

### Risiko Stres terhadap Penyakit Jantung Koroner (Analisis Lanjut Studi Kohort Penyakit Tidak Menular): *Nested-case control*

Fatikhatul Mabruroh<sup>1\*</sup>, Syahrizal Syarif<sup>2</sup>

<sup>1,2</sup>Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Indonesia

<sup>1</sup>fatihmabrur@gmail.com, <sup>2</sup>rizalure@yahoo.com

#### ABSTRAK

Penyakit jantung koroner menjadi masalah kesehatan global baik pada negara maju ataupun berkembang. Stres sebagai salah satu faktor risiko penyakit jantung koroner masih kurang mendapatkan perhatian. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui hubungan stres terhadap penyakit jantung koroner di Kota Bogor tahun 2015. Desain studi yang digunakan dalam penelitian ini adalah *nested-case control* menggunakan data kohort yang dikumpulkan oleh Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Jumlah sampel yang diambil pada penelitian ini adalah 1.078 dengan perbandingan kelompok kasus dan kontrol 1:5. Jenis analisis yang digunakan adalah *conditional logistic regression analysis*. Hasil analisis menunjukkan risiko stres dan variabel lainnya, stres (OR *adjusted* 1,07 CI 95% 0,49 – 2,33), HDL (OR *adjusted* 0,8 CI 95% 0,55 – 1,17), usia (OR *adjusted* 1,77 CI 95% 1,07 – 2,92), LDL (OR *adjusted* 2,34 CI 95% 1,38 – 3,95), dan kolesterol total (OR *adjusted* 0,55 CI 95% 0,32 – 0,94) tidak berhubungan secara signifikan pada terjadinya penyakit jantung koroner. Diharapkan terdapat penelitian lainnya menggunakan alat ukur yang lebih spesifik agar dapat meminimalkan adanya misklarifikasi pada melihat asosiasi stres terhadap penyakit jantung koroner.

#### Kata Kunci

Epidemiologi, stres, penyakit jantung koroner, *nested-case control*.

#### ABSTRACT

Coronary heart disease (CHD) is a global health problem both in developed and developing countries. Stress as a risk factor for coronary heart disease is still not getting enough attention. The aims of the study was observed the relationship of stress to CHD in Bogor City, 2015. The study design in this study was *nested-case control* using cohort data collected by the Health Research and Development Agency. The number of samples taken in the study was 1078 with a comparison of case and control groups was 1: 5. The type of analysis used was *conditional logistic regression analysis*. The analysis showed stress risk and other variables, stress (*adjusted* OR 1.07 CI 95% 0.49 - 2.33), HDL (*adjusted* OR 0.8 CI 95% 0.55 - 1.17), age (*adjusted* OR 1.77 CI 95% 1.07 - 2, 92), LDL (*adjusted* OR 2.34 CI 95% 1.38 - 3.95), and total cholesterol (*adjusted* OR 0.55 CI 95% 0.32 - 0.94) were not significantly associated to coronary heart disease. It was recommended that there will be other studies using more specific measuring instruments in order to minimize any misclarification in seeing the association of stress on coronary heart disease.

#### Key Words

Epidemiology, Stress, Coronary heart disease, *nested-case control*.

**Received** :30 Juli 2020

**Revised** :31 Juli 2020

**Accepted** :1 Agustus 2020

**Correspondence\*** : Fatikhatul Mabruroh, Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia, Jl. Lingkar Kampus Raya Universitas Indonesia, Kota Depok, Jawa Barat, 16424, E-mail: fatihmabrur@gmail.com, Phone : +6285711090907

