

## Cardiovascular and Neurological Complications Associated with Atrial Fibrillation

Raymond Pranata<sup>1</sup>, Hadrian Deka<sup>2</sup>, Bambang Budi Siswanto<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Medicine, Pelita Harapan University, Tangerang

<sup>2</sup>Faculty of Medicine, Gadjah Mada University, Yogyakarta

<sup>3</sup>Department of Cardiology and Vascular Medicine, Faculty of Medicine, University of Indonesia—National Cardiovascular Centre Harapan Kita, Jakarta.

Atrial fibrillation (FA) is the most common type of sustained-arrhythmia and one of the leading causes of mortality and morbidity globally, with estimated five million incidents. FA was associated with increased all-cause mortality (RR 1.46), cardiovascular mortality (RR 2.03), major cardiovascular events (RR 1.96), stroke (RR 2.42), ischemic stroke (RR 2.33), dementia (HR 1.42) and cognitive decline, ischemic heart disease (RR 1.61), sudden cardiac death (RR 1.88), heart failure (RR 4.99), chronic kidney disease (RR 1.64), and peripheral artery disease (RR 1.31). Overall, all-cause and cardiovascular mortality increased. Cognitive decline and dementia are also a concern since they impair function and quality of life. Overall, FA has bidirectional association with other cardiovascular diseases hence it acts as a marker for them. Therefore, prevention and control of risk factors are of utmost importance.

(J Kardiol Indones. 2016;37:164-72)

**Keywords:** atrial fibrillation, risk, cardiovascular, neurology

# Komplikasi Kardiovaskular dan Neurologis yang Berhubungan dengan Fibrilasi Atrium

Raymond Pranata<sup>1</sup>, Hadrian Deka<sup>2</sup>, Bambang Budi Siswanto<sup>3</sup>

Fibrilasi Atrium (FA) adalah jenis *sustained-arrhythmia* yang paling sering terjadi dan merupakan salah satu penyebab mortalitas dan morbiditas di dunia, dengan estimasi sebesar lima juta insiden. FA dihubungkan dengan meningkatnya risiko mortalitas *all-cause* (RR 1,46), mortalitas kardiovaskular (RR 2,03), *major cardiovascular events* (RR 1,96), stroke (RR 2,42), stroke iskemik (RR 2,33), demensia (HR 1,42) dan penurunan fungsi kognitif, penyakit jantung iskemik (RR 1,61), kematian jantung mendadak (RR 1,88), gagal jantung (RR 4,99), penyakit ginjal kronis (RR 1,64), dan penyakit arteri perifer (RR 1,31). Secara keseluruhan mortalitas kardiovaskular maupun *all-cause* pada pasien FA juga meningkat. Penurunan fungsi kognitif dan demensia juga merupakan masalah besar karena menurunkan fungsi dan kualitas hidup. Secara keseluruhan FA juga menjadi suatu penanda dari penyakit kardiovaskular lainnya, karena kita dapat melihat banyaknya hubungan bidireksional yang terjadi. Oleh karena itu, pencegahan dan pengendalian faktor risiko tersebut sangatlah penting.

(J Kardiol Indones. 2016;37:164-72)

**Kata kunci:** fibrilasi atrium, risiko, kardiovaskular, neurologi

## Pendahuluan

**F**ibrilasi Atrium (FA) adalah jenis *sustained-arrhythmia* yang paling sering terjadi dan merupakan salah satu penyebab mortalitas dan morbiditas di dunia. Perkiraan insidennya diperkirakan mencapai lima juta insiden.<sup>1,2</sup>

Prevalensi FA terus meningkat dan mengkhawa-

tirkan karena FA dihubungkan dengan meningkatnya risiko *all-cause mortality* dan stroke (risiko stroke lima kali lipat dan lebih berat) serta menurunkan kualitas hidup pasien.<sup>3,4,5</sup> Pencegahan stroke sudah mendapat perhatian yang sangat besar pada pedoman FA.<sup>6,7</sup> Baru-baru ini FA dihubungkan dengan meningkatnya risiko non-stroke seperti gagal jantung, penyakit jantung iskemik, gagal ginjal, demensia dan lain-lain.<sup>3,8-14</sup> Artikel ini akan membahas risiko yang meningkat pada FA dan besarnya masalah tersebut.

