

## HUBUNGAN FAKTOR RISIKO DAN KEPATUHAN TERHADAP TERAPI DENGAN KEJADIAN STROKE ISKEMIK ULANG

### THE RELATIONSHIP BETWEEN RISK FACTORS AND COMPLIANCE TO TREATMENT AND INCIDENCE OF RECURRENT ISCHEMIC STROKE

Bambang Bhayu Herlambang, \* Ahmad Rizal Ganiem, \* Aih Cahyani\*

#### ABSTRACT

**Introduction:** History of previous stroke is one of the prominent of many recurrent stroke risk factors. The incidence of recurrent stroke is 20-30% of all stroke population, while the recurrent ischemic stroke in 5 years may reach up to 40%. Recurrent stroke is associated with longer duration of hospitalization, increased neurologic disability, and death.

**Aims:** To describe the characteristics of recurrent ischemic stroke event and their relationship with preexisting risk factors, and to explore the relationship between compliance to treatment and incidence of recurrent ischemic stroke.

**Methods:** This was a cross sectional analytic descriptive study of recurrent ischemic stroke patients who were admitted in Neurology Ward Dr. Hasan Sadikin General Hospital, Bandung from September to November 2016. Subjects were divided into 2 groups, i.e. with and without history of stroke.

**Result:** The risk factors that associated with the incidence of recurrent ischemic stroke in this study were hypertension, diabetes mellitus (DM) coincided with hypertension, and DM with relative risks 2.47, 2.12, and 1.51, respectively. Non-compliance to treatment was associated with 2.5 times greater risk for earlier ( $\leq 12$  months) incidence of recurrent ischemic stroke.

**Discussion:** Hypertension and DM, either stand alone or in combination were the major risk factors for incidence of recurrent ischemic stroke. There was relationship between non-compliance to treatment with earlier incidence of recurrent ischemic stroke.

**Keywords:** Compliance to treatment, recurrent ischemic stroke, risk factors

#### ABSTRAK

**Pendahuluan:** Kejadian stroke berulang memiliki banyak faktor risiko, terutama kejadian stroke sebelumnya. Insidens stroke berulang adalah 20-30% dari keseluruhan populasi stroke, sementara kejadian stroke iskemik berulang dalam 5 tahun dapat mencapai 40%. Kejadian stroke berulang ini berhubungan dengan durasi perawatan RS yang lebih lama, peningkatan kecacatan, dan kematian.

**Tujuan:** Untuk mengetahui karakteristik kejadian stroke iskemik berulang serta hubungan faktor risiko dan kepatuhan terhadap terapi dengan kejadian stroke iskemik berulang.

**Metode:** Penelitian ini merupakan studi deskriptif analitik dengan metode potong lintang terhadap pasien stroke iskemik ulang yang dirawat di bangsal Neurologi RSUP Dr. Hasan Sadikin, Bandung pada bulan September hingga November 2016. Subjek penelitian dibagi menjadi dua kelompok, yaitu dengan dan tanpa riwayat stroke iskemik sebelumnya.

**Hasil:** Faktor risiko yang berhubungan dengan kejadian stroke iskemik ulang pada penelitian ini adalah hipertensi, diabetes melitus (DM) yang bersamaan dengan hipertensi, dan DM yang berdiri sendiri, dengan risiko relatif berturut-turut 2,47; 2,12; dan 1,51. Ketidakepatuhan terhadap terapi berhubungan dengan risiko 2,5 kali lebih besar untuk mengalami stroke iskemik ulang dalam waktu yang lebih cepat ( $\leq 12$  bulan).

**Diskusi:** Hipertensi dan DM, baik berdiri sendiri atau bersamaan merupakan faktor risiko yang paling berperan dalam kejadian stroke iskemik ulang. Terdapat hubungan antara ketidakepatuhan terhadap terapi dengan kejadian stroke iskemik ulang yang lebih cepat.

**Kata kunci:** Faktor risiko, kepatuhan terhadap terapi, stroke iskemik ulang

\*Departemen Neurologi FK Universitas Padjadjaran/RSUP Dr. Hasan Sadikin, Bandung. **Korespondensi:** sambang32@gmail.com.

