

HUBUNGAN TINGKAT ANKLE BRACHIAL INDEX DENGAN KEJADIAN STROKE ISKEMIK

ASSOCIATION BETWEEN ANKLE BRACHIAL INDEX LEVEL AND ISCHEMIC STROKE EVENT

Asep Nugraha Hermawan*, Nushrotul Lailiyya*, Adelina Yasmar Alfa*

ABSTRACT

Introduction: Ankle brachial index (ABI) is ratio of the systolic blood pressure measured at the ankle to that measured at the brachial artery. Low ABI (≤ 0.90) has been established as predictor for ischemic stroke and other vascular events. But the association between ABI level with ischemic stroke event has not been clearly described.

Aims: To see the association between ABI level with ischemic stroke event.

Methods: A case-control study was performed in subjects with acute atherothrombotic ischemic stroke as a case group and subjects without atherothrombotic ischemic stroke as a control group in Hasan Sadikin Hospital Bandung during the period of September-December 2014. The ABI measurement and conventional vascular risk factors were collected. All data were analyzed using Chi Square bivariate analysis with odds ratio and multiple logistic regression multivariate analysis with adjusted odds ratio.

Results: Ninety seven subjects in each case and control groups were observed during the study period. After adjustment for traditional risk factors as potential confounders, low ABI significantly associated with atherothrombotic ischemic stroke (OR 4.63; $p=0.007$). Similar results were found for borderline and low normal ABI (OR 3.62; $p=0.014$ and OR 2.93; $p=0.02$, respectively). However, the correlation was not found with high ABI ($p=0.133$)

Discussion: Low ABI (≤ 0.9), borderline ABI (0.91-0.99) and low normal ABI (1.00-1.09) were independently associated with ischemic stroke event.

Keyword: Ankle brachial index, ischemic stroke.

ABSTRAK

Pendahuluan: Ankle brachial index (ABI) adalah rasio tekanan sistolik arteri daerah pergelangan kaki terhadap tekanan sistolik arteri brakhial. Nilai ABI yang rendah ($\leq 0,90$) merupakan prediktor yang kuat untuk stroke iskemik dan kejadian vaskular lainnya. Namun hubungan antara berbagai tingkat ABI dengan kejadian stroke iskemik masih belum banyak diketahui.

Tujuan: Untuk mengetahui hubungan antara tingkat ABI dengan kejadian stroke iskemik.

Metode: Dilakukan penelitian kasus-kontrol terhadap pasien stroke iskemik sebagai kelompok kasus dan individu tanpa stroke sebagai kelompok kontrol yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi di RS Hasan Sadikin, Bandung, selama periode September-Desember 2014. Semua subjek dilakukan pengumpulan data faktor risiko vaskular dan pengukuran ABI. Analisis statistik menggunakan analisis bivariat *Chi square* dengan rasio Odds (RO) dan analisis multivariat regresi logistik ganda dengan *adjusted Odds Ratio*.

Hasil: Didapatkan 97 subjek masing-masing untuk kelompok kasus dan kontrol. Setelah dilakukan penyesuaian dengan faktor-faktor risiko konvensional sebagai faktor perancu, ABI rendah berhubungan secara bermakna dengan kejadian stroke iskemik (RO 4,63; $p=0,007$). Hasil yang sama didapatkan pada ABI *borderline* dan ABI normal rendah, masing-masing (RO 3,62; $p=0,014$) dan (RO 2,93; $p=0,02$). Namun tidak terdapat hubungan yang bermakna antara nilai ABI tinggi dengan kejadian stroke iskemik ($p=0,133$).

Kesimpulan: ABI rendah ($\leq 0,9$), *borderline* (0,91-0,99), dan normal rendah (1,00-1,09) secara independen berhubungan dengan kejadian stroke iskemik.