### Alamat Korespondensi

dr. Hadrian Deka. Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta. E-mail: [hadrian.deka@gmail.com](mailto:hadrian.deka@gmail.com)

## Fibrilasi Atrium

### Definisi

Fibrilasi atrium merupakan takiaritmia supraventrikel dengan karakteristik aktivasi atrium tidak terkoordinasi sehingga menyebabkan gangguan fungsi mekanik atrium. Pada elektrokardiogram, gelombang P normal digantikan dengan gelombang osilasi/fibrilasi yang memiliki waktu, amplitudo, dan frekuensi berbeda-beda.<sup>15</sup>

### Epidemiologi

Fibrilasi atrium merupakan aritmia yang paling sering ditemui dalam praktik sehari-hari. Prevalensi FA mencapai 1-2% dan akan terus meningkat dalam 50 tahun mendatang.<sup>16</sup>

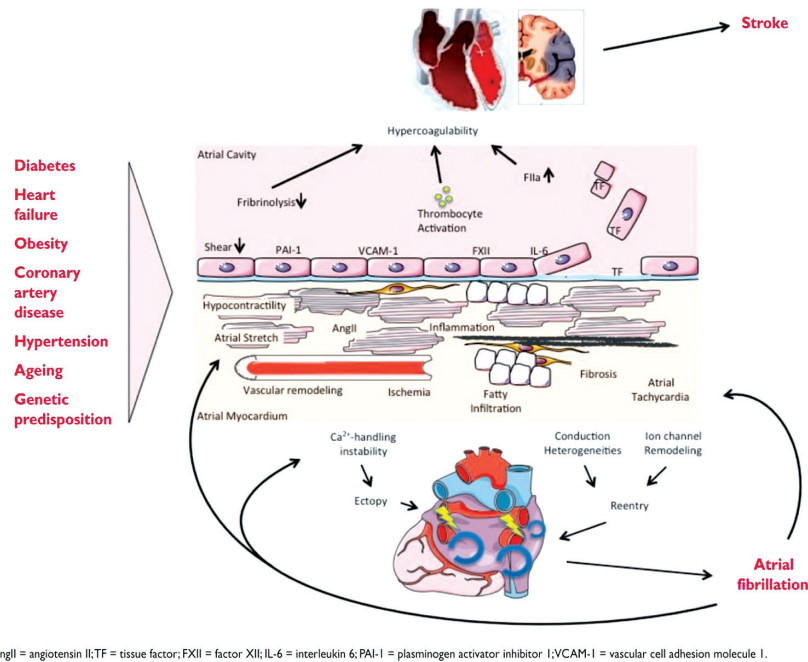
Gagal jantung dan stroke merupakan komplikasi FA paling sering terjadi yang dapat mengakibatkan disabilitas berat dan menetap.<sup>17</sup>

### Etiologi

Fibrilasi atrium sangat terkait dengan faktor-faktor risiko berikut: stres hemodinamik, iskemia atrial, peradangan, penyebab pernapasan non-kardiovaskuler, alkohol dan penggunaan narkoba, gangguan endokrin, gangguan neurologis, faktor genetik, dan usia lanjut.<sup>18</sup>

Fibrilasi atrium terjadi karena meningkatnya kecepatan dan tidak terorganisasinya sinyal-sinyal listrik di atrium sehingga menyebabkan kontraksi sangat cepat dan tidak teratur (fibrilasi). Sebagai akibatnya, darah terkumpul di atrium dan tidak benar-benar dipompa ke ventrikel. Hal ini ditandai dengan *heart rate* yang sangat cepat sehingga gelombang P di dalam EKG tidak dapat dilihat.<sup>19</sup>

Mekanisme yang menyebabkan fibrilasi atrium dan patofisiologi tromboembolisme dapat dilihat pada **Gambar 1**.



**Gambar 1.** Mekanisme yang menyebabkan fibrilasi atrium dan patofisiologi thromboembolism.

Diambil dari 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation.

## Patofisiologi

Fibrilasi atrium terjadi melalui dua mekanisme, yaitu peningkatan otomatisitas atrium dan fenomena reentri. Atrium memiliki impuls dengan frekuensi lebih tinggi (lebih cepat) sehingga menyebabkan peningkatan frekuensi kontraksi. Pada jangka panjang, hal ini menimbulkan perubahan yang disebut remodeling pada atrium. Perubahan tersebut antara lain adalah timbulnya bercak-bercak fibrosis, peningkatan kolagen abnormal, perubahan kanal ion, perubahan pola depolarisasi dan penggunaan energi, serta timbulnya apoptosis. Perubahan tersebut menimbulkan pembesaran dinding dan perubahan irama atrium persisten.<sup>15</sup>