#### PENDAHULUAN

Stroke merupakan penyebab kematian terbesar kedua di dunia setelah penyakit jantung iskemik dan merupakan penyebab utama kecacatan di seluruh dunia.<sup>1-2</sup> Kejadian stroke juga akan menambah beban ekonomi, serta menimbulkan masalah psikososial, seperti ketergantungan, ansietas, dan depresi.<sup>3</sup>

Kejadian stroke merupakan faktor risiko yang signifikan untuk kejadian stroke berikutnya.<sup>1,4</sup> Sebanyak 20-30% dari populasi stroke secara umum adalah stroke berulang, bahkan kejadian kumulatif stroke iskemik ulang dalam 5 tahun mencapai 40%.<sup>4</sup> Risiko kejadian ini bervariasi, tergantung pada mekanisme saat kejadian stroke pertama kali, faktor

risiko yang ada, dan terapi yang diberikan.<sup>5-6</sup> Stroke ulangan ini paling sering terjadi pada 90 hari pertama onset yang berhubungan dengan durasi perawatan yang lebih lama, peningkatan kecacatan, dan kematian.<sup>7-8</sup>

Dengan lebih seringnya penggunaan MRI kepala, kejadian *silent stroke* (*silent cerebral infarction/SCI*) yang terdeteksi semakin meningkat, yang sebagian besar kasus merupakan sub tipe infark lakunar.<sup>9</sup> Prevalensi kejadian SCI mencapai 10-40% dari populasi stroke. SCI terjadi tanpa manifestasi klinis yang jelas, baik karena pasien dan keluarga tidak menyadari gejala minor, atau stroke tersebut terjadi pada *silent area*. Lesi ini sering ditemukan di substansia alba subkortikal atau ganglia basal pada pasien hipertensi dan usia lanjut.<sup>10</sup>

Meskipun sudah ada beberapa studi yang telah mencoba mengidentifikasi karakteristik faktor risiko spesifik, fitur etiologi, dan prognostik untuk kejadian stroke berulang, namun hasil yang didapatkan masih bervariasi.<sup>8</sup> Oleh karena itu perlu dinilai hubungan karakteristik faktor risiko dan kepatuhan terhadap terapi dengan kejadian stroke iskemik berulang.

## TUJUAN

Untuk mengetahui gambaran karakteristik kejadian stroke iskemik ulang serta mengetahui hubungan faktor risiko dan kepatuhan terhadap terapi dengan kejadian stroke iskemik ulang.

## METODE

Penelitian ini bersifat deskriptif analitik dengan rancangan potong lintang terhadap pasien stroke iskemik berulang yang dirawat di bangsal Neurologi RSUP Dr. Hasan Sadikin, Bandung. Subjek adalah pasien berusia >14 tahun dengan diagnosis klinis stroke iskemik berulang yang terbukti pada CT *scan* kepala. Subjek dieksklusi jika: (1) diagnosis stroke iskemik ulang pada anatomi atau teritori pembuluh darah yang sama dengan onset <21 hari dari onset stroke sebelumnya; atau (2) diagnosis stroke iskemik ulang; diagnosis stroke iskemik masih meragukan, misalnya bersamaan dengan kelainan metabolik berat, seperti gagal ginjal kronis dengan penurunan kesadaran.

Pada penelitian ini, subjek penelitian dibagi menjadi 2 kelompok yaitu kelompok pasien stroke iskemik berulang dengan riwayat stroke sebelumnya dan kelompok stroke iskemik ulang pada SCI. Pada kelompok kedua, secara anamnesis pasien/keluarga mengatakan bahwa kejadian stroke saat ini merupakan kejadian stroke pertama kali, namun pada pencitraan terlihat lesi iskemik ulang. Besar sampel ditentukan untuk uji hipotesis perbedaan antar kelompok dan uji korelasi, dan didapatkan besar sampel minimal untuk kedua uji tersebut adalah sebesar 33 sampel untuk masing-masing kelompok.

Stroke iskemik ulang didefinisikan sebagai kejadian iskemik baru yang dibuktikan dengan pemeriksaan CT atau MRI kepala dan memenuhi salah satu dari kriteria sebagai berikut: (1) terdapat defisit neurologis baru yang jelas, (2) melibatkan lokasi anatomi atau teritori pembuluh darah yang berbeda, (3) mempunyai sub tipe stroke iskemik yang berbeda dari kejadian stroke awal, dan (4) terdapat perburukan dari defisit neurologis sebelumnya yang berlangsung >28 hari.<sup>4,11</sup> SCI ditegakkan jika terdapat bukti adanya infark pada sistem saraf pusat tanpa adanya riwayat anamnesis disfungsi neurologis akut yang disebabkan oleh lesi tersebut.<sup>12</sup> Pada penelitian ini, diagnosis stroke iskemik berulang pada kelompok pasien SCI didapatkan dari hasil pemeriksaan fisik (antara lain adanya *pseudobulbar palsy* berupa gejala menangis atau tertawa yang tidak sesuai dengan konteks sosial, gangguan berbicara (*disartria*), mengunyah dan menelan, dan/atau munculnya refleks primitif), dimana gejala-gejala diatas tidak dikeluhkan oleh pasien sebelumnya, dan/atau adanya lesi iskemik ulang pada pemeriksaan CT *scan* kepala non-kontras.