## PENDAHULUAN

Penyakit jantung koroner (PJK) saat ini menjadi masalah kesehatan bagi negara berkembang ataupun negara maju, menurunkan kualitas hidup masyarakat, serta menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang tinggi di masyarakat.<sup>1</sup> Terdapat 18.2 juta (6.7%) orang dewasa usia lebih dari 19 tahun memiliki riwayat PJK serta menyebabkan 365.914 kematian pada tahun 2017. *American Heart Association* (AHA) menambahkan, di USA terdapat 15.5 juta orang dengan usia  $\geq 20$  tahun menderita PJK.<sup>2</sup> Dalam beberapa periode, PJK lebih umum dikenal sebagai manifestasi dari penumpukan lemak yang menyebabkan plak pada dinding arteri dalam jangka waktu yang lama. Penumpukan tersebut dapat menutup secara parsial ataupun total aliran darah pada pembuluh jantung serta menyebabkan menurunnya elastisitas pembuluh darah.<sup>3</sup> Beberapa faktor risiko lainnya yang juga dikenal sebagai kontributor timbulnya PJK adalah hipertensi, hiperglikemi, merokok, dan obesitas.<sup>4,5</sup> Dengan diketahuinya faktor risiko tersebut diharapkan pengobatan farmakologis yang agresif dapat mengatasi patologi pada arteri koroner. Namun pada faktanya PJK masih menjadi penyebab morbiditas dan mortalitas secara global, serta dinegaraberkembang tren PJK cenderung mengalami peningkatan.<sup>1</sup>

Sejak pertengahan tahun 1990-an, PJK dikenal sebagai penyakit degeneratif.<sup>6,7,8</sup> Dimana usia merupakan faktor penting yang dipertimbangkan dalam memperkirakan risiko PJK. Hasil penelitian lain juga menemukan bahwa PJK berhubungan dengan adanya infeksi oleh beberapa organisme seperti *Chlamydia pneumoniae* dan *cytomegalovirus*, namun hal tersebut terjadi hanya pada kelompok yang memiliki gen tertentu.<sup>9</sup>

Dalam beberapa dekade ini, penelitian terkait faktor risiko PJK cenderung lebih terfokus pada aspek biologi dan gaya hidup. Padahal faktor psikologi, yaitu stres juga terbukti berperan penting dalam etiologi, perkembangan serta durasi munculnya PJK<sup>10</sup>. WHO sendiri telah mengklasifikasikan stres sebagai salah satu faktor risiko PJK yang dapat dimodifikasi (*modifiable risk factor*)<sup>11</sup>. Di Indonesia sendiri penelitian faktor risiko PJK telah banyak dilakukan, namun hanya sedikit yang ingin mengetahui hubungan stres dengan PJK. Dalam penelitian ini data yang digunakan adalah data kohort Penyakit Tidak Menular (PTM) yang dikumpulkan oleh Balitbangkes (Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan) sejak tahun 2015. Dengan memanfaatkan data kohort yang ada, diharapkan dapat memperhitungkan aspek temporal yang penting dalam timbulnya suatu *outcome*. Adapun dengan pertimbangan-pertimbangan tersebut, tujuan penelitian ini adalah mengetahui hubungan stres sebagai faktor risiko PJK sebagai analisis lanjutan data

kohort PTM di Kota Bogor.

## METODE

Desain studi yang digunakan adalah *nested-case control* dengan menggunakan data kohort PTM 2015 yang dikumpulkan oleh Balitbangkes dengan populasi penelitian adalah responden studi (1079 orang) di Kecamatan Bogor Tengah, Kota Bogor. Kriteria eksklusi pada penelitian ini yaitu terdapat jawaban tidak tahu pada riwayat keluarga penyakit jantung dan *missing data*. Setelah dilakukan *cleaning* data, tidak ditemukan adanya *missing data*.

Hasil perhitungan sampel minimal menggunakan rumus uji hipotesis *odds ratio*, kekuatan uji dan derajat kepercayaan 95%, didapatkan sampel minimal yang harus terpenuhi adalah 95 orang pada masing-masing kelompok. Namun dalam penelitian ini, rasio sampel yang diambil untuk kelompok kasus dan kontrol adalah 1:5 atau 162 orang pada kelompok kasus dan 916 orang pada kelompok kontrol. Instrumen penelitian yang digunakan adalah kuesioner terstruktur yang dimodifikasi dari instrumen STEPS dari WHO dimana pengumpulan data melalui 3 tahapan. Tahap 1 adalah wawancara faktor risiko, tahap 2 adalah pemeriksaan fisik dan tahap 3 pemeriksaan biokimia. Pemilihan kontrol ditentukan pada tahun yang sama dimana kasus tersebut teridentifikasi yaitu tahun 2015, menggunakan *frequency matching* berdasarkan jenis kelamin.

