

HUBUNGAN ANTARA RIWAYAT PENYAKIT JANTUNG DENGAN TINGKAT KEPARAHAN STROKE ISKEMIK AKUT PERTAMA KALI

ASSOCIATION BETWEEN HISTORY OF HEART DISEASE AND SEVERITY OF ACUTE FIRST-EVER ISCHEMIC STROKE

Ignatius Ivan,* Budi Riyanto Wreksoatmodjo,** Octavianus Darmawan**

ABSTRACT

Introduction: History of heart disease such as atrial fibrillation, angina pectoris, myocardial infarction, heart failure has a role on ischemic stroke severity.

Aim: This research aims to find the association between history of heart disease and stroke severity using NIHSS score on acute ischemic stroke patients in Atma Jaya hospital during 2014-2018.

Method: This research used cross-sectional method with two-sided fisher's exact test. With total sampling, samples retrieved from secondary sources in Atma Jaya hospital during 2014-2018 resulting 236 subjects. Stroke severity measured by NIHSS score during admission, categorized with severe stroke (15-42) and non-severe stroke (0-14).

Result: There is a significant association between history of AF ($p=0.046$) on first-ever ischemic stroke severity. Acute first-ever ischemic stroke patients who are ≥ 18 years old with history of AF has a tendency of 5,2 times to have severe stroke compared with patients without AF. Other history of heart disease has no significant association towards stroke severity.

Discussion: In accordance with previous research, our findings suggest a significant association between history of atrial fibrillation and acute first-ever ischemic stroke severity in which there is a tendency of more severe stroke compared with patients without AF. Unlike previous findings, this research shows no significant association between history of heart failure and stroke severity due to limited data characteristic of ejection fraction preventing us to include patient with ejection fraction below 30%. This limitation may also allow history of angina pectoris and myocardial infarction to be insignificant.

Keywords: Atrial fibrillation, heart failure, ischemic stroke, myocardial infarction, National Institutes of Health Stroke Scale

ABSTRAK

Pendahuluan: Riwayat penyakit jantung seperti atrial fibrilasi, angina pektoris, infark miokardium, gagal jantung memiliki peran terhadap keparahan stroke iskemik.

Tujuan: Mengetahui hubungan riwayat penyakit jantung dengan tingkat keparahan stroke berdasarkan skor NIHSS pada pasien stroke iskemik akut di RS Atma Jaya pada tahun 2014-2018.

Metode: Penelitian potong lintang terhadap data sekunder pasien stroke iskemik pertama kali yang dirawat di RS Atma Jaya pada tahun 2014-2018. Keparahan stroke diukur berdasarkan *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) masuk dengan kategori *severe stroke* (skor 15-42) dan *non-severe stroke* (0-14). Dilakukan uji Fisher dua sisi untuk menilai hubungan.

Hasil: Terdapat 236 subjek dengan mayoritas hubungan riwayat AF ($p=0,046$) terhadap tingkat keparahan stroke. Pasien berumur ≥ 18 tahun yang mengalami stroke iskemik akut pertama kali dengan riwayat AF akan berpeluang 5,2 kali lebih tinggi untuk mengalami *severe stroke* dibandingkan jika tanpa riwayat AF. Riwayat penyakit jantung lain tidak memiliki hubungan signifikan terhadap tingkat keparahan stroke.

Diskusi: Terdapat hubungan yang signifikan antara riwayat AF terhadap tingkat keparahan stroke, terutama pada subjek dengan *severe stroke* jika dibandingkan pasien tanpa riwayat AF. Tidak ditemukan hubungan signifikan antara penyakit jantung yang lain dikarenakan keterbatasan data penelitian.

Kata kunci: Atrial fibrilasi, gagal jantung, infark miokardium, *National Institutes of Health Stroke Scale*, stroke iskemik

*FK Ilmu Kesehatan Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Jakarta; **Departemen Neurologi FK Ilmu Kesehatan Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Jakarta. **Korespondensi:** ignatiusivan98@gmail.com.

