

**TESIS**

**HUBUNGAN GAMBARAN ANTARA NILAI *ANKLE BRACHIAL INDEX* DAN *DOPPLER VASKULAR* DAN DERAJAT STENOSIS PADA PASIEN *CORONARY ARTERY DISEASE* DISERTAI *DIABETES MELLITUS TIPE 2***

*ASSOCIATION OF ANKLE BRACHIAL INDEX AND VASCULAR DOPPLER AND STENOSIS SEVERITY IN PATIENT WITH CORONARY ARTERY DISEASE AND DIABETES MELLITUS TYPE 2*

Disusun dan diajukan oleh

MARIO TRI MULYONO

C165172004



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)  
PROGRAM STUDI KARDIOLOGI DAN KEDOKTERAN VASKULAR  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2022**

**HUBUNGAN GAMBARAN ANTARA NILAI *ANKLE BRACHIAL INDEX* DAN DOPPLER VASKULAR DAN DERAJAT STENOSIS PADA PASIEN *CORONARY ARTERY DISEASE* DISERTAI DIABETES MELLITUS TIPE 2**

Tesis

sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar spesialis

Program Studi PPDS-1 Kardiologi dan Kedokteran Vaskular

Disusun dan diajukan oleh

Mario Tri Mulyono

C165172004

kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)  
PROGRAM STUDI KARDIOLOGI DAN KEDOKTERAN VASKULAR  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2022**

**HUBUNGAN GAMBARAN ANTARA NILAI ANKLE BRACHIAL INDEX DAN  
DOPPLER VASKULAR DAN DERAJAT STENOSIS PADA PASIEN  
CORONARY ARTERY DISEASE DISERTAI DIABETES MELLITUS TIPE 2**

Mario Tri Mulyono

C165172004

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka  
Penyelesaian Studi PPDS 1 Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Fakultas

Kedokteran Universitas Hasanuddin

pada tanggal 15 Juni 2022

dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama



Prof. Dr. dr. Ali Aspar Mappahya, Sp.PD, Sp.JP(K)  
NIP. 19450620 197602 1 001

Pembimbing Pendamping



Dr. dr. Idar Mappangara, Sp.PD, Sp.JP(K)  
NIP. 19660721 199603 1 004

Ketua Program Studi  
PPDS 1 Kardiologi dan Kedokteran Vaskular

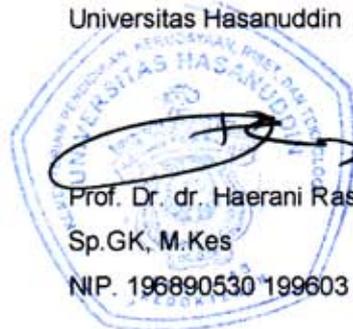
Dr. dr. Muzakkir Amir, Sp.JP(K)

NIP. 19710810 200012 1 003

Dekan Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin

Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, Sp.PD-KGH,  
Sp.GK, M.Kes

NIP. 196890530 199603 2 001



## TESIS

**HUBUNGAN GAMBARAN ANTARA NILAI ANKLE BRACHIAL INDEX DAN  
DOPPLER VASKULAR DAN DERAJAT STENOSIS PADA PASIEN  
CORONARY ARTERY DISEASE DISERTAI DIABETES MELLITUS TIPE 2**

Disusun dan diajukan oleh :

**MARIO TRI MULYONO**

Nomor Pokok : C165 172 004

Telah dipertahankan didepan Panitia Ujian Akhir

pada tanggal 15 juni 2022

dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

Komisi Penasihat,

Pembimbing Utama

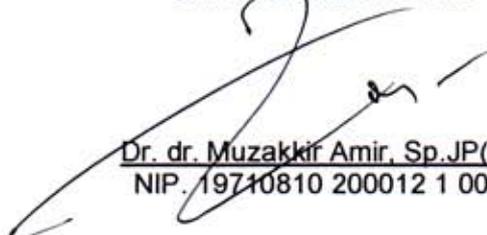
Prof. Dr. dr. Ali Aspar Mappahya, Sp.PD, Sp.JP(K)

NIP. 19450620 197602 1 001

Pembimbing Pendamping

Dr. dr. Idar Mappangara, Sp.PD, Sp.JP(K)

NIP. 19660721 199603 1 004

Ketua Program Studi Jantung dan Pembuluh  
Darah,  
Universitas HasanuddinDr. dr. Muzakkir Amir, Sp.JP(K)

NIP. 19740810 200012 1 003

Ketua Departemen Kardiologi dan Kedokteran  
Vaskular,  
Universitas HasanuddinDr. dr. Idar Mappangara, Sp.PD, Sp.JP(K)