Kata kunci: Ankle brachial index, stroke iskemik

*Departemen Neurologi FK Universitas Padjadjaran, Bandung. **Korespondensi:** asepnugraha19@gmail.com

PENDAHULUAN

Aterosklerosis adalah penyakit sistemik yang mengenai arteri pada beberapa tempat secara bersamaan melalui proses aterogenesis dengan derajat progresifitas yang berbeda-beda dan dipengaruhi oleh berbagai faktor risiko vaskular.¹⁻⁶ Yang termasuk ke dalam aterosklerosis sistemik adalah aterosklerosis pada arteri koroner, serebral (intrakranial dan ekstrakranial), perifer (aorta, ekstremitas atas dan bawah), renal, dan mesenterial. Manifestasinya bisa berupa stroke, penyakit jantung koroner, dan penyakit arteri perifer oklusif (PAPO).⁷ Oleh karena itu, jika terdapat penyakit vaskular akibat proses aterosklerosis pada satu wilayah arteri, maka akan ada pula di wilayah arteri yang lain.

Penyakit vaskular pada satu wilayah arteri merupakan prediktor kuat untuk penyakit vaskular pada wilayah arteri yang lain.⁸ Risiko PAPO pada pasien stroke iskemik adalah tinggi, demikian juga risiko stroke iskemik pada pasien PAPO. Risiko stroke meningkat lebih tinggi sebanyak 2-3 kali lipat pada pasien yang memiliki PAPO apabila dibandingkan dengan pasien tanpa PAPO atau pasien yang memiliki *coronary artery disease* (CAD) atau bahkan pasien yang memiliki riwayat stroke atau *transient ischemic attack* (TIA) sebelumnya serta independen dari faktor risiko konvensional.⁸⁻¹⁰

Salah satu metode diagnosis PAPO ekstremitas bawah adalah dengan pemeriksaan *ankle brachial blood pressure index* atau lebih sering disingkat *ankle brachial index* (ABI), yaitu rasio tekanan sistolik daerah pergelangan kaki terhadap tekanan sistolik daerah *brachial*. Pemeriksaan ABI adalah pemeriksaan yang tidak invasif, sederhana, murah, dan memiliki arti klinis yang besar.^{9, 11, 12} Diagnosis PAPO ekstremitas bawah ditetapkan jika nilai ABI rendah ($\leq 0,90$) dengan menggunakan metode doppler.¹²

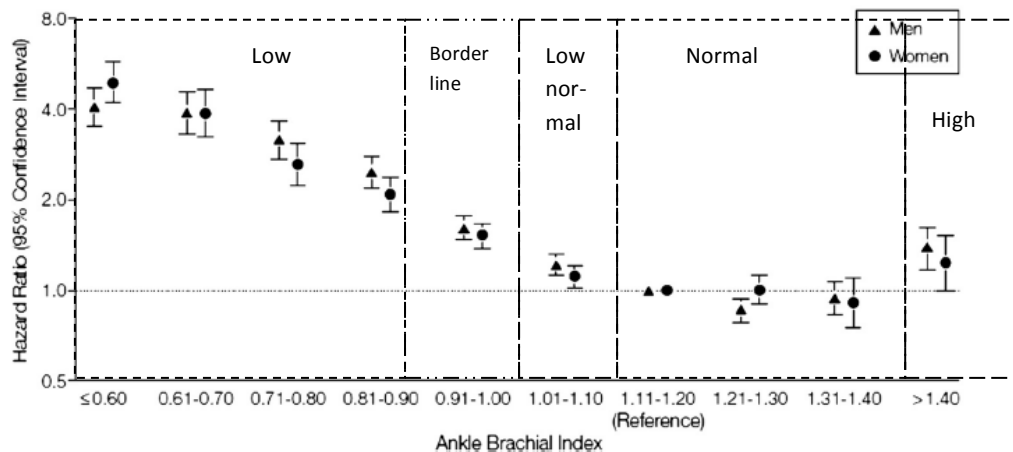
Nilai ABI rendah ($\leq 0,90$) banyak digunakan dalam penelitian untuk mengidentifikasi individu berisiko tinggi mengalami kejadian vaskular. Namun data dari *American Heart Association* (AHA) tahun 2008 mengkonfirmasi bahwa, pada populasi umum, risiko kejadian vaskular akan meningkat pada saat ABI turun di bawah nilai 1,10 dan kemudian meningkat kembali pada saat ABI di atas 1,40. Oleh karena itu, grafik hubungan kejadian vaskular dengan ABI adalah berbentuk J terbalik, yaitu ABI dengan risiko terendah berada dalam rentang nilai 1,11-1,40 (Gambar 1).^{12, 13}