PENDAHULUAN

Di Indonesia menurut data riskesdas tahun 2013, terjadi peningkatan prevalensi stroke dari 8,3

per-1000 pada tahun 2007 menjadi 12,1 per 1000 pada tahun 2013.¹ Stroke iskemik dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor, baik yang dapat dikendalikan

maupun tidak. Faktor yang dapat dikendalikan antara lain hipertensi, penyakit jantung yang terutama diakibatkan oleh fibrilasi atrium (FA), diabetes, dislipidemia, penyalahgunaan alkohol, riwayat merokok, dan *transient ischemic attack* (TIA).²⁻⁴ Faktor risiko seperti riwayat penyakit jantung telah diketahui memiliki peran terhadap tingkat keparahan stroke iskemik. FA, angina pektoris, infark miokard, dan gagal jantung memiliki hubungan baik secara langsung maupun tidak langsung terhadap keparahan stroke iskemik sehingga menjadi fokus perhatian penelitian ini.⁵⁻⁹

Hubungan secara langsung dapat dilihat melalui skor *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) masuk, sementara secara tidak langsung dapat melalui risiko kematian dini dalam 30 hari pertama setelah onset ataupun semakin meningkatnya jumlah kasus stroke iskemik seiring bertambah beratnya riwayat penyakit.^{6,10}

Pasien dengan riwayat AF berisiko 4,43 kali lebih tinggi memiliki skor NIHSS masuk ≥ 11 .⁵ Menurut penelitian lainnya, pasien dengan riwayat AF secara independen berisiko 1,9 kali lebih tinggi memiliki skor NIHSS masuk >6 .⁸ Sementara itu terdapat hubungan yang positif antara derajat angina stabil dengan tingkat keparahan stroke iskemik. Berdasarkan tingkat keparahan angina menurut *Canadian Cardiovascular Society Classification* (CCSC), maka pada pasien dengan angina kelas 1, 2, dan 3 secara berurutan memiliki hazard ratio 1,2, 1,66, dan 2,35 kali lebih rentan mengalami stroke iskemik.⁶

Terkait dengan penyakit infark miokardium, orang yang menderita stroke akibat IM juga akan memiliki faktor risiko meninggal 2,27 kali lebih tinggi dalam waktu 30 hari.⁷

Pada pasien dengan riwayat gagal jantung, didapatkan adanya risiko secara independen 2,25 kali lebih tinggi memiliki skor NIHSS >6 .⁸

TUJUAN

Mengetahui hubungan antara riwayat penyakit jantung dengan tingkat keparahan stroke berdasarkan skor NIHSS pada pasien stroke iskemik akut RS Atma Jaya pada periode tahun 2014-2018.

METODE

Penelitian observasional-analitik secara potong lintang terhadap pasien stroke iskemik akut pertama kali yang dirawat di RS Atma Jaya, Jakarta. Sampel diambil secara konsekutif berdasarkan data *stroke registry* periode 1 Januari 2014 sampai 31 Desember 2018. Persetujuan *ethical clearance* didapatkan melalui surat No: 08/03/KEP-FKUAJ/2019 pada tanggal 11 Maret 2019.

Dilakukan pengambilan data demografi dan riwayat penyakit jantung (atrial fibrilasi, gagal jantung, angina pektoris, infark miokardium). Diagnosis stroke iskemik berdasarkan gejala klinis dan gambaran CT scan kepala. Derajat keparahan stroke dinilai menggunakan NIHSS menjadi *severe stroke* (skor 15-42) dan *non-severe stroke* (skor 1-14).¹¹

Analisis statistik menggunakan program SPSS versi 25.0. Analisis univariat dilakukan untuk melihat karakteristik variabel jenis kelamin serta jumlah riwayat penyakit atrial fibrilasi gagal jantung, angina pektoris, dan infark miokardium. Analisis bivariat untuk melihat hubungan antara riwayat penyakit jantung dan keparahan stroke berdasarkan NIHSS. Uji Fisher dilakukan dengan nilai α adalah 0,05 dan interval kepercayaan (IK) 95%.

HASIL

Didapatkan 236 subjek yang berusia ≥ 18 tahun (Tabel 1) yang mayoritas laki-laki (56,4%). Jenis riwayat penyakit jantung terbanyak adalah angina pektoris (3,8%) dan FA (3,8%), disusul oleh gagal jantung (2,1%) dan infark miokard (1,7%).

Berdasarkan uji Fisher dua sisi didapatkan hubungan yang signifikan antara riwayat penyakit jantung terhadap NIHSS saat masuk, yaitu antara riwayat FA dengan tingkat keparahan stroke ($p=0,046$). Subjek dengan riwayat FA akan berpeluang 5,2 (IK 95%: 1,202–22,282) kali lebih tinggi untuk mengalami *severe stroke* dibandingkan tanpa FA.

PEMBAHASAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa sebagian besar subjek laki-laki lebih banyak (56,4%), sesuai dengan penelitian lain bahwa prevalensi stroke iskemik pada laki-laki lebih tinggi dibanding perempuan.¹²⁻¹⁴

Tabel 1. Karakteristik Pasien (n=236)

Karakteristik Individu Pasien	Jumlah
	n (%)
Jenis Kelamin	
• Laki-laki	133 (56,4)
• Perempuan	103 (43,6)
Riwayat Atrial Fibrilasi	
• Ya	9 (3,8)
• Tidak	227 (96,2)
Riwayat Gagal Jantung	
• Ya	5 (2,1)
• Tidak	231 (97,9)
Riwayat Angina Pektoris	
• Ya	9 (3,8)
• Tidak	227 (96,2)
Riwayat Infark Miokardium	
• Ya	4 (1,7)
• Tidak	232 (98,3)

Riwayat penyakit jantung terbanyak subjek penelitian ini adalah angina pektoris (3,8%) dan FA (3,8%). Hasil ini jauh lebih rendah dibandingkan Tanne dkk⁶ yang mendapatkan 27% riwayat angina

pada pasien stroke iskemik. Sementara Arboix dkk menemukan 9,8% riwayat FA pada pasien berusia <65 tahun yang mengalami stroke iskemik dan 23,1% untuk yang berusia 65-74 tahun. Jumlah riwayat penyakit jantung penelitian ini lebih rendah daripada penelitian terdahulu,^{6,15} dikarenakan jumlah pasien yang berumur 18-64 tahun lebih banyak (68%) dibandingkan pasien berumur ≥65 tahun (32%). Kejadian angina pektoris dan FA umumnya akan lebih banyak terjadi pada pasien berusia ≥65 tahun sehingga karena pada penelitian ini lebih banyak populasi yang berusia 18-64 tahun, maka jumlah riwayat penyakit jantung tersebut menjadi lebih rendah.¹⁶⁻¹⁷

Penelitian ini mendapatkan hubungan signifikan (p=0,046) antara riwayat FA dengan tingkat keparahan stroke berdasarkan skor NIHSS masuk, yaitu subjek dengan riwayat FA memiliki peluang 5,2 (IK 95%: 1,202–22,282) kali lebih tinggi untuk mengalami *severe stroke* (skor NIHSS masuk 15-42) dibandingkan tanpa riwayat FA. Hal ini sesuai dengan Kimura⁵ yang menemukan bahwa riwayat

Tabel 2. Hubungan antara Riwayat Penyakit Jantung terhadap Keparahan Stroke (n=236)

Riwayat Penyakit Jantung	Keparahan Stroke		Total n (%)	p*	RO	IK 95%	
	Severe n (%)	Non-Severe n (%)				Lower	Upper
Fibrilasi Atrium							
• Ya	3 (33,3)	6 (66,7)	9 (100)	0,046	5,175	1,202	22,282
• Tidak	20 (8,8)	207 (91,2)	227 (100)	0,046			
• Total	23 (9,7)	213 (90,3)	236 (100)	0,046			
Gagal Jantung							
• Ya	1 (20)	4 (4,5)	5 (100)	0,404	2,375	0,254	22,196
• Tidak	22 (9,5)	209 (90,5)	231 (100)	0,404			
• Total	23 (9,7)	213 (90,3)	236 (100)	0,404			
Angina Pektoris							
• Ya	1 (11,1)	8 (88,9)	9 (100)	1,000	1,165	0,139	9,751
• Tidak	22 (9,7)	205 (90,3)	227 (100)	1,000			
• Total	23 (9,7)	213 (90,3)	236 (100)	1,000			
Infark Miokardium							
• Ya	1 (25)	3 (75)	4 (100)	0,338	3,182	0,317	31,908
• Tidak	22 (9,5)	210 (90,5)	232 (100)	0,338			
• Total	23 (9,7)	213 (90,3)	236 (100)	0,338			

*Uji Fisher dua sisi; RO: rasio Odds; IK: interval kepercayaan; NIHSS: *National Institutes of Health Stroke Scale*.