NIP. 19660721 199603 1 004

## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis berjudul "Hubungan Gambaran antara Nilai *Ankle Brachial Index* dan Doppler Vaskular dan Derajat Stenosis pada Pasien *Coronary Artery Disease* disertai Diabetes Mellitus Tipe 2" adalah benar karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing (Nama lengkap dan gelar sebagai Pembimbing Utama dan Nama lengkap dan gelar sebagai Pembimbing Pendamping). Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin

Makassar, 15-06-2022



*Mario Tri Mulyono*

C165172004

## **PENETAPAN PANITIA PENGUJI**

Tesis ini telah diuji dan dinilai oleh panitia penguji pada

Tanggal 15 Juni 2022

Panitia penguji Tesis berdasarkan SK Dekan Fakultas Kedokteran

Universitas Hasanuddin

No.2010/UN4.6.1/KEP/2022, tanggal 22 Maret 2022

Ketua : Prof. Dr. dr. Ali Aspar Mappahya, Sp.PD,Sp.JP (K)

Anggota : 1. Dr. dr. Idar Mappangara, Sp.PD, Sp.JP (K)

2. dr. Akhtar Fajar Muzakkir, Sp.JP (K)

3. Dr.dr. Andi Alfian Zainuddin MKM

## KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadiran Tuhan Yang Maha Esa yang senantiasa melimpahkan rahmat dan berkah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan Tesis yang berjudul “Hubungan Gambaran Antara Nilai Ankle Brachial Index Dan Doppler Vaskular Dan Derajat Stenosis Pada Pasien Coronary Artery Disease Disertai Diabetes Mellitus Tipe 2”. Tesis ini disusun untuk melengkapi persyaratan penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis pada Program Studi Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar. Penulis berharap tesis ini dapat menambah wawasan dan pengetahuan bagi pembaca. Penulis menyadari bahwa tanpa bimbingan dan bantuan dari berbagai pihak, maka penulisan tesis ini tidak dapat diselesaikan dengan baik. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis ingin menghaturkan penghargaan dan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. **Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc**, Rektor Universitas Hasanuddin, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin Makassar.
2. **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK, FINASIM**, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di bidang Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah.
3. **dr. Uleng Bahrun, Sp.PK (K), Ph.D**, Koordinator PPDS-1 Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin bersama staf, yang senantiasa memantau kelancaran Program Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah.
4. **Prof. Dr. dr. Ali Aspar Mappahya, Sp.PD, Sp.JP (K)** sebagai pembimbing utama atas kesediaannya membimbing dengan penuh perhatian dan kesabaran sejak perencanaan hingga selesainya karya akhir ini, serta atas kesediaan beliau untuk mendidik, membimbing, dan memberi nasihat yang sangat berharga kepada penulis selama mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah.
5. **Dr.dr. Idar Mappangara Sp.PD, Sp.JP (K)** sebagai pembimbing kedua yang telah banyak memberikan bimbingan baik selama penyusunan tesis ini dan sebagai Ketua Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Universitas

Hasanuddin dan juga sebagai pembimbing akademik yang senantiasa memberikan bimbingan, nasihat, dan dukungannya selama saya menempuh pendidikan di Program Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah

6. **dr. Akhtar Fajar Muzakkir, Sp.JP (K)** sebagai pembimbing ketiga yang selalu memberikan dukungan penuh, motivasi, dan ilmu yang sangat bermanfaat selama proses penyelesaian tesis dan pendidikan di Program Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah.
7. **Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin MKM** sebagai pembimbing metodologi penelitian yang senantiasa menyempatkan waktu untuk membantu penulis dalam menyelesaikan tesis ini.
8. **Dr. dr. Muzakkir Amir, Sp.JP (K)** sebagai Ketua Program Studi Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Universitas Hasanuddin senantiasa memberikan bimbingan, nasihat, dan dukungannya selama saya menempuh pendidikan di Program Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah.
9. Para Penguji, seluruh Guru Besar, Konsultan, dan Staf Pengajar Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar : **Prof. dr. Junus Alkatiri, SpPD-KKV, Sp.JP(K), Prof. dr. Peter Kabo, Sp.FK, Sp.JP(K), Dr. dr. Abdul Hakim Alkatiri, Sp.JP(K), Dr. dr. Khalid Saleh, Sp.PD-KKV, dr. Pendrik Tandean, Sp.PD-KKV, dr. Muh. Nuralim Mallapasi, Sp.B, Sp.BTKV, dr. Almudai, Sp.PD, Sp.JP, dr. Aussie Fitriani Ghaznawie, Sp.JP(K), dr. Yulius Pattimang, Sp.A, Sp.JP(K), dr. Zaenab Djafar, Sp.PD, Sp.JP(K), dr. Andi Alief Utama Armyun, M.Kes, Sp.JP(K), dr. Az Hafid, Sp.JP(K)** yang senantiasa penuh kesabaran dan keikhlasan memberikan ilmu, wawasan, pengalaman, serta motivasi bagi penulis selama menempuh pendidikan di Program Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah.
10. Direktur Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo atas kesediaannya memberikan kesempatan kepada penulis untuk menimba ilmu dan menjalani pendidikan di rumah sakit tersebut.
11. Para pegawai Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin: **Ibu Ida, Kak Hikmah, Kak Bara**, paramedis, *cleaning service*, *security*, dan pekerja pada masing-masing rumah sakit, atas segala bantuan dan kerjasamanya selama ini.