Faktor risiko didefinisikan sebagai faktor yang terdapat pada seseorang yang meningkatkan kemungkinan untuk perkembangan kejadian stroke iskemik berulang. Adapun kepatuhan terhadap terapi merupakan kepatuhan melanjutkan pengobatan sesuai dengan dosis dan jangka waktu yang telah ditentukan.<sup>13-14</sup> Pada penelitian ini pasien ditetapkan mempunyai kepatuhan terhadap terapi yang baik apabila pasien minum obat antiplatelet dan/atau antikoagulan secara rutin >75% tiap bulannya

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian (n=68)

Karakteristik	Dengan riwayat stroke (n=33)	Dengan SCI (n=35)	P
<b>Demografi</b>			
<b>Jenis kelamin</b>			0,470
• Pria	18 (54,5)	16 (45,7)	
• Wanita	15 (45,5)	19 (54,3)	
<b>Usia</b>			0,787
• ≤44 tahun	3 (9,1)	3 (8,6)	
• 45-54 tahun	7 (21,2)	4 (11,4)	
• 55-64 tahun	9 (27,3)	18 (51,4)	
• 65-74 tahun	11 (33,3)	8 (22,9)	
• ≥75 tahun	3 (9,1)	2 (5,7)	
<b>IMT</b>			0,650
• <18,5	1 (3,1)	1 (2,9)	
• 18,5-24,9	22 (66,7)	27 (77,1)	
• ≥25	10 (30,3)	7 (20)	
<b>Keluhan utama</b>			0,147
• Lemah anggota gerak dan wajah sisi	19 (57,5)	27 (77,1)	
• Afasia	6 (18,2)	2 (5,7)	
• Penurunan kesadaran	5 (15,1)	3 (8,5)	
• Bicara rero	2 (6,1)	1 (2,9)	
• Pusing berputar	1 (3,1)	1 (2,9)	
• Gangguan sensoris sisi anggota gerak	0	1 (2,9)	
<b>Diagnosis stroke iskemik ulang</b>			
<b>Subtipe</b>			0,627
• <i>Large artery atherosclerosis</i>		14 (42,4)	18 (51,4)
• <i>Cardioembolism</i>		13 (39,4)	10 (28,6)
• <i>Small artery occlusion</i>		6 (18,2)	7 (20)
<b>Teritori vaskular dibandingkan stroke sebelumnya</b>			0,523
• Beda sisi	23 (69,6)	24 (68,6)	
• Sama sisi	2 (6,1)	3 (8,6)	
• Beda sistem	7 (21,2)	8 (22,8)	
• Sama sistem	1 (3,1)	0	
<b>Faktor risiko</b>			
• Usia ≥65 tahun	14 (42,4)	10 (28,6)	0,236
• Hipertensi	32 (96,9)	35 (100)	0,303
• Diabetes mellitus	9 (27,3)	3 (8,6)	0,045
• Penyakit jantung	13 (39,4)	11 (31,4)	0,351
• Dislipidemia	19 (57,6)	19 (54,3)	0,786
• Hiperurisemia	17 (51,5)	17 (48,6)	0,810
• Merokok	12 (36,4)	16 (45,7)	0,437

Semua data disajikan dalam bentuk n (%) dan 1 orang subjek dapat memiliki >1 faktor risiko; IMT=indeks massa tubuh.

berdasarkan anamnesis.

Analisis statistik dilakukan dengan program *stat-soft* versi 8 meliputi statistik deskriptif dan tabel frekuensi untuk variabel kategorik/nominal, uji Mann-Whitney untuk hipotesis perbedaan antar kelompok, serta uji Spearman untuk analisis korelasi antara faktor risiko dan kepatuhan minum obat antiplatelet dan/atau antikoagulan dengan kejadian stroke iskemik ulang, dan penghitungan risiko relatif.