## Jenis

Secara klinis FA dapat dibedakan menjadi lima jenis menurut waktu presentasi dan durasinya, yaitu:

1. Fibrilasi atrium yang pertama kali terdiagnosis. Jenis ini berlaku untuk pasien yang pertama kali datang dengan manifestasi klinis FA tanpa memandang durasi atau berat ringannya gejala yang muncul.
2. Fibrilasi atrium paroksismal, yaitu FA yang mengalami terminasi spontan dalam 48 jam namun dapat berlanjut hingga tujuh hari.
3. Fibrilasi atrium persisten, yaitu FA dengan episode menetap hingga lebih dari tujuh hari atau FA yang memerlukan kardioversi dengan obat atau listrik.
4. Fibrilasi atrium persisten lama (*long standing persistent*), yaitu FA yang bertahan hingga  $\geq 1$

tahun, dan strategi kendali irama masih akan diterapkan.

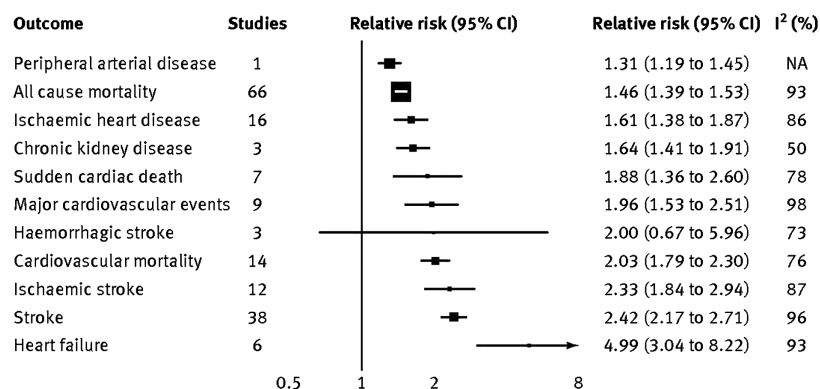
5. Fibrilasi atrium permanen, yaitu FA yang ditetapkan sebagai permanen oleh dokter (dan pasien) sehingga strategi kendali irama sudah tidak digunakan lagi.<sup>15</sup>

## Pemeriksaan penunjang

Temuan EKG biasanya dapat mengonfirmasi diagnosis FA dan biasanya mencakup laju ventrikel yang bersifat ireguler dan tidak terdapat gelombang P yang jelas, digantikan oleh gelombang P ireguler dan acak, diikuti oleh kompleks QRS ireguler.<sup>20</sup> Pemeriksaan lainnya yang dibutuhkan adalah pemeriksaan radiografi thoraks untuk mengidentifikasi penyebab penyakit paru yang mungkin menyertainya, pemeriksaan darah rutin untuk melihat kondisi komorbid seperti anemia atau infeksi, pemeriksaan profil metabolik lengkap untuk mengidentifikasi kelainan elektrolit yang dapat menyebabkan atau memperberat fibrilasi atrium dan juga untuk menilai fungsi hati dan ginjal serta kadar gula darah, serta pemeriksaan ekokardiografi untuk menilai ukuran dan bentuk dari jantung, ukuran dan tekanan bilik, struktur dan fungsi katup, serta apakah terdapat efusi pericardium, abnormalitas gerak dinding serta fungsi sistolik dan diastolik.<sup>15</sup>

## Risiko dan komplikasi pada fibrilasi atrium

Risiko dan komplikasi pada fibrilasi atrium dapat dilihat pada Gambar 2 dan secara mendetail dijelaskan sebagai berikut:



**Gambar 2.** Risiko dan komplikasi pada fibrilasi atrium.

Diambil dari *Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis*.

**All-cause mortality**

All-cause mortality adalah semua kematian yang terjadi dalam suatu populasi, terlepas dari penyebabnya. Hal ini diukur dalam uji klinis dan digunakan sebagai indikator keamanan atau bahaya dari intervensi.<sup>35</sup>

Pada sebuah studi meta-analisis ditemukan bahwa relative risk (RR) pada follow-up (median 3,1 tahun) adalah 1,46 (95% IK 1,39–1,53). Dengan angka peningkatan risiko absolut 3,8 kejadian/1000 partisipan/tahun. Tren mortalitas pada pasien dewasa dengan riwayat penyakit jantung iskemik dan stroke adalah sama.<sup>8</sup>