FA memiliki RO 4,43 kali lebih tinggi untuk mendapatkan skor NIHSS masuk ≥ 11 . Demikian pula Appelros dkk⁸ mendapatkan RO 2 kali lebih tinggi untuk mendapatkan skor NIHSS masuk ≥ 6 .

Adanya FA dapat menyebabkan denyut jantung yang tidak beraturan dan darah tidak dapat dipompa secara efisien dari atrium ke ventrikel dan ke seluruh tubuh. Darah yang tertinggal di ruang jantung selanjutnya menimbulkan stasis darah dan memicu terjadinya tromboembolisme yang dapat menyumbat pembuluh darah dan menimbulkan iskemia serta kematian jaringan.¹⁸⁻²¹ Pada akhirnya hal ini menyebabkan stroke jenis kardioemboli.²²⁻²⁴

Penelitian ini tidak didapatkan hubungan yang signifikan antara riwayat gagal jantung dan tingkat keparahan stroke ($p=0,404$), berbeda dengan Appelros dkk⁸ yang menemukan risiko 2,25 kali lebih tinggi pada riwayat gagal jantung untuk memiliki skor NIHSS ≥ 6 . Hal ini dapat disebabkan karena keterbatasan data, karena hanya 5 subjek yang memiliki riwayat gagal jantung. Kelima subjek ini memiliki riwayat hipertensi, dislipidemia, dan diabetes melitus (DM). Tiga diantaranya obesitas, sementara salah satu memiliki riwayat angina pektoris serta yang lain memiliki riwayat FA dan infark miokard.

Menurut Kim,²⁵ hubungan riwayat gagal jantung terhadap risiko stroke bersifat kontroversial, karena sering diikuti dengan faktor risiko lainnya, seperti hipertensi, infark miokard, FA, DM, dan obesitas yang membuat riwayat gagal jantung belum dapat disimpulkan sebagai faktor risiko independen. Selain itu, ketika ejeksi fraksi turun hingga dibawah 30% baru dapat ditemukan hubungan antara gagal jantung dengan kejadian tromboemboli.²⁶

Appelros dkk⁸ meskipun telah menemukan hubungan independen yang signifikan antara riwayat gagal jantung dan tingkat keparahan stroke namun tidak adanya data ejeksi fraksi masih menjadi kelemahan penelitian. Masalah lainnya adalah berdasarkan penelitian Alberts dkk,²⁷ hubungan antara gagal jantung dan risiko stroke iskemik hanya bertahan di 6 bulan pertama dan setelah itu risiko kembali normal. Pada penelitian ini, tidak terdapat keterangan ejeksi fraksi dan onset gagal jantung hingga

terjadinya stroke, sehingga menimbulkan keterbatasan yang mungkin berpengaruh terhadap hasil penelitian.

Pada penelitian ini tidak didapatkan hubungan yang signifikan antara riwayat angina pektoris dan tingkat keparahan stroke ($p=1,000$). Tanne dkk⁶ baru sampai menentukan hubungan derajat angina terhadap risiko stroke iskemik, belum ada analisis secara langsung terhadap skor NIHSS, kecuali bahwa variabel ini digabungkan dengan kejadian infark miokard.⁸ Walaupun secara teori keadaan iskemi yang dapat menimbulkan sensasi angina ini menandakan adanya kondisi aterosklerosis pada aliran darah koroner hingga mengganggu oksigenasi jaringan otot jantung dan berpotensi mengganggu aktivitas jantung, menurut Dries dkk,²⁶ diperlukan penurunan ejeksi fraksi $< 30\%$ agar dapat memberikan hubungan yang signifikan terhadap stroke iskemik.²⁸⁻³⁰

Rasa nyeri angina yang berlangsung 10-15 menit tersebut dapat disebabkan karena ketidakseimbangan antara kebutuhan dan ketersediaan oksigen, namun setelahnya nyeri akan hilang dan menandakan pemulihan aktivitas jantung sehingga menjelaskan mengapa tidak ada hubungan antara riwayat angina pektoris dengan tingkat keparahan stroke.²⁹⁻³⁰

Penelitian ini tidak mendapatkan hubungan yang signifikan antara riwayat infark miokard terhadap tingkat keparahan stroke ($p=0,338$). Walaupun Witt dkk⁷ menemukan peningkatan risiko mortalitas 2,27 kali lebih tinggi pada riwayat infark miokard untuk mengalami stroke, penelitian tersebut belum memberikan kesimpulan hubungan langsung antara riwayat infark miokard dengan keparahan stroke berdasarkan skor NIHSS masuk.

