultrasonografi Doppler warna	Lp(a) dan TG/HDL-C lebih tinggi pada pasien dengan plak tidak stabil. Faktor lain seperti HbA1C, CRP, dan NLR juga meningkat pada kelompok plak tidak stabil	Peningkatan Lp(a) dan TG/HDL-C dapat meningkatkan risiko plak karotis tidak stabil, yang berkontribusi terhadap risiko stroke iskemik

PEMBAHASAN

Stroke didefinisikan sebagai gangguan aliran darah ke otak akibat obstruksi pembuluh darah atau perdarahan akut, yang mengakibatkan kerusakan jaringan otak. Sekitar 87% kasus stroke tergolong sebagai stroke iskemik, yang disebabkan oleh oklusi vaskular sehingga mengganggu suplai oksigen dan nutrisi ke jaringan otak.⁽¹¹⁾ Faktor risiko utama stroke iskemik meliputi hipertensi, riwayat *transient ischemic attacks* (TIA), kebiasaan merokok, dislipidemia (termasuk peningkatan kadar *low-density lipoprotein* [LDL]), diabetes melitus, obesitas, penyakit ginjal kronis stadium akhir, serta aritmia jantung seperti fibrilasi atrium. Salah satu komponen lipid yang berperan dalam patogenesis stroke adalah Lipoprotein(a) [Lp(a)].⁽¹⁶⁾

Lp(a) merupakan partikel lipoprotein yang secara struktural mirip dengan LDL, namun memiliki tambahan apolipoprotein(a) yang terikat secara kovalen melalui ikatan disulfida.⁽⁴⁾ Berdasarkan tinjauan

sistematis terhadap 36.076 subjek penelitian, Lp(a) telah diidentifikasi sebagai faktor risiko independen untuk stroke, khususnya stroke iskemik. Beberapa studi penelitian prospektif telah mengkonfirmasi hubungan antara peningkatan kadar Lp(a) dengan risiko kejadian stroke pertama maupun rekurensi kejadian serebrovaskular.

Penelitian oleh Chandra, A., et al. dalam *Hispanic Community Health Study/Study of Latinos* (HCHS/SOL) menemukan bahwa setiap peningkatan 10 nmol/L kadar Lp(a) meningkatkan risiko stroke atau *transient ischemic attack* (TIA) sebesar 3%, dengan individu pada kuintil tertinggi (>77 nmol/L) memiliki risiko hampir dua kali lipat dibandingkan mereka dengan kadar Lp(a) terendah (<6 nmol/L).⁽⁵⁾ Hal ini diperkuat oleh studi lainnya yang menunjukkan bahwa kadar Lp(a) yang tinggi secara sinergis dengan kadar fibrinogen tinggi dapat semakin meningkatkan risiko stroke. Sebagaimana ditemukan oleh Yang, C., et al. pada pasien dengan penyakit arteri koroner stabil, kombinasi kadar Lp(a) dan fibrinogen yang tinggi meningkatkan risiko stroke iskemik hingga 4,9 kali lipat dibandingkan individu dengan kadar Lp(a) dan fibrinogen rendah.⁽¹⁹⁾

Selaras dengan temuan tersebut, penelitian BIOSIGNAL oleh Arnold, M., et al. menemukan bahwa kadar Lp(a) berkorelasi dengan etiologi stroke aterosklerosis arteri besar (LAA), terutama pada pasien di bawah 60 tahun, dengan peningkatan risiko stroke hingga 3,64 kali lipat. Namun, penelitian ini tidak menemukan hubungan signifikan antara kadar Lp(a) dan kejadian stroke berulang secara keseluruhan.⁽¹⁾

Lebih lanjut, dukungan terhadap peran Lp(a) dalam risiko stroke juga datang dari studi di China National Stroke Registry oleh Xu, J., et al., yang menunjukkan bahwa kadar Lp(a) ≥ 50 mg/dL dikaitkan dengan peningkatan risiko kekambuhan stroke, meskipun efek ini berkurang pada pasien dengan kadar LDL-C dan inflamasi yang rendah.⁽¹⁸⁾ Temuan serupa dilaporkan oleh Tian, Y., et al., yang meneliti stabilitas plak karotis pada pasien stroke iskemik. Studi mereka mengungkapkan bahwa kadar Lp(a) yang lebih tinggi berhubungan dengan pembentukan plak yang tidak stabil, sehingga meningkatkan risiko kejadian serebrovaskular.⁽¹⁴⁾

Secara keseluruhan, temuan ini menunjukkan bahwa kadar Lp(a) yang tinggi berkontribusi terhadap risiko stroke, khususnya stroke iskemik melalui mekanisme aterosklerotik dan inflamasi. Oleh karena itu, pengukuran kadar Lp(a) dapat menjadi faktor penting dalam stratifikasi risiko dan pencegahan stroke, terutama pada individu dengan faktor risiko tambahan.

KESIMPULAN

Lipoprotein(a) memiliki peran penting dalam peningkatan risiko stroke, khususnya stroke iskemik, melalui mekanisme aterogenik dan pro-trombotik yang memicu pembentukan plak aterosklerotik serta menghambat fibrinolisis. Selain itu, kadar Lp(a) yang tinggi juga dikaitkan dengan peningkatan risiko kekambuhan stroke, terutama pada individu dengan kadar LDL-C yang rendah. Meskipun pengukuran kadar Lp(a) belum menjadi bagian dari pemeriksaan klinis rutin, pedoman terbaru merekomendasikan pengujian setidaknya sekali seumur hidup bagi individu dengan riwayat stroke atau penyakit kardiovaskular prematur dalam keluarga.