**Mortalitas kardiovaskular dan major adverse cardiovascular events**

Mortalitas kardiovaskular pada pasien didefinisikan sebagai kematian karena iskemia dan infark miokard, gagal jantung, serangan jantung yang tidak diketahui penyebabnya, atau kejadian serebrovaskular.<sup>35</sup> Pada sebuah studi meta-analisis ditemukan peningkatan risiko mortalitas kardiovaskular sebesar RR 2,03 (95% IK 1,79–2,30) dengan angka peningkatan risiko absolut 2,6 kejadian/1000 partisipan/tahun pada median follow-up 4,9 tahun. Terdapat pula peningkatan major cardiovascular events sebanyak 96% (RR 1,96; IK 1,53–2,51). RR dari mortalitas kardiovaskular menurun seiring dengan bertambahnya usia.<sup>8</sup>

**Stroke**

Stroke adalah kematian mendadak sel-sel otak karena kekurangan oksigen, yang disebabkan oleh

penyumbatan aliran darah atau pecahnya arteri ke otak.<sup>36</sup> Pada sebuah studi meta-analisis ditemukan RR 2,42 (95% IK 2,17–2,71) di median follow-up 4,2 tahun pada pada pasien FA untuk mengalami stroke dengan angka peningkatan risiko absolut 3,6 kejadian/1000 partisipan/tahun dan stroke iskemik secara spesifik dari beberapa studi adalah 2,33 (95% IK 1,84–2,94) dengan peningkatan risiko absolut 2,9 kejadian/1000 partisipan/tahun.<sup>8</sup>

Hubungan konsisten ditemukan pada semua karakteristik demografis dan karakteristik klinis. Perubahan fungsional dan struktural pada miokardium atria dan stasis darah terutama pada left atrial appendage menghasilkan lingkungan protrombotik. Episode singkat FA menyebabkan kerusakan miokardium atria dan ekspresi dari faktor protrombotik pada permukaan endotel atrium serta aktivasi platelet dan sel radang dan berkontribusi pada keadaan protrombotik secara umum. Aktivasi sistem koagulasi pada atrium dan secara sistemik menjelaskan mengapa episode singkat FA memiliki risiko stroke jangka panjang.<sup>7</sup>

Skor CHA2DS2-VASc dan risiko stroke dapat dilihat pada Tabel 1.

**Penurunan fungsi kognitif dan demensia**

Penurunan fungsi kognitif dan demensia adalah penurunan nyata dan terukur dalam kemampuan kognitif yang merupakan kemampuan memori dan berpikir.<sup>21</sup> Pada follow-up dengan median lima tahun ditemukan bahwa FA dihubungkan dengan peningkatan risiko penurunan fungsi kognitif sebanyak 13%, dengan penurunan fungsi kognitif

**Tabel 1.** Skor CHA2DS2-VASc dan risiko stroke. CHF: congestive heart failure, TIA: transient ischemic attack; LEVF: left ventricular ejection fraction. Diambil dari Ischemic Stroke Risk in Patients with Atrial Fibrillation and CHA2DS2-VASc Score.<sup>34</sup>

Risiko CHA2DS2-VASc	Skor	Skor CHA2DS2-VASc	Kejadian Stroke yang telah disesuaikan (%/tahun)
		0	0
CHF atau LVEF<40%	1	1	1,3
Hipertensi	1	2	2,2
Usia>75 tahun	2	2	3,2
Diabetes	1	4	4
Strok/TIA/Tromboembolisme	2	5	6,7
Penyakit Vaskular	1	6	9,8
Usia 65–74	1	7	9,6
Wanita	1	8	6,7
		9	15,2

didefinisikan sebagai penurunan tiga poin atau lebih pada pemeriksaan *mini-mental state examination*.<sup>21</sup> Suatu studi meta-analisis juga menunjukkan angka kejadian demensia pada FA HR 1,42 (95% IK 1,17–1,72).<sup>33</sup> Mekanisme FA dan penurunan fungsi kognitif serta demensia masih kurang jelas.