ABI rendah adalah indikator atau penanda aterosklerosis sistemik karena berhubungan dengan angka yang lebih tinggi untuk penyakit koroner dan serebrovaskular secara bersamaan¹²⁻¹⁵ serta berhubungan dengan berbagai kejadian vaskular lainnya.¹²

Hubungan antara nilai ABI lain yaitu ABI *borderline* (0,91-0,99), ABI normal rendah (1,00-1,09), dan ABI tinggi ($\geq 1,40$) dengan kejadian stroke iskemik masih belum banyak diketahui dan pemeriksaan ABI ini masih belum rutin dilakukan.

TUJUAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara tingkat ABI dengan kejadian stroke iskemik.



Gambar 1. Pola Hubungan Antara Nilai ABI Dengan Kejadian Vaskular pada Populasi Normal¹²

METODE

Penelitian dilakukan pada bulan September-Desember 2014 di Bagian Neurologi RS. dr. Hasan Sadikin Bandung menggunakan rancangan penelitian kasus-kontrol. Kriteria inklusi adalah pasien berusia ≥ 45 tahun; memiliki riwayat atau data tentang satu atau lebih faktor risiko vaskular konvensional (hipertensi, dislipidemia, diabetes mellitus atau merokok); dan bersedia mengikuti penelitian setelah diberikan *informed consent*. Kriteria eksklusi adalah terdapat luka/ulkus pada lokasi penempatan manset, adanya nyeri yang hebat pada tungkai bawah/kaki, dan gejala serta tanda trombosis vena dalam; serta memiliki kelainan jantung yang termasuk risiko tinggi emboli (secara klinis atau berdasarkan elektrokardiografi atau ekhokardiografi).

Kelompok kasus adalah pasien stroke iskemik berdasarkan kriteria stroke dari *World Health Organization* (WHO) dan tidak ditemukan bukti perdarahan dari CT scan kepala, sedangkan kelompok kontrol adalah pasien yang tidak menderita stroke.

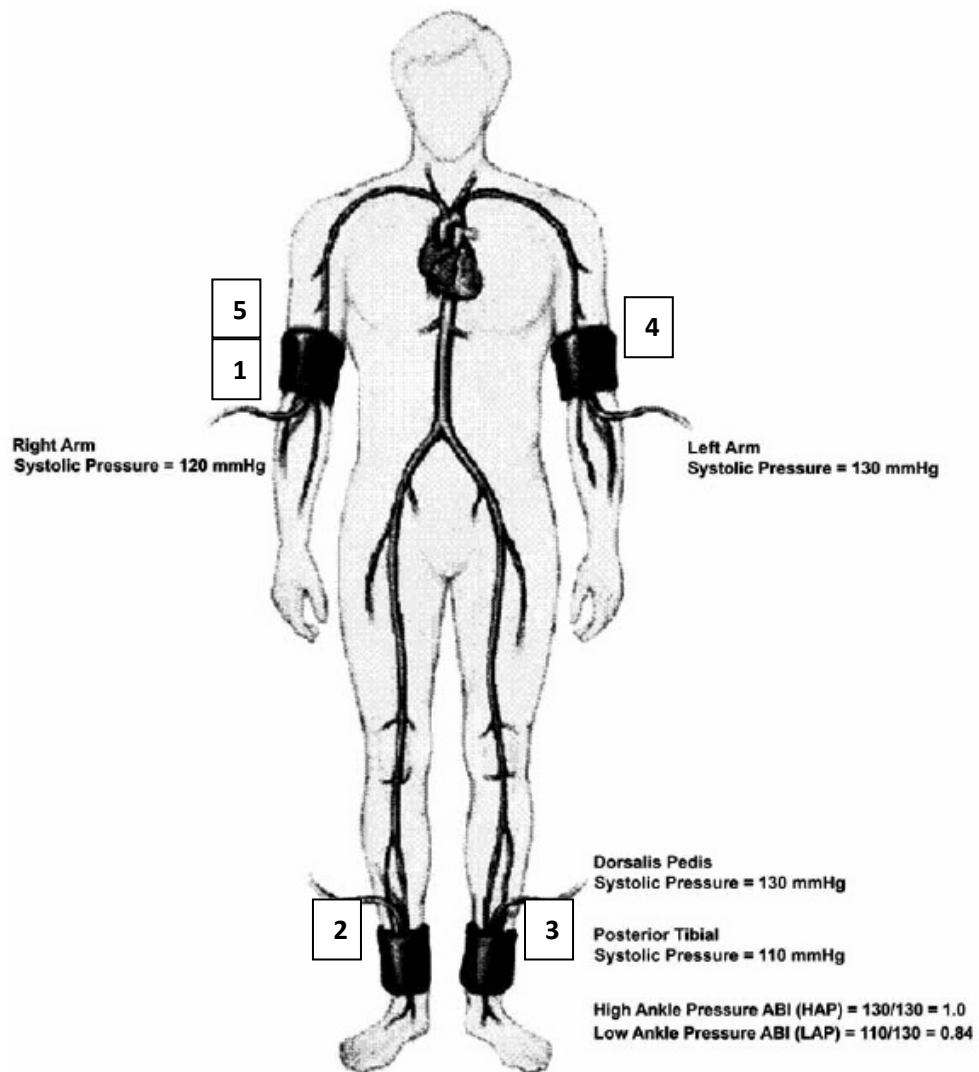
Semua subjek penelitian menjalani pemeriksaan ABI sesuai rekomendasi AHA tahun 2012.¹² Tingkat ABI dibagi menjadi rendah ($\leq 0,90$), *borderline* (0,91-0,99), normal rendah (1,00-1,09), normal (1,10-1,39), dan tinggi ($\geq 1,40$).^{12 16} Kemudian dilakukan pengumpulan riwayat atau data faktor risiko vaskular, meliputi usia, jenis kelamin, hipertensi, dislipidemia, diabetes melitus (DM), dan merokok, melalui wawancara dan data rekam medik.