Variabel independen dan dependen dalam penelitian ini adalah stres dan PJK. Variabel kovariat yang diperhitungkan dalam penelitian ini antara lain, usia, jenis kelamin, *overweight* (berat badan lebih dan obesitas), diabetes melitus, kolesterol total, kadar *high density lipid* (HDL), kadar *low density lipid* (LDL), dan riwayat keluarga. Analisis yang digunakan antara lain analisis univariat, bivariat, dan multivariat. Jenis analisis multivariat yang digunakan adalah *non-conditional logistic regression test*. Penelitian ini telah lulus etik penelitian sebelum melanjutkan pada tahap pengumpulan dan analisis data. Etik tersebut dikeluarkan oleh Komisi Etik Riset Dan Pengabdian Kesehatan Masyarakat Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia dengan no. Ket-526/UN2.F10.D11/PPM.00.02/2020.

## HASIL

Berdasarkan analisis yang dilakukan, pada kelompok kasus diketahui lebih banyak yang tidak mengalami stres (95,1%), usia >44 tahun (80%), perempuan (78,4%), tidak memiliki riwayat keluarga (79%), kolesterol tinggi (61,7%), HDL (68,5%), LDL (63%), dan glukosa darah normal (53,9%). Sama halnya dengan kelompok kasus, pada kelompok kontrol juga

ditemukan bahwa lebih banyak yang tidak mengalami stres (95,1%), usia >44 tahun (80%), tidak memiliki riwayat keluarga PJK (82,5%), memiliki kolesterol total tidak normal (58,7%), HDL tidak normal (71,5%), LDL tidak normal (51,9%) dan glukosa darah normal (58,4%). Berdasarkan tabel 1 pula diketahui bahwa stres (OR 1,05 CI 95% 0,48 – 2,28), jenis kelamin (OR 1,77 CI 95% 1,08 – 2,90), riwayat keluarga (OR 1,25 CI 95% 0,82 – 1,90), kolesterol total (OR 1,13 CI 95% 0,80 – 1,59), HDL (OR 0,86 CI 95% 0,6 – 1,24), LDL (OR 1,57 CI 95% 1,11 – 2,22) dan glukosa darah (OR 1,24 CI 95% 0,88 – 1,73) tidak berhubungan secara signifikan dengan terjadinya PJK di Kota Bogor.

Melalui analisis multivariat dengan mempertimbangkan selisih OR ( $\Delta$ OR), tidak ada yang berperan menjadi *confounder* dalam melihat hubungan atau besar risiko stres dengan PJK. Namun secara substansial variabel-variabel kovariat tersebut dapat dipertimbangkan untuk dimasukkan dalam tahap analisis multivariat untuk mendapatkan OR *adjusted*. Pada tabel 2, dapat dilihat stres (OR *adjusted* 1,07 CI 95% 0,49 – 2,33) dan HDL (OR *adjusted* 0,8 CI 95% 0,55 – 1,17) tidak berhubungan secara signifikan dengan PJK. Usia (OR *adjusted* 1,77 CI 95% 1,07 – 2,92) dan LDL (OR *adjusted* 2,34 CI 95% 1,38 – 3,95) secara signifikan berhubungan dengan terjadinya PJK. Sedangkan kolesterol total (OR *adjusted* 0,55 CI 95% 0,32 – 0,94) berperan sebagai faktor preventif terhadap PJK.

Setelah beberapa dekade, PJK lebih dikenal sebagai bentuk manifestasi penumpukan lemak yang dalam jangka waktu yang lama dapat menimbulkan adanya plak pada dinding arteri koroner. Seiring berkembangnya waktu, epidemiologi penyakit tidak menular membuat gagasan baru bahwa PJK disebabkan oleh banyak faktor, tidak hanya faktor biologis namun juga faktor psikologis. Menurut WHO, untuk memudahkan cara berpikir dalam melakukan upaya preventif, faktor risiko PJK dikategorikan sebagai faktor risiko yang dapat dimodifikasi (*major modifiable factor*), faktor tidak dapat dimodifikasi (*non-modifiable factor*) dan faktor risiko yang baru teridentifikasi (*novel risk factor*).<sup>10</sup>