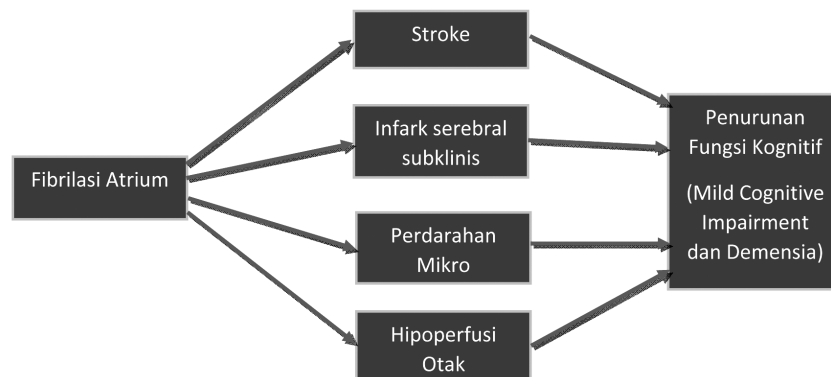
Fibrilasi atrium meningkatkan risiko stroke sehingga menyebabkan penurunan fungsi kognitif, namun hal ini tidak dapat menjelaskan secara keseluruhan. Mekanisme lainnya yang dihubungkan adalah infark serebral subklinis, perdarahan mikro karena antikoagulan, dan hipoperfusi otak. Pada studi yang melibatkan partisipan bebas stroke, FA dihubungkan dengan menurunnya fungsi eksekutif dan kelancaran verbal. Hubungan ini hanya terdapat pada pasien dengan infark kortikal subklinis sehingga menjelaskan kemungkinan keterlibatan vaskular dalam menjembatani FA dan penurunan fungsi kognitif.<sup>22</sup> Perdarahan mikro terjadi cukup sering dan dihubungkan dengan meningkatnya risiko perdarahan serebral, infark lakunar, dan perubahan degeneratif dari otak. Antikoagulan meningkatkan pembentukan dari perdarahan mikro atau memperburuk yang sudah terbentuk, risiko pun meningkat pada individu dengan variabilitas kontrol antikoagulan yang tinggi.<sup>14</sup> Sebuah studi mengemukakan bahwa pasien  $\geq 55$  tahun dengan FA memiliki prevalensi demensia dua kali lipat lebih banyak dibandingkan tanpa FA dan hubungan tersebut lebih kuat pada wanita dan usia  $< 65$  tahun.<sup>14</sup> Fibrilasi atrium dihubungkan dengan hipoperfusi otak dan mengubahnya menjadi irama sinus melalui kardioversi atau ablasi meningkatkan aliran darah otak.<sup>23</sup> Riwayat

stroke tidak cukup untuk menjelaskan hubungan tersebut sehingga mungkin sekali ada mekanisme lain yang terjadi. Selain itu ada sebuah studi yang juga menunjukkan tingginya prevalensi demensia Alzheimer maupun vaskular pada pasien dengan FA dibandingkan dengan non-FA secara independen dari perancu yang mungkin.<sup>14,24,25</sup> Skor CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc yang lebih tinggi dihubungkan dengan angka demensia lebih tinggi.<sup>14</sup> *Novel anticoagulant* dihubungkan dengan angka demensia yang lebih sedikit dibandingkan dengan pemakai warfarin.<sup>26</sup>

Mekanisme fibrilasi atrium terhadap penurunan fungsi kognitif dan demensia dapat dilihat pada **Gambar 3**.

### Penyakit jantung iskemik

Penyakit jantung iskemik atau disebut juga penyakit jantung koroner adalah penyempitan pembuluh darah arteri jantung (koroner) yang menyebabkan penurunan suplai oksigen ke sel jantung sehingga otot jantung menjadi rusak.<sup>37</sup> Pada sebuah studi meta-analisis ditemukan peningkatan risiko penyakit jantung iskemik RR 1,61 (95% IK 1,38–1,87) dengan angka peningkatan risiko absolut 1,4 kejadian/1000 partisipan/tahun pada median *follow-up* 4,1 tahun. Hubungan bidireksional antara FA dan infark miokardium dapat dijelaskan oleh faktor risiko yang serupa sehingga proses patofisiologi serupa menyebabkan kedua hal tersebut terjadi. Berarti individu yang berisiko dapat mengalami keduanya, tergantung kelainan mana yang pertama kali muncul.



**Gambar 3.** Mekanisme fibrilasi atrium, penurunan fungsi kognitif dan demensia.

Diambil dari *Atrial fibrillation, cognitive decline and dementia*.