Pengukuran tekanan sistolik pada keempat anggota gerak, direkomendasikan dengan cara:¹²

1. Pasien diperiksa dalam posisi berbaring, setelah istirahat 5-10 menit dan tidak merokok minimal 2 jam sebelum pemeriksaan.
2. Berdasarkan urutan, yaitu mulai dari lengan pertama, arteri tibialis posterior pertama, arteri dorsalis pedis pertama, arteri tibialis posterior yang lain, arteri dorsalis pedis yang lain, kemudian lengan yang lain (*AHA recommendation Class I; Level of Evidence C*) (berlawanan arah jarum jam atau searah jarum jam) (nomor 1-4 pada Gambar 2).
3. Letakkan manset pada lokasi arteri brakhialis. Palpasi denyut arteri lalu tambahkan gel pada lokasi tersebut. Letakkan *probe* doppler vaskular dengan membentuk sudut 60 derajat terhadap permukaan kulit dan mengarah ke arah kepala pasien. Pompa manset secara cepat sampai tekanan 20-30 mmHg di atas hilangnya bunyi denyut arteri brakhialis, kemudian turunkan tekanan secara perlahan sampai terdengar bunyi Korotkoff pertama yang menandakan tekanan sistolik. Cara yang sama dilakukan pada daerah pergelangan kaki dan pastikan letak *probe* di posisi yang benar untuk

mendapatkan bunyi denyut vaskular yang terbaik.¹⁷ Pada pergelangan kaki, manset ditempatkan di atas malleoli (*AHA recommendation Class I; Level of Evidence B*).¹²

4. Setelah pengukuran lengan yang lain, maka dilakukan pengulangan pengukuran lengan yang pertama (nomor 5 gambar 2), dengan tujuan:
 - a. Menghindari *white coat effect* atau efek jas putih. Nilai tekanan sistolik pada lengan pertama yang diambil adalah tekanan rata-ratanya, kecuali apabila perbedaan tekanan keduanya >10 mmHg, maka tekanan sistolik yang diambil adalah tekanan yang terakhir (*AHA recommendation Class I; Level of Evidence C*).
 - b. Apabila tekanan pada lengan yang pertama ≥ 10 mmHg daripada tekanan sistolik lengan yang lainnya dan tekanan sistolik yang diambil adalah tekanan yang terakhir (*AHA recommendation Class I; Level of Evidence C*).
5. Untuk meningkatkan ketepatan pengukuran dalam penelitian atau laporan ilmiah, maka dilakukan pengukuran sebanyak dua kali untuk masing-masing ekstremitas dan membuat rata-rata hasil pengukuran tiap arteri.