12. Teman-teman Angkatan Januari 2018 : **dr. Andrea Wahyu Yoga Susanto, dr. Albert Sudharsono, dr. Doddy Moniaga, dr. Sandy Palangi, dr. Khairani Ummah, dan dr. Diza Khairina Mukhlisah**, untuk kerjasamanya selama menempuh pendidikan di Program Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah.
13. Seluruh teman sejawat PPDS-1 Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar: mulai dari senior sampai teman-teman junior yang telah banyak memberikan kontribusi selama proses pendidikan ini. Terima kasih atas bantuan, kebersamaan dan kerjasama yang baik selama penulis menjalani pendidikan.
14. Teman-teman perawat, tenaga administrasi dan staf Program Studi Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah dan teman-teman semua yang tidak dapat disebutkan namanya satu persatu, terima kasih telah banyak membantu penulis dalam menjalani pendidikan.

Terima kasih yang tak terhingga penulis sampaikan kepada kedua orang tua saya: Ayahanda Yulius Nanang dan Ibunda Sri Rahayu, kedua saudara saya dr. Anicetus Heri Gunawan dan dr. Agustinus Gatot Dwiyono Sp.Onk.Rad yang dengan tanpa henti terus percaya, mendukung dan menguatkan perjuangan saya dalam menjalani pendidikan. Tanpa kalian penulis tidak akan mampu menyelesaikan pendidikan ini. Semoga ALLAH SWT membalas segala kebaikan yang telah kalian berikan.

Akhir kata dengan segala kerendahan hati, penulis berharap semoga tulisan ini dapat memberikan manfaat bagi perkembangan Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah, serta memohon maaf atas segala kekurangan dari tesis ini.

Makassar, 15 Juni 2022

Mario Tri Mulyono

## ABSTRAK

MARIO TRI MULYONO. **Hubungan Gambaran antara Nilai *Ankle Brachial Index* dan Doppler Vaskular dan Derajat Stenosis pada Pasien *Coronary Artery Disease* disertai *Diabetes Mellitus Tipe 2*** (dibimbing oleh Ali Aspar Mappahya, Idar Mappangara, Akhtar Fajar Muzakkir, Andi Alfian Zainuddin).

Diabetes mellitus (DM) merupakan penyakit kronis yang menjadi masalah utama dalam dunia kesehatan di Indonesia. Penyebab mortalitas dan morbiditas utama pada pasien DM tipe 2 adalah *coronary artery disease* (CAD). CAD disebabkan oleh oklusi aterosklerotik yang menyebabkan penyakit lain seperti *peripheral artery disease* (PAD). PAD dan DM yang terjadi secara bersamaan menyebabkan terjadinya penurunan kualitas hidup dan peningkatan kecacatan jangka panjang dan gangguan fungsional. Salah satu cara untuk mendiagnosis PAD adalah dengan mengukur *Ankle Brachial Index* (ABI) dan *Duplex Ultrasonography* (DUS). Penelitian ini bertujuan untuk mempelajari korelasi antara nilai ABI dan doppler vaskular dan derajat stenosis pada pasien CAD disertai DM tipe 2. Penelitian ini merupakan penelitian studi observasional dengan desain *cross sectional*. Penelitian ini menunjukkan adanya hubungan dan korelasi (*moderate correlation* = 40-59%) antara doppler vaskular dengan derajat stenosis dengan arah korelasi positif yang berarti bahwa semakin tinggi derajat PAD yang diukur menggunakan doppler vaskular, maka akan semakin tinggi juga derajat stenosis. Severitas dari derajat stenosis koroner menggunakan SYNTAX score dengan AUC sebesar 0,723. Nilai *cut-off point* pada nilai doppler vaskular adalah >2,2 dengan nilai akurasi 74%, sensitivitas 55,56% dan spesifisitas 84,37% dengan  $p < 0,05$ , CI 95% 0,578-0,840. Sehingga disimpulkan ada korelasi positif derajat PAD menggunakan doppler vaskular dan derajat stenosis melalui SYNTAX score pada pasien CAD disertai DM tipe 2, yaitu semakin berat stenosis PAD melalui ultrasonografi doppler, maka semakin tinggi pula SYNTAX score.