Pada kondisi FA, terbentuklah suatu kondisi inflamatori dan protrombotik yang meningkatkan risiko infark miokardium. Peningkatan risiko protrombotik perifer disebabkan oleh beberapa mekanisme seperti aktivasi platelet sistemik, pembentukan trombin, dan disfungsi endotel. Tromboembolisme dapat menyebabkan infark miokard dan menjadi suatu penyebab meningkatnya risiko infark miokard pada FA, namun hal ini dianggap jarang terjadi. Respons ventrikel tidak terkontrol menyebabkan infark karena kebutuhan miokardium yang terlalu tinggi (infark miokard tipe 2).<sup>27</sup>

### Kematian jantung mendadak

Kematian jantung mendadak atau *sudden cardiac death* adalah terjadinya kehilangan fungsi jantung secara mendadak oleh berbagai kondisi jantung. Penyebab paling sering dari kejadian ini adalah serangan mendadak irama jantung yang abnormal, irama jantung yang cepat bisa berupa fibrilasi ventrikular atau takikardia, maupun irama jantung yang sangat pelan (bradikardia).<sup>37</sup>

Terdapat peningkatan kematian jantung mendadak sebanyak RR 1,88 (95% IK 1,36–2,60) dengan angka peningkatan risiko absolut sebesar 0,6 kejadian/1000 partisipan/tahun. Fibrilasi atrium dapat memfasilitasi induksi dari takiaritmia ventrikel, detak ventrikel yang sangat cepat pada saat takiaritmia atrium dapat mempersingkat masa refraktori ventrikel sehingga dapat mencetuskan takiaritmia ventrikel.<sup>28</sup>

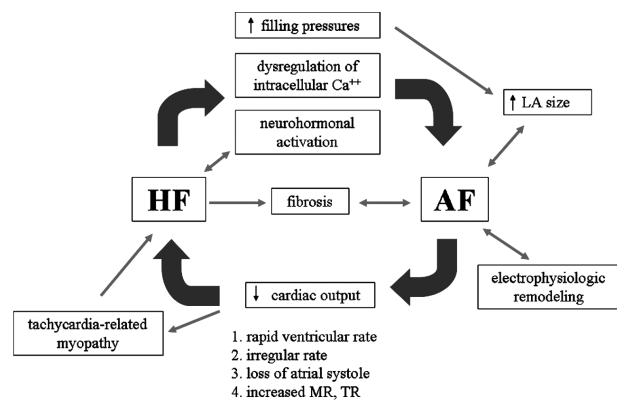
### Gagal jantung

Gagal jantung adalah keadaan ketika jantung tidak mampu memompa darah dalam jumlah yang cukup untuk memenuhi kebutuhan metabolis tubuh.<sup>37</sup>

Pada studi meta-analisis ditemukan RR 4,99 (95% IK 3,04–8,22) dengan median *follow-up* 5,4 tahun pada pasien FA untuk mengalami gagal jantung dengan angka peningkatan risiko absolut 11,1 kejadian/1000 partisipan/tahun. Hal ini didapatkan dari enam buah studi. Fibrilasi atrium meningkatkan detak jantung istirahat dan respons berlebih saat olahraga sehingga mengurangi *diastolic filling time* dan mengurangi curah jantung, diperberat oleh respons ventrikel ireguler, ketika pengisian pada siklus pendek tidak dikompensasi secara penuh oleh pengisian pada siklus yang lebih panjang. Hilangnya fungsi kontraktilitas atrium yang efektif juga memberi kontribusi, terutama kepada

pasien dengan disfungsi diastolik. Restorasi dari irama sinus memperbaiki curah jantung, kapasitas olahraga, dan konsumsi oksigen maksimal. Fibrilasi atrium merupakan penyebab tersering dari kardiomiopati *tachycardia-induced*. Takikardia persisten menyebabkan gagal jantung dan eliminasi dari aritmia tersebut menghilangkan manifestasi klinis dan hemodinamika yang berhubungan dengan sindrom tersebut. Mekanisme terlibat meliputi iskemi miokardium, deplesi energi miokardium, dan abnormalitas regulasi kalsium. Selain itu beberapa pengobatan FA juga memiliki efek inotropik negatif dan proaritmik.<sup>29</sup>

Mekanisme fibrilasi atrium dan gagal jantung dapat dilihat pada Gambar 4.



**Gambar 4.** Mekanisme Fibrilasi atrium dan gagal jantung  
Diambil dari *Atrial fibrillation and heart failure: treatment considerations for a dual epidemic*.