Gambar 2. Pengukuran dan Penghitungan ABI¹⁸

Analisis data dimulai dengan analisis univariat yang bertujuan menggambarkan karakteristik subjek penelitian dalam bentuk persentase. Analisis bivariat untuk mengetahui hubungan antara ABI dan faktor risiko vaskular lain (hipertensi, DM, dislipidemia, merokok, usia, dan jenis kelamin) dengan kejadian stroke iskemik. Analisis dilakukan dengan menggunakan *Chi square*, sedangkan untuk menghitung besarnya risiko digunakan perhitungan rasio Odds (RO). Untuk menganalisis secara simultan dari berbagai faktor risiko kejadian stroke digunakan analisis regresi logistik ganda (*multiple logistic regression*) dengan RO *adjusted*. Variabel yang masuk ke dalam hitungan multivariat adalah variabel yang secara analisis bivariat memiliki nilai $p < 0,25$. Semua data penelitian dianalisis secara statistik menggunakan program *SPSS for windows* versi 15.0.

HASIL PENELITIAN

Selama penelitian didapatkan 97 subjek untuk masing-masing kelompok kasus dan kontrol (Tabel 1). Kelompok usia antara 45-64 tahun dan perempuan didapatkan lebih banyak pada kedua kelompok. Diabetes mellitus, ABI rendah, *borderline*, normal rendah, dan tinggi terdapat lebih banyak pada kelompok kasus dibandingkan kontrol, sedangkan ABI normal lebih sedikit pada kelompok kasus dibandingkan kontrol (8,2% vs 24,7%). Sebagai tambahan, semua subjek penelitian tidak memiliki gejala dan tanda PAPO. ABI rendah didapatkan pada 30 subjek, ABI *borderline* 39 subjek, ABI normal rendah 88 subjek dan ABI tinggi hanya 5 subjek.

Tabel 1. Karakteristik Dasar Subjek Penelitian

Variabel	Kasus (n=97)		Kontrol (n=97)	
	n	%	n	%
Usia				
• 45-64	68	70,1	70	72,2
• > 65	29	29,9	27	27,8
Jenis kelamin				
• Perempuan	51	52,6	55	56,7
• Laki-laki	46	47,4	42	43,3
Diabetes Mellitus				
• Ya	21	21,6	11	11,3
• Tidak	76	78,4	86	88,7
Hipertensi				
• Ya	88	90,7	84	86,6
• Tidak	9	9,3	13	13,4
Merokok				
• Ya	37	38,1	36	37,1
• Tidak	60	61,9	61	62,9
Dislipidemia				
• Ya	78	80,4	73	75,3
• Tidak	19	19,6	24	24,7
ABI				
• Rendah	19	19,6	11	11,3
• <i>Borderline</i>	22	22,7	17	17,5
• Normal Rendah	45	46,4	43	44,3
• Normal	8	8,2	24	24,7
• Tinggi	3	3,1	2	2,1

Tabel 2. Hubungan antara ABI dan Faktor Risiko Konvensional dengan Kejadian Stroke Iskemik

Variabel	RO	IK 95 %	p*
Usia	0,90	0,49-1,68	0,751
Jenis Kelamin	0,85	0,48-1,49	0,564
Diabetes Melitus	2,16	0,98-4,77	0,051**
Hipertensi	1,51	0,62-3,73	0,365
Merokok	1,05	0,58-1,87	0,882
Dislipidemia	1,35	0,68-2,67	0,387
ABI			
• Rendah	5,18	1,54-18,11	0,003**
• <i>Borderline</i>	3,88	1,26-12,32	0,009**
• Normal Rendah	3,14	1,18-8,58	0,013**
• Tinggi	4,5	0,48-49,03	0,133