**HASIL**

Didapatkan 68 pasien stroke iskemik ulang yang terdiri dari 33 subjek dengan riwayat stroke sebelumnya (48,5%) dan 35 subjek stroke dengan SCI sebelumnya (51,5%). Distribusi jenis kelamin dari keseluruhan pasien adalah 1:1, dengan median usia pada kelompok pasien dengan riwayat stroke dan SCI sebelumnya berturut-turut 62, dan 60 tahun. Tidak terdapat perbedaan statistik yang signifikan pada kedua kelompok dalam hal indeks massa tubuh (IMT), keluhan utama, subtipe stroke iskemik, teritori vaskular, dan faktor risiko (Tabel 1).

Uji Mann-Whitney dan Spearman mendapatkan hanya faktor risiko DM yang berhubungan dengan kejadian stroke iskemik ulang dengan nilai  $p < 0,05$  dan koefisien korelasi 0,245. Besarnya risiko DM dalam kejadian stroke iskemik ulang adalah 1,51 (Tabel 2).

**Tabel 2. Risiko Relatif Faktor Risiko DM dengan Kejadian Stroke Iskemik Ulang**

Faktor risiko	Dengan riwayat stroke	Dengan SCI	RR
DM			1,51
Ya	9	3	
Tidak	24	32	

DM= diabetes melitus; RR= risiko relatif.

Pada subjek non-kardioemboli (n=45; 20 dari kelompok dengan riwayat stroke sebelumnya dan 25 dari kelompok tanpa riwayat stroke sebelumnya) dilakukan uji *Chi-square* untuk membandingkan kejadian stroke berulang pada kelompok yang hanya mempunyai faktor risiko mayor (hipertensi dan DM) dengan kelompok yang juga mempunyai faktor risiko lain. Subjek yang memiliki faktor risiko hipertensi dan DM yang bersamaan dengan hipertensi mempunyai risiko yang lebih besar untuk kejadian stroke iskemik ulang dibandingkan dengan subjek

yang juga mempunyai faktor risiko lain dengan nilai risiko relatif berturut-turut 2,47 dan 2,12 (Tabel 3).

**Tabel 3. Perbandingan Faktor Risiko Mayor (Hipertensi dan DM) dan Faktor Risiko Lain terhadap Kejadian Stroke Iskemik Ulang\*\***

Faktor risiko	Dengan riwayat stroke	Dengan SCI	RR
	(n=20)	(n=25)	
DM	0	0	1
DM+faktor risiko lain	0	0	
Hipertensi	3	0	2,47
Hipertensi+faktor risiko lain	17	25	
Hipertensi+DM	6	1	2,12
Hipertensi+faktor risiko lain	17	25	
Hipertensi+DM	6	1	1
Hipertensi+DM+faktor risiko lain	6	1	

DM=diabetes melitus; RR=risiko relatif; \*\*Subjek dengan kardioemboli (n=23) dikeluarkan dari analisis.

Uji Mann-Whitney dan Spearman menunjukkan bahwa kepatuhan minum obat antiplatelet dan/atau antikoagulan berhubungan dengan kejadian stroke iskemik ulang yang lebih lama (Tabel 4); dan subjek yang tidak rutin minum antiplatelet dan/atau antikoagulan mempunyai risiko 2,5 kali lebih besar untuk mengalami kejadian stroke iskemik ulang dalam waktu yang lebih cepat ( $\leq 12$  bulan) dibandingkan dengan kelompok pasien yang rutin minum antiplatelet dan/atau antikoagulan (Tabel 5). Pada tabel 4 dan 5 tidak menyertakan subjek kelompok SCI, karena pada kelompok ini sebagian besar pasien tidak minum antiplatelet dan/atau antikoagulan untuk pencegahan kejadian stroke iskemik ulang (bila ada yang minum antiplatelet dan/atau koagulan tidak ditujukan untuk pencegahan stroke, dikarenakan tidak pernah mengetahui/menyadari pernah mengalami kejadian SCI).

**PEMBAHASAN**

Penelitian ini telah melalui uji kelayakan etik dan mendapatkan persetujuan dari komisi etik RSUP Dr. Hasan Sadikin, Bandung.

Pada penelitian ini persentase pasien stroke iskemik ulang dengan SCI adalah sebesar 51,5%.