### Penyakit ginjal kronis

Penyakit ginjal kronis adalah kondisi saat fungsi ginjal menurun selama lebih dari tiga bulan berdasarkan struktur abnormal maupun fungsinya atau filtrasi glomerulus <60mL/min/1,73m<sup>2</sup> selama lebih dari tiga bulan.<sup>37</sup>

Pada sebuah studi meta-analisis didapatkan peningkatan risiko gagal ginjal kronis (GGK) RR 1,64 (95% IK 1,41–1,91) dengan angka peningkatan risiko absolut 6,6 kejadian/1000 partisipan/tahun pada median *follow-up* 5,9 tahun.<sup>8</sup> Fibrilasi atrium dihubungkan dengan GGK dan sebaliknya, hubungan kuat antara FA dan GGK dapat dijelaskan oleh beberapa faktor risiko serupa yang menyebabkan perubahan fibrotik pada jantung dan mencetuskan FA.<sup>30,31</sup> Fibrilasi atrium menyebabkan inflamasi sistemik dan dihubungkan dengan pemburukan GGK.

FA juga menyebabkan penurunan fungsi sistolik dan diastolik ventrikel kiri yang menyebabkan perubahan hemodinamik, kongesti vena, dan aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron.<sup>32</sup>

### Penyakit arteri perifer

Penyakit arteri perifer adalah keadaan ketika suplai darah kepada ekstremitas bawah atau atas menjadi terobstruksi.<sup>37</sup> Terdapat suatu studi yang menghubungkan FA dengan penyakit arteri perifer dengan RR 1,31 (95% IK 1,19 –1,45).<sup>8</sup>

### Kesimpulan

Fibrilasi atrium berhubungan dengan peningkatan risiko stroke. Meskipun demikian, dapat terlihat bahwa peningkatan risiko non-stroke juga cukup besar. Hal-hal tersebut sering kali dipandang sebelah mata dan tidak mendapatkan perhatian sebesar risiko stroke pada FA. Pada FA dapat terlihat bahwa risiko gagal jantung meningkat sebesar lima kali lipat, dan terdapat juga peningkatan risiko penyakit jantung iskemik, kematian jantung mendadak, gagal ginjal, dan penyakit arteri perifer sehingga meningkatkan mortalitas kardiovaskular. Secara keseluruhan, mortalitas kardiovaskular maupun *all-cause* pada pasien FA juga meningkat. Penurunan fungsi kognitif dan demensia juga merupakan masalah besar karena menurunkan fungsi dan kualitas hidup. FA juga menjadi suatu penanda dari penyakit kardiovaskular lainnya karena banyaknya hubungan bidireksional yang terjadi. Oleh karena itulah prevensi dan pengendalian faktor risiko tersebut menjadi sangat penting.

### Daftar Singkatan

EKG: elektrokardiografi  
FA: fibrilasi atrium  
GGK: gagal ginjal kronis  
HR: *hazard ratio*  
RR: risiko relatif

### Daftar Pustaka

1. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease

- 2010 Study. *Circulation*. 2014;129:837-47.
2. Wyndham CR. Atrial fibrillation: the most common arrhythmia. *Tex Heart Inst J*. 2000; 8:257-267.
3. Conen D, Chae CU, Glynn RJ, et al. Risk of death and cardiovascular events in initially healthy women with new-onset atrial fibrillation. *JAMA*. 2011;305:2080-7.
4. Rasekh A. Anticoagulants and atrial fibrillation. *Tex Heart Inst J*. 2005;32(2):218-219.
5. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med*. 2006;119:448.e1-19.
6. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014;130:2071-104.
7. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al on behalf of Authors/Task Force Members. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace* 2016. pii:euw 295.
8. Oduyayo A, Wong CX, Hsiao AJ, et al. Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;354:i4482.
9. Soliman EZ, Lopez F, O'Neal WT, et al. Atrial fibrillation and risk of ST-segment-elevation versus non-ST-segment-elevation myocardial infarction: The atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Circulation*. 2015;131:1843-50.
10. Soliman EZ, SFAford MM, Muntner P, et al. Atrial fibrillation and the risk of myocardial infarction. *JAMA Intern Med*. 2014;174:107-14.
11. O'Neal WT, Sangal K, Zhang Z-M, Soliman EZ. Atrial fibrillation and incident myocardial infarction in the elderly. *Clin Cardiol*. 2014;37:750-5.
12. Bansal N, Fan D, Hsu CY, et al. Incident atrial fibrillation and risk of end-stage renal disease in adults with chronic kidney disease. *Circulation*. 2013;127:569-74.
13. de Bruijn RFAG, Heeringa J, Wolters FJ, et al. Association between atrial fibrillation and dementia in the general population. *JAMA neurology*. 2015;72:1288-1294.
14. Alonso A, Arenas AP. Atrial fibrillation, cognitive decline and dementia. *Eur Cardiol*. 2016 Summer; 11(1):49-53.
15. Guitierrez C, Blanchard DG. Atrial fibrillation: Diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2011;83(1):61-68.
16. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: National implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 2001;285:2370-5.