Stres sendiri didefinisikan berdasarkan stimulus yang bersumber dari adanya tekanan yang terlalu besar yang bersumber dari lingkungan luar (ekstrinsik) tubuh dimana tekanan tersebut dapat mempengaruhi lingkungan intrinsik tubuh dan dapat menimbulkan kolaps. Definisi berdasarkan respons, stres merupakan suatu respon terhadap sesuatu yang berbahaya dimana kondisi untuk mencapai kondisi stres tersebut individu harus melalui 3 tahapan. Tahap awal adalah tubuh memberikan peringatan dengan sebuah reaksi. Tahap kedua, aktivitas autonomik yang terpicu sebagai bentuk persiapan tubuh terhadap stres

pada tahap 2 inilah tubuh melakukan pertahanan. Jika stres terus berlanjut dan melampaui kapasitas tubuh untuk merespon, sistem akan mengalami kerusakan dan terdapat kemungkinan tubuh mengalami kolaps. Definisi lain menjelaskan stres merupakan kondisi dinamis yang lebih dari keadaan klinis. Stres menggambarkan faktor internal dan eksternal antara tubuh manusia dengan keadaan. Hubungan tertentu antara individu dengan lingkungannya yang dapat membahayakan kesejahteraan.<sup>14,15</sup>

Stres dapat menjadi salah satu faktor risiko yang dipertimbangkan dalam terjadinya PJK. Dalam penelitian ini stres kurang memiliki hubungan yang signifikan dengan PJK (OR *adjusted* 1,07 CI 95% 0,49 – 2,33). Sama halnya dengan penelitian sebelumnya pada studi *meta-analysis* menggunakan desain studi kohort, dimana dengan follow-up selama lebih 15 tahun, *pooled* RR adalah 1,09 (CI 95% 0,96 – 1,23), namun dengan follow-up kurang dari 15 tahun, *pooled* RR 1,36 (CI 95% 1,24 – 1,49).<sup>16</sup> Dalam penelitian lain menjelaskan kelompok yang mengalami stres berisiko 1.4 kali (95% CI 1.3 – 1.9) untuk terjadinya PJK dibandingkan yang tidak mengalaminya<sup>17</sup>. Studi meta-analisis pada 893.850 subjek penelitian dan periode *follow up* 2 – 37 tahun, *pooled relative risk* menunjukkan risiko depresi terhadap terjadinya PJK 1.3 (95% CI 1.22 – 1.40). Namun terdapat keterbatasan penelitian dimana pengukuran stres menggunakan skala gejala yang dilakukan sendiri oleh partisipan sehingga terdapat misklarifikasi dari hasil pengukuran eksposur<sup>16</sup>. Jika dilihat dari besarnya OR ataupun RR dalam penelitian ini ataupun dalam penelitian lainnya, besarnya risiko menjelaskan bahwa stres kurang signifikan berhubungan dengan PJK. Hal ini bisa saja disebabkan oleh adanya misklarifikasi non-diferensial baik yang terjadi pada alat ukur ataupun definisi yang digunakan. Karena jika ditinjau dari teori yang dijelaskan oleh Fioranelli dkk (2018) dalam hasil penelitiannya bahwa secara biologis stres berhubungan dengan patogenesis PJK. Serum kortisol yang dikenal sebagai marker, mengalami peningkatan pada penderita PJK dibandingkan pada kelompok kontrol, dan konsentrasi serum yang tinggi berkorelasi negatif dengan *immuno-regulatory IL-10* dimana hal tersebut dapat menimbulkan adanya plak pada pembuluh darah. Pada studi lain, yaitu *Whitehall II study* juga menjelaskan bahwa pekerja laki-laki yang memiliki sindrom metabolik dengan jabatan yang rendah memiliki kadar norepinefrin, kortisol dan serum IL-6 yang tinggi. Hal tersebut bermanifestasi pada tingginya detak jantung orang istirahat dan *heart rate variability* yang lebih rendah<sup>18</sup>.