Kata kunci: skor SYNTAX, ultrasonografi, penyakit arteri perifer

## ABSTRACT

MARIO TRI MULYONO. **Association of Ankle Brachial Index and Vascular Doppler and Stenosis Severity in Patient with Coronary Artery Disease and Diabetes Mellitus Type 2** (supervised by Ali Aspar Mappahya, Idar Mappangara, Akhtar Fajar Muzakkir, Andi Alfian Zainuddin).

Diabetes mellitus (DM) is a chronic disease that is a major problem in Indonesia. The main cause of mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes is coronary artery disease (CAD). CAD caused by atherosclerotic occlusion leading to other diseases such as peripheral artery disease (PAD). PAD and DM that occur simultaneously cause a decrease in quality of life and an increase in long-term disability and functional impairment. Methods of diagnosing PAD is to measure Ankle Brachial Index (ABI) and Duplex Ultrasonography (DUS). This study aimed to study correlation between ABI and vascular doppler values and degree of stenosis in patients with CAD with type 2 diabetes. This study was an observational study with a cross sectional design. This study shows a relationship and correlation (moderate correlation = 40-59%) between vascular doppler and degree of stenosis with a positive correlation direction which means that the higher degree of PAD as measured by vascular Doppler, the higher degree of stenosis will be. Severity of degree of coronary stenosis using the SYNTAX score with an AUC of 0.723. The cut-off point value on vascular Doppler value was  $>2.2$  with an accuracy value of 74%, sensitivity 55.56% and specificity 84.37% with  $p < 0.05$ , 95% CI 0.578-0.840. It was concluded that there is a positive correlation between degree of PAD using vascular doppler and degree of stenosis through SYNTAX score in CAD patients with type 2 diabetes, the higher stenosis severity which evaluated by doppler ultrasonography, the higher SYNTAX score will be found.

Keywords: SYNTAX score, *ultrasonography, peripheral artery disease*

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGANTAR.....	ii
LEMBAR PENGESAHAN.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS.....	iv
KATA PENGANTAR.....	vii
ABSTRAK.....	x
ABSTRACT.....	xi
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvi
DAFTAR SINGKATAN, ISTILAH, DAN LAMBANG.....	xvii
<b>BAB I PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	4
1.3. Tujuan Penelitian.....	4
1.4. Manfaat Penelitian.....	4
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>6</b>
2.1. Diabetes mellitus (DM).....	6
2.2. <i>Coronary Artery Disease</i> (CAD).....	8
2.3. Angiografi.....	12
2.4. Epidemiologi Penyakit Arteri Perifer dan Diabetes Mellitus.....	21
2.5. Mekanisme Penyakit Arteri Perifer pada Diabetes Mellitus.....	24
2.6. Outcome Pasien dengan Penyakit Arteri Perifer dan Diabetes Mellitus.....	28
2.7. Metode Diagnostik untuk <i>Peripheral Arterial Disease</i> .....	30
2.8. Keterbatasan.....	38
2.9. Korelasi.....	39
2.10. Outcome.....	42
2.11. Kerangka Teori.....	43
2.12. Kerangka Konsep.....	43
<b>BAB III METODE PENELITIAN.....</b>	<b>44</b>
4.1. Rancangan Penelitian.....	44
4.2. Tempat dan Waktu Penelitian.....	44

4.3.	Populasi Penelitian.....	44
4.4.	Sampel dan Cara Pengambilan Sampel.....	44
4.5.	Perkiraan Jumlah Sampel .....	44
4.6.	Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	45
4.7.	Izin Penelitian dan <i>Ethical Clearance</i> .....	46
4.8.	Alur Penelitian .....	46
4.9.	Cara Kerja.....	47
4.10.	Variabel Penelitian .....	47
4.11.	Definisi Operasional dan Kriteria Objektif .....	47
4.12.	Pengolahan Data dan Analisis Data .....	48
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....		50
4.1.	Hasil.....	50
4.2.	Pembahasan.....	57
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....		66
5.1.	Kesimpulan .....	66
5.2.	Saran .....	66
DAFTAR PUSTAKA.....		67
LAMPIRAN .....		76