17. Yuniadi Y, Tondas AE, Hanafy DA, et al. Pedoman tata laksana fibrilasi atrium. PERKI 2016.
18. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: Population-based estimates. *Am J Cardiol.* 1998 Oct 16; 82(8A):2N-9N.
19. Damayanti BP, Limantoro C. Hubungan antara hipertensi dan hipertrofi ventrikel kiri pada pasien lansia dengan atrial fibrilasi. Diss. Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, 2014.
20. Atrial fibrillation clinical presentation. 2013. Tersedia di <http://emedicine.medscape.com/article/151066-clinical>. Diakses pada 18 September 2016.
21. Marzona I, O'Donnell M, Teo K, et al. Increased risk of cognitive and functional decline in patients with atrial fibrillation: results of the ONTARGET and TRANSCEND studies. *CMAJ.* 2012;184:E329–E336.
22. Chen LY, Lopez FL, Gottesman RF, et al. Atrial fibrillation and cognitive decline—the role of subclinical cerebral infarcts: The atherosclerosis risk in communities study. *Stroke.* 2014;45:2568–2574.
23. Efimova I, Efimova N, Chernov V, et al. Ablation and pacing: improving brain perfusion and cognitive function in patients with atrial fibrillation and uncontrolled ventricular rates. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2012;35:320–326.
24. Di Nisio M, Prisciandaro M, Rutjes AWS, et al. Dementia in patients with atrial fibrillation and the value of the Hachinski ischemic score. *Geriatr Gerontol Int.* 2015;15:770–777.
25. Habeych ME, Castilla-Puentes R. Comorbid medical conditions in vascular dementia: A matched case-control study. *J Nerv Ment Dis.* 2015;203:604–608.
26. Jacobs V, May HT, Bair TL, et al. Long-term population-based cerebral ischemic event and cognitive outcomes of direct oral anticoagulants compared with warfarin among long-term anticoagulated patients for atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2016 May 5; doi: 10.1016/j.amjcard.2016.1004.1039.
27. Soliman EZ, SFAford MM, Muntner P, et al. Atrial fibrillation and the risk of myocardial infarction. *JAMA Intern Med.* 2014;174:107-14.
28. Chen LY, Sotoodehnia N, Bužková P, et al. Atrial fibrillation and the risk of sudden cardiac death: The atherosclerosis risk in communities study and cardiovascular health study. *JAMA Intern Med.* 2013;173:29-35.
29. Anter E, Jessup M, Callans DJ. Atrial fibrillation and heart failure: Treatment considerations for a dual epidemic. *Circulation.* 2009;119:2516–2525.
30. Watanabe H, Watanabe T, Sasaki S, et al. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: The Niigata preventive medicine study. *Am Heart J.* 2009;158(4):629–636.
31. Tsiachris D, Tsioufis C, Mazzone P, et al. Atrial fibrillation and chronic kidney disease in hypertension: A common and dangerous triad. *Curr Vasc Pharmacol.* 2015;13(1):111-20.
32. Bansal N, Fan D, Hsu CY, et al. Incident atrial fibrillation and risk of end-stage renal disease in adults with chronic kidney disease. *Circulation.* 2013;127(5):569-574.
33. Santangeli P, Di Biase L, Bai R, et al. Atrial fibrillation and the risk of incident dementia: A meta-analysis. *Heart Rhythm.* 2012;9:1761–1768.e1762.
34. Joundi RA, Cipriano LE, Sposato LA, Saposnik G. Stroke Outcomes Research Working Group (May 2016). “Ischemic stroke risk in patients with atrial fibrillation and CHA2DS2-VASc score of 1: Systematic review and meta-Analysis.”. *Stroke; a journal of cerebral circulation.* 2016;47(5):1364–7. doi: 10.1161/strokeaha.115.012609.PMID 27026630.
35. Carrero JJ, de Jager DJ, Verduijn M, et al. Cardiovascular and noncardiovascular mortality among men and women starting dialysis. *CJASN.* 2011;6(7):1722-1730.
36. “What is a stroke?” [www.nhlbi.nih.gov/](http://www.nhlbi.nih.gov/). March 26, 2014. Retrieved 26 February 2015.
37. Lilli LS. Pathophysiology of heart disease: A collaborative project of medical students and faculty. Baltimore: LWW;2011.