*p<0,05; **Bermakna; RO: Rasio odds; IK: Interval kepercayaan

Hasil analisis bivariat menggunakan *chi square* dengan rasio odds (RO) untuk mengetahui hubungan antara tingkat ABI dan faktor risiko vaskular lain dengan kejadian stroke iskemik (Tabel 2), menunjukkan hubungan yang bermakna antara ABI rendah (RO 5,18; IK95% 1,54-18,11; p=0,003;), ABI *borderline* (RO 3,88; IK95% 1,26-12,32; p=0,009), ABI normal rendah (RO 3,14; IK95%1,18-8,58; p=0,013), dan diabetes melitus (RO 2,16; IK95% 0,98-4,77; p=0,051) dengan kejadian stroke iskemik. Namun tidak didapatkan hubungan antara ABI tinggi dengan stroke iskemik (p=0,133)

Tabel 3. Hubungan antara Tingkat ABI dan Diabetes Melitus dengan Kejadian Stroke Iskemik

Variabel	RO [#]	IK 95 %	p*
Diabetes Mellitus	1,86	0,78-4,48	0,163
ABI			
• Rendah	4,63	1,53-13,98	0,007**
• <i>Borderline</i>	3,62	1,29-10,12	0,014**
• Normal Rendah	2,93	1,18-7,28	0,020**

*p<0,05; **Bermakna; [#]Adjusted RO: Rasio odds; IK: Interval kepercayaan

Analisis multivariat dengan analisis regresi logistik ganda dilakukan untuk variabel yang berhubungan dengan stroke, diambil bila pada analisis bivariat memiliki nilai p <0,25; yaitu ABI rendah (p=0,003), *borderline* (p=0,009), dan normal rendah (p=0,013), serta DM (p=0,051). Hasil analisis multivariat (Tabel 3) menunjukkan hasil ABI rendah berhubungan secara bermakna dengan kejadian stroke iskemik (RO 4,63; IK95% 1,53–13,98; p=0,007). Demikian pula dengan ABI *borderline* (RO 3,62; IK95% 1,29–10,12; p=0,014) dan ABI normal rendah (RO 2,93; IK95% 1,18-7,28; p=0,02). Walaupun diabetes melitus memiliki pengaruh terhadap kejadian stroke iskemik, tetapi berdasarkan analisis multivariat ini tidak berhubungan secara bermakna (p=0,163). ABI rendah memiliki hubungan terkuat dengan kejadian stroke iskemik dan risiko terbesar, kemudian diikuti oleh ABI *borderline* dan ABI normal rendah.

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini, didapatkan hubungan antara nilai ABI rendah, ABI *borderline*, dan ABI normal rendah dengan kejadian stroke iskemik. Hubungan ini tidak dipengaruhi faktor risiko vaskular konvensional seperti diabetes mellitus, hipertensi, dislipidemia, merokok, usia, dan jenis kelamin.

Hasil ini sesuai dengan penelitian-penelitian sebelumnya. Dalam beberapa penelitian kohort berbasis populasi, didapatkan hasil hubungan yang kuat dan konsisten antara nilai ABI yang rendah dengan penyakit serebrovaskular (rasio odds 1,3 sampai 4,2).¹² Pada penelitian Ovbiagele tahun 2009 melalui survey terhadap 6382 orang dewasa, didapatkan hasil ABI <0,9 berhubungan secara signifikan dengan stroke (RO 1,9; 95% IK=1,2–3,1).¹⁶ Penelitian Ovbiagele pada tahun 2009 inipun menunjukkan adanya hubungan antara ABI *borderline* dengan stroke (RO 2,3, IK 95% 1,4–3,6) namun tidak demikian halnya dengan ABI normal rendah.¹⁶ ABI normal rendah yang berhubungan dengan kejadian stroke iskemik pada penelitian ini mendukung penelitian McDermott dkk, yang menemukan bahwa individu dengan ABI normal rendah memiliki prevalensi yang tinggi untuk adanya aterosklerosis subklinis pada arteri koroner dan sistem serebrovaskular (aterosklerosis arteri karotis) dibandingkan dengan individu yang memiliki ABI normal.¹⁹

Pada penelitian ini, ABI tinggi tidak berhubungan dengan kejadian stroke iskemik. Berbeda dengan hasil penelitian Allison dkk dan MESA *study*, yang menunjukkan adanya hubungan yang bermakna antara ABI tinggi dengan stroke.^{20, 21}