## DAFTAR TABEL

Nomor urut	Halaman
1. Skor dari 16 segmen arteri koroner .....	20
2. Interpretasi nilai ABI .....	32
3. Kecepatan aliran sistolik puncak normal dan diameter arteri rata-rata .....	34
4. Karakteristik sampel penelitian.....	50
5. Distribusi derajat ABI <i>score</i> dan doppler vaskular berdasarkan SYNTAX <i>score</i> .....	52
6. Hubungan derajat pada ABI <i>score</i> dan Doppler Vaskular dengan derajat pada SYNTAX <i>score</i> .....	53
7. Korelasi antara doppler vaskular dan ABI dan derajat stenosis koroner menggunakan SYNTAX <i>score</i> pada pasien CAD disertai DM tipe 2 .....	54
8. Karakteristik ROC pada Doppler Vascular dan ABI <i>score</i> dalam menilai severitas dari derajat stenosis koroner menggunakan SYNTAX <i>score</i> pada pasien CAD disertai DM tipe 2. ....	56

## DAFTAR GAMBAR

Nomor urut	Halaman
1. Perkembangan dan progresi aterosklerosis pada diabetes mellitus .....	11
2. Indikasi dan kontraindikasi katerisasi jantung.....	15
3. Komplikasi dari katerisasi jantung .....	15
4. Diagram arteri koroner dengan stenosis .....	17
5. Skema segmen arteri koroner .....	19
6. Patofisiologi aterogenesis pada diabetes mellitus .....	28
7. Cara mengukur ABI .....	31
8. Perhitungan dengan menggunakan ABI.....	31
9. Pengukuran nilai stenosis menggunakan spektral doppler.....	35
10. Kriteria kecepatan untuk penilaian stenosis ekstremitas bawah .....	35
11. Bentuk gelombang arteri ekstremitas bawah.....	37
12. Scatter plot pada korelasi antara Doppler Vaskular (A) dan ABI score (B) terhadap derajat stenosis koroner menggunakan SYNTAX score pada pasien CAD disertai DM tipe 2. ....	55
13. Kurva ROC pada Doppler Vascular dan ABI score dalam menilai severitas dari derajat stenosis koroner menggunakan SYNTAX score pada pasien CAD disertai DM tipe 2.....	56

**DAFTAR LAMPIRAN**

Nomor urut	Halaman
1. Hasil analisis penelitian.....	76

## DAFTAR SINGKATAN, ISTILAH, DAN LAMBANG

Istilah/Lambang/Singkatan	Arti dan penjelasan
ABI	Ankle Brachial Index
ABPI	Ankle Brachial Pressure Index
ACC	American College of Cardiology
ACE-i	Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor
ACS	Acute Coronary Syndrome
ADA	American Diabetes Association
ADEP	Associazione Diaspora e Pace
AGEs	Advanced Glycation End Products
AHA	American Heart Association
ARB	Angiotensin Receptor Blocker
ASCVD	Atherosclerotic Cardiovascular Disease
AUC	Area Under the Curve
CA	Catheter Angiography
CABG	Coronary Artery Bypass Grafting
CAD	Coronary Artery Disease
CCS	Chronic Coronary Syndrome
CFX	Circumflex
CLI	Chronic Limb Ischemic
CRONOS-ADM	Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes in Asymptomatic Patients with Type 2 Diabetes Mellitus
CRP	C-Reactive Protein
CTA	Computerized Tomography Angiography
CTO	Chronic Total Occlusion
CVD	Cardiovascular Disease
DM	Diabetes Mellitus
DUS	Duplex Ultrasonography
eNOS	Endothelial Nitric Oxide Synthase
FFA	Free Fatty Acid
GLP-1	Glukagon-like Peptide-1

ICPS	International Classification for Patient Safety
IDF	International Diabetes Federation
LAD	Left Anterior Descending
LEAD	Lower Extremity Artery Disease
LCX	Left Circumflex Coronary
LCA	Left Coronary Artery
LDL	Low-density Lipoprotein
LM	Left Main
MCP-1	Monosit Chemoattractant Protein-1
MI	Myocardium Infraction
MMP	Matrix Metalloproteinase
MRA	Magnetic Resonance Angiography
NF- $\kappa\beta$	Nuklir Factor- $\kappa\beta$
NGSP	National Glycohaemoglobin Standarization Program
NHANES	National Health and Nutritional Examination Survey
NO	Nitric Oxide
NPV	Negative Predictive Value
ON	Osteonectin
PAD	Peripheral Artery Disease
PAI-1	Plasminogen Activator Inhibitor-1
PAP	Penyakit Arteri Perifer
PCI	Percutaneous Coronary Intervention
PI-1	Phosphoinositol-1
PJK	Penyakit Jantung Koroner
PKC	Protein Kinase C
PPV	Positive Predictive Value
RCA	Right Coronary Artery
ROC	Receiver Operating Characteristic
SPARC	Secreted Protein Acidic dan Rich in Cysteine
SPSS	Statistical Package for Social Science
sVCAM-1	Vascular Cell Adhesion Molecule-1
SYNTAX	Synergy between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery

TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction
TNF- $\alpha$	Tumor Necrosis Factor- $\alpha$
TTGO	Tes Tolerasi Glukosa Oral
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
USG	Ultrasonography
VD	Vessels Disease
VSMC	Vascular Smooth Muscle Cell
WHO	World Health Organization

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Diabetes mellitus (DM) merupakan penyakit kronis yang masih menjadi masalah utama dalam dunia kesehatan di Indonesia. Menurut *American Diabetes Association* (ADA) tahun 2010, DM adalah suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya. Lebih dari 90 persen dari semua populasi diabetes adalah diabetes mellitus tipe 2 yang ditandai dengan penurunan sekresi insulin karena berkurangnya fungsi sel beta pankreas secara progresif yang disebabkan oleh resistensi insulin (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia 2011; Suyono et al. 2009).

*World Health Organization* (WHO) pada September 2012 menjelaskan bahwa jumlah penderita DM di dunia mencapai 347 juta orang dan lebih dari 80% kematian akibat DM terjadi pada negara miskin dan berkembang. Sedangkan dalam *Diabetes Atlas 2000* (*International Diabetes Federation* (IDF)) diperkirakan pada tahun 2020 nanti akan ada sejumlah 178 juta penduduk Indonesia berusia diatas 20 tahun dengan asumsi prevalensi DM sebesar 4,6% akan didapatkan 8,2 juta pasien menderita DM. Diabetes mellitus tipe 2 yang tidak dikelola dengan baik akan menyebabkan terjadinya berbagai komplikasi kronis, baik mikroangiopati seperti retinopati dan nefropati maupun makroangiopati seperti penyakit jantung koroner, stroke, dan juga penyakit pembuluh darah tungkai bawah (Suyono et al. 2009; Waspadji et al. 2009).

Penyebab mortalitas dan morbiditas utama pada pasien DM tipe 2 adalah penyakit jantung koroner (PJK). Menurut *American Heart Association* (AHA) pada Mei 2012, paling kurang 65% penderita DM meninggal akibat penyakit jantung atau stroke. Selain itu, orang dewasa yang menderita DM berisiko dua sampai empat kali lebih besar terkena penyakit jantung dari pada orang yang tidak menderita DM (American Heart Association 1999; National Diabetes Education Program 2012). Sebagian besar (80%) penyakit jantung koroner (PJK) disebabkan oleh oklusi aterosklerotik pada arteri koroner. Oklusi aterosklerotik pada arteri koroner dapat menyebabkan beberapa penyakit lain seperti penyakit serebrovaskular, penyakit arteri perifer (PAP), stroke dan beberapa penyakit lainnya. Faktor risiko aterosklerotik pada PJK mirip dengan faktor risiko PAP. Studi

Framingham telah membuktikan bahwa merokok, diabetes mellitus, usia, dislipidemia, dan hipertensi terbukti sebagai faktor risiko untuk PAP. Diabetes mellitus 42,5%, usia 42,7%, dislipidemia 92,5%, hipertensi 85%, dan merokok 27,5% dapat menyebabkan aterosklerotik (Shahab et al. 2007; Leong et al. 2013).

Penyakit arteri koroner merupakan proses patologis yang ditandai dengan akumulasi plak aterosklerotik di arteri epikardial, baik obstruktif maupun non-obstruktif. Salah satu modalitas diagnosis untuk PJK adalah dengan angiografi koroner. Angiografi koroner adalah sebuah prosedur pemeriksaan invasif yang dilakukan untuk dapat melihat penyempitan atau penyumbatan atau struktur pembuluh darah koroner (Kern, Sorajja, and Lim 2016). Aterosklerosis pada PJK yang terjadi dalam jangka waktu lama dapat menyebabkan trombus dan emboli. Emboli makro dan mikro yang akan menyebabkan aterosklerosis pada arteri di perifer atau disebut *Peripheral Artery Disease* (PAD) (Norgren et al. 2007). Kejadian PAD sekitar 47,3% terjadi pada usia di atas 40 tahun. Salah satu cara untuk mendiagnosis PAD adalah dengan mengukur *Ankle Brachial Index* (ABI) (Cacoub et al. 2009). Aterosklerosis adalah proses progresif yang mempengaruhi banyak pembuluh darah vaskular, yang meliputi penyakit arteri koroner (CAD), penyakit serebrovaskular, dan PAD, yang berpotensi mengancam nyawa (Munger and Hawkins 2004).