**Tabel 4. Hubungan Kepatuhan Minum Obat Antiplatelet dan/atau Antikoagulan dengan Kejadian Stroke Iskemik Ulang**

Karakteristik	Uji Mann-Whitney				Uji Spearman		
	Patuh minum obat		Tidak patuh minum obat		p	r	p
	n (%)	Rerata (bulan)	n (%)	Rerata (bulan)			
Kejadian stroke iskemik ulang	5 (15,2)	117	28 (84,8)	24,53	0,011	0,45	0,008

r=koefisien korelasi

**Tabel 5. Hubungan Kepatuhan Minum Obat Antiplatelet dan/atau Antikoagulan dengan Kejadian Stroke Berulang**

Karakteristik	Interval stroke berulang ≤12 bulan	Interval stroke berulang >12 bulan	RR
Tidak patuh minum obat antiplatelet dan/atau antikoagulan	14	14	2,5
Patuh minum obat antiplatelet dan/atau antikoagulan	1	4	

RR=risiko relatif

Sedangkan Fanning dkk, mendapatkan prevalensi SCI pada pasien yang melakukan pemeriksaan kesehatan rutin mencapai 62%.<sup>15</sup> Hal ini mungkin disebabkan subjek penelitian ini adalah pasien yang telah mempunyai gejala stroke dan dirawat di Rumah Sakit, sedangkan penelitian Fanning dkk melibatkan pasien yang melakukan kontrol kesehatan rutin.

Etiologi stroke berulang adalah multifaktorial dan berhubungan dengan jumlah faktor risiko yang lebih banyak.<sup>1-2,4</sup> Faktor risiko yang pernah dilaporkan sebagai prediktor kejadian stroke iskemik ulang adalah usia lanjut, kejadian stroke iskemik atau *Transient Ischaemic Attack* (TIA) sebelumnya, hipertensi, diabetes mellitus (DM), penyakit jantung (atrial fibrilasi, penyakit jantung koroner, penyakit katup jantung, dan penyakit jantung kongestif), hiperlipidemia, hiperurisemia, dan merokok.<sup>6,8,16-18</sup> Pada penelitian ini faktor risiko yang paling sering ditemukan adalah hipertensi (98,5%), diikuti dislipidemia (55,9%), hiperurisemia (50%), merokok (41,2%), penyakit jantung (35,3%), usia ≥65 tahun (35,3%), dan DM (17,6%).

Dari semua data karakteristik stroke iskemik ulang yang dianalisis dengan uji Mann-Whitney dan Spearman, hanya faktor risiko DM yang secara statistik berhubungan dengan kejadian stroke iskemik ulang ( $p < 0,05$ ) dengan risiko relatif sebesar 1,51. Pada pasien non-kardioemboli ( $n=45$ ) perbandingan

faktor risiko mayor (hipertensi dan DM) dengan faktor risiko lain menunjukkan bahwa faktor risiko hipertensi dan DM yang bersamaan dengan hipertensi dan DM yang berhubungan dengan kejadian stroke iskemik ulang dengan risiko relatif berturut-turut 2,47 dan 2,12. Sehingga dapat disimpulkan faktor risiko yang berhubungan dengan kejadian stroke iskemik ulang pada penelitian ini adalah hipertensi dan DM, baik berdiri sendiri maupun secara bersamaan. Hipertensi dan DM berhubungan dengan kejadian stroke iskemik ulang melalui proses aterosklerosis. Penelitian oleh Modrego dkk. di Spanyol mendapatkan bahwa usia, hipertensi, DM, dan penyakit kardiovaskular merupakan prediktor yang signifikan untuk kejadian stroke berulang pada populasi penelitian tersebut (425 pasien stroke episode pertama kali).<sup>16</sup>

Pada penelitian ini, subjek yang rutin minum obat antiplatelet dan/atau antikoagulan mengalami kejadian stroke berulang dalam jangka waktu yang lebih lama, dan subjek yang tidak rutin minum antiplatelet dan/atau antikoagulan mempunyai risiko 2,5 kali lebih besar untuk mengalami kejadian stroke iskemik ulang dalam waktu yang lebih cepat (≤12 bulan). Hal ini menunjukkan pentingnya pemberian dan kepatuhan terhadap terapi antiplatelet dan/atau antikoagulan dalam upaya pencegahan kejadian stroke iskemik ulang.



Keterbatasan penelitian ini adalah terdapatnya data penelitian yang didapatkan lewat proses anamnesis tentang kejadian yang sudah berlangsung lama sehingga memungkinkan terdapatnya *recall bias*, beberapa data penelitian tidak dapat langsung ditanyakan ke pasien karena kondisi tertentu, seperti pasien stroke iskemik ulang dengan afasia atau penurunan kesadaran, dan tidak semua data CT *scan* dianalisis oleh spesialis Radiologi. Selain itu penelitian ini tidak menilai kepatuhan terhadap terapi faktor risiko yang terdapat pada pasien.