Faktor risiko PJK lainnya adalah HDL (OR *adjusted* 0,8 CI 95% 0,55 – 1,17) tidak berhubungan dengan PJK. HDL sendiri merupakan jenis protein

Tabel 1. Hubungan Faktor Risiko terhadap Penyakit Jantung Koroner

Variabel	Penyakit Jantung Koroner		Nilai p	OR Crude	CI 95%
	Ya n (%)	Tidak n (%)			
<b>Stress</b>					
Tidak Stress	154 (95,1)	837 (95,1)	1	1	0,486 - 2,287
Stress	8 (4,9)	43 (4,7)			
<b>Usia</b>					
≤44 Tahun	183 (20,0)	183 (19,9)	0,29	1	1,08 - 2,90
>44 tahun	733 (80,0)	733 (80,0)			
<b>Jenis Kelamin</b>					
Laki-laki	35 (21,6)	201 (21,9)	1,00	1	0,68 - 1,53
Perempuan	127 (78,4)	715 (78,1)			
<b>Riwayat Keluarga</b>					
Tidak ada	128 (79,0)	756 (82,5)	0,33	1	0,82 - 1,90
Ada	34 (21,0)	160 (17,5)			
<b>Kolesterol total</b>					
Normal	62 (38,3)	378 (41,3)	1,53	1	0,80 - 1,59
Tidak Normal	100 (61,7)	538(58,7)			
<b>HDL</b>					
Normal	51 (31,5)	261 (28,7)	0,497	1	0,60 - 1,24
Tidak normal	111 (68,5)	655 (71,5)			
<b>LDL</b>					
Normal	60 (37,0)	441 (48,1)	0,011	1	1,11 - 2,22
Tidak normal	102 (63,0)	475 (51,9)			
<b>Glukosa darah</b>					
Normal	86 (53,9)	535 (58,4)	0,23	1	0,88 - 1,73
Tidak normal	76 (46,9)	381 (41,59)			
<b>Total</b>	<b>162 (100)</b>	<b>916 (100)</b>			

yang menjadi media kolesterol. HDL yang juga dikenal sebagai lemak baik diperlukan oleh tubuh dengan kadar >60 mg/dl. Dengan kadar tersebut, HDL dapat optimal menurunkan risiko penyakit jantung<sup>19</sup>. Kolesterol HDL telah dikenal sebagai faktor protektif PJK<sup>20</sup>. Hal tersebut didukung oleh penelitian yang dilakukan dalam studi *framingharm heart*. Kolesterol HDL memiliki fungsi protektif terhadap fungsi jantung. HDL dapat menghambat proses inflamasi pada jenis *multiple cell* dan mencegah oksidasi *Low Density Lipoprotein (LDL)*.<sup>21</sup>

Berbeda dengan HDL, LDL atau *low density lipid* dalam penelitian ini menunjukkan OR *adjusted* 2,34 CI 95% 1,38 – 3,95. LDL juga dikenal sebagai faktor risiko terhadap PJK<sup>20</sup>. Peningkatan 1% kadar kolesterol LDL berhubungan dengan peningkatan kejadian PJK sebesar 2%<sup>22</sup>. Dalam penelitian lain individu yang memiliki kadar kolesterol LDL tinggi memiliki risiko 1.3 kali (95% CI 1.0 – 1.6) untuk mengalami PJK<sup>17</sup>. Penelitian ini juga menunjukkan besar risiko usia

dengan OR *adjusted* 1,77 CI 95% 1,07 - 2,90 dimana hasil penelitian ini menunjukkan hasil yang sama dengan penelitian sebelumnya yaitu usia secara signifikan berperan sebagai faktor risiko PJK.<sup>2,17,23</sup>

Penelitian ini memiliki beberapa kelebihan yaitu dapat menjelaskan aspek temporal karena menggunakan data kohort dimana responden mengumpulkan dan mencatat faktor risiko pada awal periode penelitian kemudian dalam jangka waktu tertentu responden tercatat mengalami masalah kesehatan. Dengan adanya pencatatan data yang baik, bias informasi dapat dihindari, sehingga misklarifikasi differensial dan non-differensial dapat diminimalisir. Selain itu peneliti juga melakukan *blinding* pada data sekunder yang diterima untuk menghindari adanya bias seleksi ataupun misklarifikasi differensial. Namun terdapat pula keterbatasan penelitian dimana masih terdapat kemungkinan adanya variabel-variabel lain yang perlu dipertimbangkan seperti hipertensi, obesitas, merokok, dan lain sebagainya, dimana