Risiko penyakit aterosklerotik meningkat pada individu dengan diabetes. Aterosklerosis menyebabkan sebagian besar kematian dan kecacatan pada pasien diabetes, terutama pada populasi pasien diabetes tipe 2 (Beckman, Creager, and Libby 2002). Studi Diabetes Verona menunjukkan bahwa penyakit kardiovaskular berperan sekitar 44% dari semua penyebab kematian pada populasi pasien diabetes (Fox et al. 2004). Durasi diabetes meningkatkan risiko kematian akibat penyakit kardiovaskular, terlepas dari faktor risiko yang ada. Resistensi insulin merupakan faktor kunci dalam patogenesis diabetes. Resistensi insulin dan kelainan metabolisme dapat menyebabkan peningkatan dari risiko kardiovaskular (Donahue and Orchard 1992).

Studi epidemiologi telah mengkonfirmasi hubungan antara diabetes dan peningkatan prevalensi PAD. Penyakit arteri perifer biasanya ditandai dengan penyakit arteri oklusif pada ekstremitas bawah. Meskipun banyak pasien asimtomatik, atau memiliki gejala *exertional* atipikal, sekitar sepertiga mengalami klaudikasio intermiten, seperti nyeri, kram, atau mati rasa pada tungkai yang terkena, terjadi saat olahraga dan membaik saat istirahat (Schainfeld 2001;

American Diabetes Association 2003). Penyakit arteri perifer pada pasien diabetes berdampak buruk pada kualitas hidup dan berhubungan dengan gangguan fungsional. Penurunan kecepatan berjalan dan jarak yang terkait dengan klaudikasio intermiten dapat mengakibatkan hilangnya fungsi secara progresif dan kecacatan jangka panjang. PAD dikaitkan dengan peningkatan dalam risiko kejadian kardiovaskular dan serebrovaskular yang fatal dan non-fatal, termasuk *myocardium infraction* (MI) dan stroke. Pasien dengan diabetes dan PAD berisiko lebih tinggi mengalami amputasi ekstremitas bawah dibandingkan mereka yang tidak menderita diabetes (Mary McGrae McDermott et al. 2004). Tingkat kejadian kardiovaskular dan serebrovaskular lebih tinggi pada individu diabetes dengan PAD dibandingkan pada populasi non-diabetes (Dormandy and Rutherford 2000)(Dormandy and Rutherford 2000). PAD juga dikenal sebagai salah satu komplikasi utama dari diabetes mellitus (Davidson 2012). Beberapa penelitian menyimpulkan DM dikaitkan dengan peningkatan dua hingga empat kali lipat dalam perkembangan PAD dibandingkan dengan pasien non-diabetes, terlebih lagi penelitian lain juga telah menyimpulkan terjadi peningkatan risiko mortalitas tiga hingga empat kali lipat pada pasien dengan DM dan PAD dibandingkan dengan individu yang sehat (Mercer et al. 2012). Selain itu, pasien dengan PAD dan DM yang terjadi secara bersamaan mengalami penurunan kualitas hidup dan peningkatan kecacatan jangka panjang dan gangguan fungsional (Faglia 2011). Manifestasi khusus dari aterosklerosis sistemik ini sebagian besar tidak terdiagnosis dan diobati. Diagnosis dini dan pengobatan PAD pada pasien diabetes sangat penting untuk mengurangi risiko kejadian kardiovaskular, meminimalkan risiko kecacatan jangka panjang dan meningkatkan kualitas hidup (Bosevski 2012).

Skrining untuk PAD dianjurkan dalam pedoman internasional (Bosevski 2012). Asosiasi Eropa untuk Studi Diabetes merekomendasikan skrining tahunan pada semua pasien terlepas dari faktor risiko (American Diabetes Association 2004). Beberapa penelitian telah menyimpulkan bahwa ABI untuk penyakit vaskular oklusif merupakan prediktor independen dari penyakit koroner (Leng et al. 1996). ABI sebagai modalitas non-invasif dan sederhana, memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi untuk diagnosis PAD. ABI tidak hanya berguna sebagai alat diagnosis, tetapi juga merupakan indikator yang kuat dari penyakit aterosklerotik dan modalitas prognostik (peningkatan morbiditas / mortalitas kardiovaskular dengan ABI rendah) (Lamina et al. 2006; Ueki et al. 2016). Selain

itu, *Duplex Ultrasonography* (DUS) juga merupakan langkah pertama dalam pemeriksaan vaskular untuk skrining dan diagnosis. Penelitian sebelumnya menyimpulkan adanya korelasi PAD dengan jumlah lesi arteri koroner dan kompleksitas lesi yang lebih tinggi. Korelasi ini mungkin berkontribusi pada hasil kardiovaskular yang lebih buruk (Falcao et al. 2013; Sadeghi et al. 2011).

## **1.2. Rumusan Masalah**

“Bagaimana korelasi antara nilai *Ankle Brachial Index* dan doppler vaskular dan derajat stenosis pada pasien *Coronary Artery Disease* disertai Diabetes Mellitus tipe 2?”