Tidak bermaknanya hubungan ini disebabkan oleh individu dengan ABI tinggi jumlahnya sedikit (n=5) sehingga saat diolah secara statistik hasilnya tidak bermakna. Sedikitnya jumlah individu dengan ABI tinggi ini disebabkan oleh adanya beberapa mekanisme yang menyebabkan ABI tinggi, bukan semata-mata karena proses aterosklerosis. Nilai ABI tinggi bukan hanya disebabkan oleh proses aterosklerosis seperti halnya yang terjadi pada nilai ABI rendah atau PAPO. Patofisiologi terjadinya nilai ABI tinggi atau ABI di atas nilai normal berhubungan dengan rigiditas mekanik akibat penurunan *compliance* arterial dan kalsifikasi dinding arteri. Hal ini dapat terjadi pada pasien diabetes mellitus dan *end-stage renal disease* (ESRD). Kalsifikasi pembuluh darah tidak menyiratkan adanya lesi oklusif seperti yang terjadi pada PAPO, walaupun kedua keadaan ini bisa terjadi bersamaan.^{12, 22}

Terdapat 30 subjek yang memiliki PAPO asimtomatik. PAPO asimtomatik ini dapat terdiagnosis pada saat sebelum kejadian stroke infark dengan pemeriksaan ABI dan sebenarnya dapat dilakukan pencegahan primer terhadap kejadian vaskular lain.

Pada populasi umum, faktor risiko konvensional seperti usia, jenis kelamin, hipertensi, merokok, dislipidemia, dan diabetes mellitus, digunakan untuk menentukan skoring memprediksi kejadian vaskular di masa yang akan datang (*Framingham Point Score*). Namun skor ini memiliki keterbatasan akurasi, sehingga menuntun untuk dilakukan pengukuran penanda tambahan lain seperti *C reactive protein* (CRP) dan penanda aterosklerosis subklinis seperti kalsium arteri koroner (*coronary artery calsium*).¹²

Pada *the INTERSTROKE study*, menunjukkan adanya 10 faktor risiko yang merupakan 90 % faktor risiko stroke.²³ Sepuluh faktor risiko ini adalah hipertensi, kadar lipid, inaktivitas fisik, merokok, diet, rasio pinggang-pinggul yang tinggi, riwayat diabetes, konsumsi alkohol, stress psikososial dan atau depresi, serta kelainan jantung.²⁴ Dari 10 faktor risiko ini, diperlukan satu parameter yang mewakili faktor-faktor risiko tersebut, bisa menjadi prediktor, memiliki arti klinis yang besar, dan mudah untuk dilakukan.

ABI rendah merupakan metode yang valid untuk menentukan risiko kejadian vaskular pada berbagai kelompok etnik, independen dari faktor risiko konvensional, faktor risiko baru, dan penanda aterosklerosis lainnya seperti *coronary artery calsium*.²⁵

KESIMPULAN

Tingkat ABI baik rendah, *borderline* maupun normal rendah berhubungan bermakna dengan kejadian stroke iskemik.

SARAN

Adanya hubungan antara ABI *borderline* dan ABI normal rendah dengan kejadian stroke iskemik ini, maka deteksi dini untuk mengidentifikasi individu risiko tinggi mengalami kejadian vaskular dapat dilakukan. Walaupun penatalaksanaan spesifik untuk tingkat ABI ini belum ada di dalam *guideline* PAPO maupun stroke iskemik. Namun upaya konseling, informasi, dan edukasi tentang kepatuhan terapi terhadap pasien dengan risiko tinggi ini sudah dapat dilakukan.