Tabel 2. OR *Crude* dan OR *Adjusted* Faktor Risiko terhadap Penyakit Jantung Koroner

Variabel	OR <i>Crude</i>	CI 95%	OR <i>Adjusted</i>	CI 95%
Stress				
Tidak stress	1	0,486 - 2,287	1	0,49 - 2,33
Stress	1,05		1,07	
Usia				
≤44 tahun	1	1,08 - 2,90	1	1,07 - 2,92
>44 tahun	1,77		1,77	
Kolesterol total				
Normal	1	0,80 - 1,59	1	0,32 - 0,94
Tidak normal	1,13		0,55	
HDL				
Normal	1	0,60 - 1,24	1	0,55 - 1,17
Tidak normal	0,86		0,80	
LDL				
Normal	1	1,11 - 2,22	1	1,38 - 3,95
Tidak normal	1,57		2,34	

peneliti tidak mendapatkan data yang variabel kovariat dalam set data yang didapatkan. Selain itu adanya nilai OR yang kurang signifikan ataupun rentang CI 95% yang melewati angka 1 memungkinkan adanya peran *chance* dalam penelitian.

## KESIMPULAN

Berdasarkan analisis dalam penelitian ini, stres tidak berhubungan secara signifikan dengan PJK. Dalam penelitian selanjutnya diharapkan pengukuran variabel stres dapat diklasifikasikan dalam kategori yang terstandar baku, sehingga akan mengurangi keragaman penilaian pada variabel stres. Selain itu perlu adanya kerjasama antara pemerintah pusat dan daerah untuk gemar melakukan upaya preventif melalui edukasi dan pemberdayaan masyarakat agar dapat hidup sehat dengan melakukan kegiatan Cek kesehatan berkala, Enyahkan asap rokok, Rajin aktivitas fisik, Diet sehat dengan kalori seimbang, Istirahat cukup dan Kelola stres (CERDIK).

### *Conflict of interest*

Tidak ada.

### *Author contribution*

FM dan SS terlibat dalam penelitian dan penulisan.

### *Acknowledgment*

Ucapan terima kasih kepada Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia dan Balitbangkes yang telah memfasilitasi penulis dalam penulisan jurnal penelitian ini.

### Daftar Pustaka

1. WHO. Global Burden of Coronary Heart Disease. Atlas Hear Dis Stroke [Internet]. :46–7. Tersedia pada: [https://www.who.](https://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_13_coronaryHD.pdf?ua=1)

- int/cardiovascular\_diseases/en/cvd\_atlas\_13\_coronaryHD.pdf?ua=1
- Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. Vol. 4, *Annals of Translational Medicine*. AME Publishing Company; 2016.
- Fioranelli M, Bottaccioli AG, Bottaccioli F, Bianchi M, Rovesti M, Rocchia MG. Stress and inflammation in coronary artery disease: A review psychoneuroendocrineimmunology-based. Vol. 9, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2018.
- Flint AJ, Hu FB, Glynn RJ, Caspard H, Manson JE, Willett WC, et al. Excess weight and the risk of incident coronary heart disease among men and women. *Obesity*. Februari 2010;18(2):377–83.
- Bokma JP, Zegstroom I, Kuijpers JM, Konings TC, Van Kimmenade RRJ, Van Melle JP, et al. Factors associated with coronary artery disease and stroke in adults with congenital heart disease. *Heart*. 1 April 2018;104(7):574–80.
- Koenig W, Sund M, Fröhlich M, Fischer HG, Löwel H, Döring A, et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: Results from the MONICA (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease) Augsburg cohort study, 1984 to 1992. *Circulation* [Internet]. 19 Januari 1999 [dikutip 26 Juli 2020];99(2):237–42. Tersedia pada: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9892589/>
- Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, Aspirin, and the Risk of Cardiovascular Disease in Apparently Healthy Men. *N Engl J Med* [Internet]. 3 April 1997 [dikutip 26 Juli 2020];336(14):973–9. Tersedia pada: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199704033361401>
- Ross R, Glomset JA. The Pathogenesis of Atherosclerosis [Internet]. Vol. 295, *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society ; 1976 [dikutip 26 Juli 2020]. hal. 369–77. Tersedia pada: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM197608122950707>
- Mehta JL, Saldeen TGP, Rand K. Interactive role of infection, inflammation and traditional risk factors in atherosclerosis and coronary artery disease. Vol. 31, *Journal of the American College of Cardiology*. Elsevier; 1998. hal. 1217–25.