### KESIMPULAN

Hipertensi dan DM baik berdiri sendiri maupun secara bersamaan merupakan faktor risiko yang paling signifikan berhubungan dengan kejadian stroke iskemik ulang pada penelitian ini. Sedangkan ketidakpatuhan terhadap terapi berhubungan dengan risiko kejadian stroke iskemik ulang dalam waktu yang lebih cepat.

Perlu dilakukan penelitian dengan jumlah subjek yang lebih besar dan mempunyai data mengenai perawatan stroke sebelumnya untuk mendapatkan hubungan yang lebih akurat antara subtipe stroke, faktor risiko, aspek non-medis, dan karakteristik stroke iskemik ulang lainnya.

### DAFTAR PUSTAKA

- Silverman IE, Rymer MM, Caplan RC, Gary RS, Spiegel GR. Ischemic stroke: an atlas of investigation and treatment. UK: Atlas Medical Publishing Ltd; 2009. h. 1-4, 108-9.
- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, dkk. Heart disease and stroke statistics 2015 update: a report from the American Heart Association. *J Circ AHA*. 2015;131:180-90.
- Bender MD, Milewska M, Golabek A, Zalewska AD, Staniszewska A. The impact of ischemic cerebral stroke on the quality of life of patients based on clinical, social, and psychoemotional factors. *J Stroke and Cerebrovasc Dis*. 2017;26(1):101-7.
- Alberts MJ, Amarenco P, Bejot Y, Boehlen F, Bogousslavsky J, Bonita R, dkk. Stroke recurrence and prognosis after stroke: handbook of clinical neurology. USA; Saunders Elsevier; 2008. h. 375, 407-17.
- Kocaman G, Dururen H, Kocer A, Asil T. Recurrent ischemic stroke characteristics and assessment of sufficiency of secondary stroke prevention. *J Arch Neuropsych*. 2015;52(2):139-44.
- Nacu A, Naess H, Andreassen UW. Recurrent ischemic stroke is associated with the burden of risk factors. *J Acta Neurol Scand*. 2015;10:1111-6.
- Ay H, Gungor L, Arsava EM, Rosand J, Vangel M, Benner T, dkk. A score to predict early risk of recurrence after ischemic stroke. *J Neurology*. 2010;74(2):128-35.
- Yalcin E, Yalcin M, Celik Y, Galip. Risk factors for recurrent ischemic stroke in Turkey. *J Med of Trakya Univ*. 2008;25(2):117-23.
- Bo Norrving. Evolving concept of small vessel disease through advanced brain imaging. *J of Stroke*. 2015;17(2):94-100.
- Shimmery EK, Amien SH, Al-Tawil NG. Prevalence of silent stroke in Kurdistan, Iraq. *J Neurosciences*. 2010;15(3):167-71.
- Zhang C, Zhao X, Wang C, Liu L, Ding Y, Akbary F, dkk. Prediction factors of recurrent ischemic events in one year after minor stroke. *J Pone*. 2016;10(3):1371-82.
- Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Culebras A, George MG, dkk. An updated definition of stroke for the 21st century. *J Stroke AHA*. 2013;44(7):2064-89.
- Silva DA, Venketasubramanian N, Roxas AA, Kee LP, Lampl Y. Stroke basics in understanding stroke. Singapore: Moleac; 2014. h. 6-12.
- Gerogianni S, Babatsikou F, Gerogianni G, Grapsa E, Vasilopoulos G, dkk. Conceptual analysis of patient compliance in treatment. *Health Science Journal*. 2014;8(4):423-31.
- Fanning JP, Wong AA, Fraser JF. The epidemiology of silent brain infarction: a systematic review of population-based cohorts. *J British Med*. 2014;12(1):119.
- Camara AG, Arce JF, Vivas PF, Guzman JD, Pozo SVF, Cuadrado AR, dkk. Recurrence after a first-ever ischemic stroke development of a clinical prediction rule. *J Research in Neurology*. 2013;10:5171-82.
- Fu GR, Yuan WQ, Liang du W, Yang ZH, Zeng HG, Huang YM, dkk. Risk factors associated with recurrent strokes in young and elderly patients: a hospital-based study. *J International of Gerontology*. 2015;9(2):63-6.
- Moghaddam AH, Iranmanesh F, Shafa MA, Moghaddam RH, Eslami H. Serum uric acid as an independent predictor of recurrence in ischemic stroke patients. *J International Clinical Neurosc*. 2015;2(3):101-4.