Kelemahan penelitian ini adalah walaupun hubungan antara ABI rendah, ABI *borderline*, dan ABI normal rendah dengan kejadian stroke iskemik bermakna, namun rentang interval kepercayaannya sangat besar, hal ini dihubungkan dengan jumlah sampel yang masih sedikit. Selain itu, faktor risiko vaskular lain selain faktor risiko konvensional sebagai faktor perancu, belum dapat disingkirkan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Lahoz C, Mostaza JM. Atherosclerosis As a Systemic Disease. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60(2):184-95.
2. Gonzalez JFV, Fuster V, Badimon JJ. Atherothrombosis: A widespread disease with unpredictable and life-threatening consequences. *European Heart J*. 2004;25:1197-207.
3. Faxon DP, Creager MA, Jr SCS, Pasternak RC, Olin JW, Bettmann MA, et al. Atherosclerotic vascular disease conference: executive summary: atherosclerotic vascular disease conference proceeding for healthcare professionals from a special writing group of the american heart association. *Circulation*. 2004;109:2595-604.
4. Hadi AR Hadi CSC, Jassim Al Suwaidi. Endothelial dysfunction: cardiovascular risk factors, therapy, and outcome. *Vascular Health and Risk Management*. 2005;3:183-98.
5. Chhabra N. Endothelial dysfunction—A predictor of atherosclerosis. *Internet J Medical Update*. 2009;4:33-41.
6. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J the American College of Cardiology*. 1999;34:631-8.
7. Hiatt WR, Goldstone J, Smith SC. atherosclerotic peripheral vascular disease symposium ii : nomenclature for vascular disease. *Circulation*. 2008;118:2826-9.
8. Banerjee A, Fowkes FG, Rothwell PM. Associations between peripheral artery disease and ischemic stroke: implications for primary and secondary prevention. *Stroke*. 2010;41:2102-7.
9. Heald CL, Fowkes FGR, Murray GD, Price JF. Risk of mortality and cardiovascular disease associated with the ankle-brachial index: systematic review. *Atherosclerosis*. 2006;189(1):61-9.
10. Sen S, Jr DRL, Kaltsas E. Association of asymptomatic peripheral arterial disease with vascular events in patients with stroke or transient ischemic attack. *Stroke*. 2009;40:3472-7.
11. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP. Prevention conference V, Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden: writing group III. *Circulation*. 2000;101:e16-e22.
12. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, et al. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the american heart association. *Circulation*. 2012;126:2890-909.
13. Ankle Brachial Index Collaboration. Ankle brachial index combined with Framingham risk score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300:197-208.
14. Doobay AV, Anand SS. Sensitivity and Specificity of the ankle-brachial index to predict future cardiovascular outcomes: a systematic review. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:1463-9.
15. Diehm C, Kareem S, Diehm N, Jansen T, Lawall H. Does calculation of ankle brachial pressure index need revision? *VASA*. 2005;34 123-6.
16. Ovbiagele B. Association of ankle-brachial index level with stroke. *Journal of the Neurological Sciences*. 2009;276:14-7.

17. Grenon SM, Gagnon J, Hsiang Y. Ankle-brachial index for assessment of peripheral arterial disease. *N Engl J Med.* 2009;361:e40.
18. Khan TH, Farooqui FA, Niazi K. Critical review of the ankle brachial index. *Current Cardiology Reviews.* 2008; 4:101-6.
19. McDermott MM, Liu K, Criqui MH, Ruth K, Goff D, Saad MF, et al. Ankle-brachial index and subclinical cardiac and carotid disease the multi-ethnic study of atherosclerosis. *American J Epidemiology.* 2005;162:33-41.
20. Allison MA, Hiatt WR, Hirsch AT, Coll JR, Criqui MH. A high ankle-brachial index is associated with increased cardiovascular disease morbidity and lower quality of life. *J American College of Cardiology.* 2008;15:1292-8.
21. Criqui MH, McClelland RL, McDermott MM, Allison MA, Blumenthal RS, Aboyans V, et al. The ankle-brachial index and incident cardiovascular events in the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(18):1506-12.
22. Allison MA, Cushman M, Solomon C, Aboyans V, McDermott, C D, et al. Ethnicity and risk factors for change in the ankle-brachial index: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Vasc Surg.* 2009;50(5):1049-56.
23. Odonnell M, Xavier D, al LLe. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet.* 2010; 376:112-23.
24. O'Riordan M. Interstroke: global study finds 10 risk factors explain almost 90% of stroke risk. *Medscape Medical News from the world Congress of Cardiology (WCC) Scientific Session 2014; 2014 [cited 2014 July 12].*
25. Tendera M, Aboyans V, Bartelink M-L, Baumgartner I, Cle'ment D, Collet J-P, et al. The task force on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases of the european society of cardiology (ESC). *ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases. European Heart J* 2011;32: 2851-906.