Appelros dkk⁸ juga belum mendapatkan hubungan yang signifikan antara riwayat infark miokard dengan skor NIHSS masuk. Selain itu diperlukan penurunan ejeksi fraksi hingga dibawah 30% agar dapat ditemukan hubungan yang signifikan terhadap kejadian tromboemboli.²⁶ Namun, penelitian ini tidak dapat menginklusikan data ejeksi fraksi karena keterbatasan data.

Penelitian ini memiliki distribusi sampel yang tidak merata, yaitu jumlah sampel yang memiliki riwayat penyakit jantung sangat sedikit dan kurangnya

lengkap data, seperti mengenai ejeksi fraksi dan onset gagal jantung hingga terjadinya stroke, serta riwayat angina yang tidak dibagi berdasarkan derajat keparahannya, sehingga kesimpulan belum dapat diekstrapolasikan untuk populasi yang lebih besar dan tidak ditemukan beberapa kemaknaan.

Penelitian ini memiliki keterbatasan hanya menentukan hubungan antar variabel pada target populasi stroke kardioemboli, sementara stroke iskemik memiliki etiologi lainnya seperti trombotik dan embolik jenis *artery-to-artery embolization*, sehingga belum dapat diinklusikan dikarenakan keterbatasan data dari *stroke registry*. Demikian pula terdapat keterbatasan waktu penelitian, sehingga perjalanan penyakit stroke iskemik tidak dapat diamati dengan baik. Penelitian multivariat yang menginklusi seluruh faktor risiko stroke iskemik lainnya diluar riwayat penyakit jantung tidak menjadi fokus penelitian ini, sehingga variabel perancu belum dapat sepenuhnya ditentukan dengan baik.

KESIMPULAN

Terdapat hubungan yang signifikan antara riwayat FA dan skor NIHSS masuk ($p=0,046$), bahwa pasien stroke iskemik dengan riwayat FA akan berpeluang 5,2 kali lebih tinggi untuk mengalami *severe stroke* dibandingkan tanpa riwayat FA.

DAFTAR PUSTAKA

1. Yudiarto F, Machfoed M, Darwin A, Ong A, Karyana M, Siswanto. Indonesia stroke registry (S12.003). *Neurology*. 2014;82(10).
2. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MSV. Stroke risk factors, genetics, and prevention. *Circ Res*. 2017;120(3):472–95.
3. Herlambang B, Ganiem A, Cahyani A. Hubungan faktor risiko dan kepatuhan terhadap terapi dengan kejadian stroke iskemik ulang. *Neurona*. 2017;34(4):252–7.
4. Hussain MA, Al-Mamun A, Peters SA, Woodward M, Huxley RR. The burden of cardiovascular disease attributable to major modifiable risk factors in Indonesia. *J Epidemiol*. 2016;26(10):515–21.
5. Kimura K. Atrial fibrillation as a predictive factor for severe stroke and early death in 15 831 patients with acute ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(5):679–83.
6. Tanne D, Shotan A, Goldbourt U, Haim M, Boyko V, Adler Y, dkk. Severity of angina pectoris and risk of ischemic stroke. *Stroke*. 2002;33(1):245–50.
7. Witt BJ, Brown RD, Jacobsen SJ, Weston SA, Yawn BP, Roger VL. A community-based study of stroke incidence after myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 2005;143(11):785–92.
8. Appelros P, Nydevik I, Seiger A, Terent A. Predictors of severe stroke: influence of preexisting dementia and cardiac disorders. *Stroke*. 2002;33(10):2357–62.
9. Burkot J, Kopec G, Pera J, Slowik A, Dziedzic T. Decompensated heart failure is a strong independent predictor of functional outcome after ischemic stroke. *J Card Fail*. 2015;21(8):642–6.
10. Dutta D, Cannon A, Bowen E. Validation and comparison of two stroke prognostic models for in hospital, 30-day and 90-day mortality. *Eur Stroke J*. 2017;2(4):327–34.
11. Geng C, Lin Y, Tang Q, Tang Y, Wang X, Zhou J, dkk. Sex differences in clinical characteristics and 1-year outcomes of young ischemic stroke patients in East China. *Ther Clin Risk Manag*. 2018;15:33–8.
12. Rasyid A, Harris S, Kurniawan M, Mesiano T, Hidayat R. Pengaruh kadar interleukin-6 dan neuron specific enolase terhadap luaran stroke iskemik akut. *Neurona*. 2018;35(4):265–71.
13. Nasari RP, Rambe AS, Fithrie A. Hubungan kadar leukosit, monosit, dan prokalsitonin dengan kejadian infeksi dan luaran fungsional pada stroke akut. *Neurona*. 2018;35(2):137–43.
14. Prasetyo YW, Husni A, Tugasworo D. Hubungan antara jumlah neutrofil dan kadar hs-CRP serum dengan luaran klinis penderita stroke iskemik. *Neurona*. 2017;34(3):178–84.
15. Arboix A. Cardiovascular risk factors for acute stroke: risk profiles in the different subtypes of ischemic stroke. *World J Clin Cases*. 2015;3(5):418.
16. Lane DA, Skjøth F, Lip GYH, Larsen TB, Kotecha D. Temporal trends in incidence, prevalence, and mortality of atrial fibrillation in primary care. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis [serial online]*. 2017 [diunduh 22 Januari 2020];6(5). Tersedia dari: NCBI.
17. Tsai CC, Hsieh IC, Jeng C, Ho LH, Chu PH, Chuang SY. A decline in the prevalence of angina pectoris: data from the nutrition and health survey in Taiwan. *Int J Cardiol*. 2019;01;280:1–7.
18. Thompson AE. JAMA patient page. Atrial fibrillation. *JAMA*. 2015;313(10):1070.
19. Kamel H, Okin PM, Elkind MSV, Iadecola C. Atrial fibrillation and mechanisms of stroke: time for a new model. *Stroke*. 2016;47(3):895–900.
20. Ferreira JP, Girerd N, Gregson J, Latar I, Sharma A, Pfeffer MA, dkk. Stroke risk in patients with reduced ejection fraction after myocardial infarction without

- atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(7):727–35.
21. Khafaji HAR, Sulaiman K, Singh R, AlHabib KF, Asaad N, Alsheikh-Ali A, dkk. Clinical characteristics, precipitating factors, management and outcome of patients with prior stroke hospitalised with heart failure: an observational report from the Middle East. *BMJ Open*. 2015;5(4):e007148.
 22. Henninger N, Goddeau RP, Karmarkar A, Helenius J, McManus DD. Atrial fibrillation is associated with a worse 90-day outcome than other cardioembolic stroke subtypes. *Stroke*. 2016;47(6):1486–92.
 23. Byun JI, Jung KH, Kim YD, Kim JM, Roh JK. Cardiac function and outcome in patients with cardioembolic stroke. *PLoS ONE*. 2014;9(4):e95277.
 24. Arboix A. Stroke of cardioembolic origin: what we have learnt in the past 10 years? *J Cardiol Ther*. 2014;1(5):98–101.
 25. Kim W, Kim EJ. Heart failure as a risk factor for stroke. *J Stroke*. 2018;20(1):33–45.
 26. Dries DL, Rosenberg YD, Waclawiw MA, Domanski MJ. Ejection fraction and risk of thromboembolic events in patients with systolic dysfunction and sinus rhythm: evidence for gender differences in the studies of left ventricular dysfunction trials. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29(5):1074–80.
 27. Alberts VP, Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, Wittteman JCM, Stricker BHC, dkk. Heart failure and the risk of stroke: the Rotterdam study. *Eur J Epidemiol*. 2010;25(11):807–12.
 28. Frangiogiannis NG. Pathophysiology of myocardial infarction. 2015;5(4):1841–75.
 29. Seifi A, Carr K, Maltenfort M, Moussouttas M, Birnbaum L, Parra A, dkk. The incidence and risk factors of associated acute myocardial infarction (AMI) in acute cerebral ischemic (ACI) events in the United States. *PLoS ONE*. 2014;9(8):e105785.
 30. Hausenloy DJ. Mitochondria as a therapeutic target in ischemia. *Medicographia*. 2016;38(3):257–63.
 31. Kloner RA, Chaitman B. Angina and its management. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2017 May;22(3):199–209.
 32. Ford TJ, Corcoran D, Berry C. Stable coronary syndromes: pathophysiology, diagnostic advances and therapeutic need. *Heart*. 2018;104(4):284–92.