10. WHO. Atlas Risk Factors of Cardiovascular Disease [Internet]. Tersedia pada: [https://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/en/cvd\\_atlas\\_03\\_risk\\_factors.pdf](https://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_03_risk_factors.pdf)
11. Poulter N. Coronary heart disease is a multifactorial disease. *Am J Hypertens* [Internet]. 1999 [dikutip 30 Juli 2020];12(10 SUPPL. 1). Tersedia pada: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10555607/>
12. Richardson S, Shaffer JA, Falzon L, Krupka D, Davidson KW, Edmondson D. Meta-analysis of perceived stress and its association with incident coronary heart disease. *Am J Cardiol* [Internet]. 15 Desember 2012 [dikutip 22 Oktober 2020];110(12):1711–6. Tersedia pada: </pmc/articles/PMC3511594/?report=abstract>
13. WHO. The Atlas of Heart Disease and Stroke: Risk Factor.
14. Butler G. Definitions of stress [Internet]. 2008 [dikutip 1 November 2020]. Tersedia pada: <https://www.semanticscholar.org/paper/CHAPTER-1-Definitions-of-stress-Dr-Butler/f82521a9a6c5fa36eb2ad30d7f91b638eb832ca7>
15. Rogers HL. Heart disease and the stress hypothesis in the mid-twentieth century: A historical review [Internet]. Vol. 29, *Psicologia: Reflexao e Critica*. Springer; 2016 [dikutip 1 November 2020]. hal. 1–8. Tersedia pada: <https://link.springer.com/articles/10.1186/s41155-016-0053-5>
16. Gan Y, Gong Y, Tong X, Sun H, Cong Y, Dong X, et al. Depression and the risk of coronary heart disease: A meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Psychiatry*. 24 Desember 2014;14(1).
17. Pradono JAW. Faktor Determinan Penyakit Jantung Koroner pada Kelompok Umur 25-65 tahun di Kota Bogor, Data Kohor 2011-2012. *Bul Penelit Kesehat* [Internet]. 2018;46:23–34. Tersedia pada: <http://ejournal.litbang.kemkes.go.id/index.php/BPK/article/view/7326>
18. Fioranelli M, Bottaccioli AG, Bottaccioli F, Bianchi M, Rovesti M, Roccia MG. Stress and inflammation in coronary artery disease: A review psychoneuroendocrineimmunology-based [Internet]. Vol. 9, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2018 [dikutip 23 Oktober 2020]. hal. 2031. Tersedia pada: </pmc/articles/PMC6135895/?report=abstract>
19. P2PTM. Berapa nilai HDL Anda ? [Internet]. Kemenkes RI. 2018 [dikutip 10 Mei 2020]. Tersedia pada: <http://www.p2ptm.kemkes.go.id/infographic-p2ptm/hipertensi-penyakit-jantung-dan-pembuluh-darah/berapa-nilai-hdl-anda>
20. Després JP, Lemieux I, Dagenais GR, Cantin B, Lamarche B. HDL-cholesterol as a marker of coronary heart disease risk: The Québec cardiovascular study. Vol. 153, *Atherosclerosis*. 2000. hal. 263–72.
21. Rye KA, Ong KL. HDL function as a predictor of coronary heart disease events: Time to re-assess the HDL hypothesis? Vol. 3, *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. Lancet Publishing Group; 2015. hal. 488–9.
22. Wilson PWF. High-density lipoprotein, low-density lipoprotein and coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 4 September 1990;66(6).
23. CDC. Know Your Risk for Heart Disease | cdc.gov [Internet]. 2019 [dikutip 5 Mei 2020]. Tersedia pada: [https://www.cdc.gov/heartdisease/risk\\_factors.htm](https://www.cdc.gov/heartdisease/risk_factors.htm)