Untuk itu, diperlukan peningkatan kesadaran dalam dunia medis mengenai pentingnya pemeriksaan Lp(a) sebagai bagian dari stratifikasi risiko stroke. Selain itu, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memahami mekanisme molekuler yang menghubungkan Lp(a) dengan stroke serta mengembangkan terapi yang efektif dalam menurunkan kadar Lp(a). Upaya pencegahan melalui pengelolaan faktor risiko lain, seperti hipertensi, diabetes, dan dislipidemia, juga harus terus ditingkatkan guna mengurangi angka kejadian stroke di masa mendatang.

DAFTAR PUSTAKA

1. Arnold M, Schweizer J, Nakas CT, Schütz V, Westphal LP, Inauen C, Pokorny T, Luft A, Leichterle A, Arnold M, Bievic A. Lipoprotein (a) is associated with large artery atherosclerosis stroke aetiology and stroke recurrence among patients below the age of 60 years: results from the BIOSIGNAL study. *European heart journal*. 2021 Jun 7;42(22):2186-96.
2. Aronis KN, Zhao D, Hoogeveen RC, Alonso A, Ballantyne CM, Guallar E, Jones SR, Martin SS, Nazarian S, Steffen BT, Virani SS. Associations of lipoprotein (a) levels with incident atrial fibrillation and ischemic stroke: the ARIC (atherosclerosis risk in communities) study. *Journal of the American Heart Association*. 2017 Dec 15;6(12):e007372.
3. Boffa MB. Beyond fibrinolysis: the confounding role of Lp (a) in thrombosis. *Atherosclerosis*. 2022 May 1;349:72-81.
4. Broncel M, Broncel M. Why and when should be lipoprotein (a) level measured?. *Exploration of Cardiology*. 2023 Dec 29;1(3):180-92.
5. Chandra AA, Luciano PD, Swett K, Kaplan R, Talavera GA, Lamar M, Tarraf W, Marquez F, Joshi PH, Gallo L, Zeng D. Association of Lipoprotein (a) With Stroke and Cerebral Injury: Insights From the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos (HCHS/SOL) and Investigation of Neurocognitive Aging-MRI (SOL-INCA MRI). *INSTROKE* 2024 Feb 1 (Vol. 55). TWO COMMERCE SQ, 2001 MARKET ST,

- PHILADELPHIA, PA 19103 USA: LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS.
6. Francis GA. Lipoprotein (a) in Cardiovascular Risk Assessment and Management in Diabetes Mellitus. *Canadian Diabetes & Endocrinology Today*. 2023 Oct 12:5-9.
 7. Kosmas CE, Bousvarou MD, Papakonstantinou EJ, Tsamoulis D, Koulopoulos A, Echavarria Uceta R, Guzman E, Rallidis LS. Novel pharmacological therapies for the management of hyperlipoproteinemia (a). *International Journal of Molecular Sciences*. 2023 Sep 3;24(17):13622.
 8. Kronenberg F, Mora S, Stroes ES, Ference BA, Arsenault BJ, Berglund L, Dweck MR, Koschinsky M, Lambert G, Mach F, McNeal CJ. Lipoprotein (a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *European heart journal*. 2022 Oct 14;43(39):3925-46.
 9. Mach F. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk (vol 41, pg 111, 2019). *European Heart Journal*. 2020 Nov 21;41(44):4255-.
 10. Maj-Dziedzic M, Brzozowska A, Sikora M, Zarzycka M, Plewniok I, Dubiel J, Maj A, Śmietana G, Warno M, Kozik W. The influence of lipoproteina (a) on cardio-vascular diseases. *Journal of Education, Health and Sport*. 2024 Jan 21;54:169-86.
 11. National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). What is a Stroke?. 2023. Available from: <https://www.nhlbi.nih.gov/health/stroke>
 12. Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology. *Journal of lipid research*. 2016 Nov 1;57(11):1953-75.
 13. O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, Stroes ES, Kanevsky E, Gouni-Berthold I, Im K, Lira Pineda A, Wasserman SM, Česka R, Ezhov MV. Lipoprotein (a), PCSK9 inhibition, and cardiovascular risk: insights from the FOURIER trial. *Circulation*. 2019 Mar 19;139(12):1483-92.
 14. Tian Y, Lu L, Zhang Y, Wei J. The value of Lp (a) and TG/HDL-C in peripheral blood to assess the stability of carotid plaque in patients with ischemic stroke. *Brain and Behavior*. 2024 Jan;14(1):e3355.
 15. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart disease and stroke statistics-2020 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(9):e139-e596.
 16. Walter K. What is acute ischemic stroke? *JAMA*. 2022;327(9):885.
 17. World Health Organization (WHO). Stroke. 2023. Available from: <https://www.emro.who.int/health-topics/stroke-cerebrovascular-accident/index.html>
 18. Xu J, Hao X, Zhan R, Jiang X, Jin A, Xue J, Cheng A, Liu J, Lin J, Meng X, Li H. Effect of lipoprotein (a) on stroke recurrence attenuates at low LDL-C (low-density lipoprotein) and inflammation levels. *Stroke*. 2022 Aug;53(8):2504-11.
 19. Yang C, Zhu CG, Sui YG, Guo YL, Wu NQ, Dong Q, Xu RX, Qian J, Li JJ. Synergetic impact of lipoprotein (a) and fibrinogen on stroke in coronary artery disease patients. *European Journal of Clinical Investigation*. 2024 Jun;54(6):e14179..