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan Umum**

Mengetahui korelasi antara nilai *Ankle Brachial Index* dan doppler vaskular dan derajat stenosis pada pasien *Coronary Artery Disease* disertai Diabetes Mellitus tipe 2.

### **1.3.2. Tujuan Khusus**

- a. Mengetahui korelasi antara nilai *Ankle Brachial Index* dan derajat stenosis koroner pada pasien *Coronary Artery Disease* disertai Diabetes Mellitus tipe 2.
- b. Mengetahui korelasi antara doppler vaskular dan derajat stenosis koroner pada pasien *Coronary Artery Disease* disertai Diabetes Mellitus tipe 2.
- c. Membandingkan akurasi diagnostik antara *Ankle Brachial Index* dan doppler vaskular dalam menilai derajat stenosis koroner pada pasien *Coronary Artery Disease* disertai Diabetes Mellitus tipe 2.
- d. Menghitung sensitifitas dan spesifisitas *Ankle Brachial Index* dan doppler vaskular, bila dibandingkan angiografi koroner.

## **1.4. Manfaat Penelitian**

### **1. Pengembangan ilmu pengetahuan**

Penelitian ini menjadi salah satu sumber referensi dalam memperluas pengetahuan mengenai korelasi antara nilai *Ankle Brachial Index* dan doppler vaskular dengan derajat stenosis pada pasien *Coronary Artery Disease* disertai Diabetes Mellitus tipe 2.

2. Komponen dalam usaha penurunan angka mortalitas dan morbiditas *Coronary Artery Disease* disertai Diabetes Mellitus tipe 2

Dengan adanya pemeriksaan yang sederhana, relatif murah, tidak invasif, dapat digunakan secara luas termasuk di pusat kesehatan primer atau rumah sakit yang tidak memiliki laboratorium katekisasi jantung, maka dapat dijadikan screening CAD di fasilitas yang tidak mempunyai katekisasi jantung.

Meningkatkan peran dokter dalam diagnosa serta penanganan dini terhadap aterosklerosis bukan hanya terfokus pada penyakit jantung koroner, namun juga di pembuluh darah lain, khususnya PAD.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Diabetes mellitus (DM)**

Diabetes mellitus (DM) adalah gangguan metabolisme kronis yang ditandai dengan hiperglikemia yang terjadi karena gangguan sekresi insulin, resistensi terhadap kerja insulin perifer, atau keduanya. Menurut IDF, sekitar 415 juta orang dewasa berusia antara 20 hingga 79 tahun menderita DM pada tahun 2015. DM terbukti menjadi beban kesehatan masyarakat global karena jumlah ini diperkirakan akan meningkat menjadi 200 juta lagi pada tahun 2040. Hiperglikemia kronis yang bersinergi dengan kelainan metabolik lainnya pada pasien DM dapat menyebabkan kerusakan berbagai sistem organ, yang mengarah pada komplikasi kesehatan yang mengancam jiwa, di antaranya adalah mikrovaskular (retinopati, nefropati, dan neuropati) dan komplikasi makrovaskuler yang menyebabkan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular dua kali lipat hingga empat kali lipat. DM secara luas diklasifikasikan menjadi tiga jenis berdasarkan etiologi dan presentasi klinis, diabetes tipe 1, diabetes tipe 2, dan diabetes gestasional. Beberapa jenis diabetes lain yang kurang umum termasuk diabetes monogenik dan diabetes sekunder (Zheng, Ley, and Hu 2018).

##### **2.1.1. Epidemiologi**

Prevalensi DM semakin meningkat di seluruh dunia karena adanya perubahan gaya hidup dan peningkatan obesitas. Prevalensi global DM adalah 425 juta pada 2017. Menurut IDF, pada 2015 sekitar 10% populasi Amerika menderita diabetes dan dari jumlah tersebut sebanyak 7 juta di antaranya tidak terdiagnosis. Prevalensi DM juga semakin meningkat seiring bertambahnya usia. Sekitar 25% dari populasi di atas 65 tahun menderita diabetes. DM tipe 2 adalah kondisi resistensi insulin dengan disfungsi sel beta. Sel beta berubah, dan sekresi insulin tidak dapat mempertahankan homeostasis glukosa, menghasilkan hiperglikemia. Sebagian besar pasien DM tipe 2 mengalami obesitas atau memiliki persentase lemak tubuh yang lebih tinggi, terutama tersebar di daerah perut. Jaringan adiposa ini sendiri meningkatkan resistensi insulin melalui berbagai mekanisme inflamasi, termasuk peningkatan pelepasan asam lemak bebas dan disregulasi adipokin. Kurangnya aktivitas fisik, hipertensi, atau dislipidemia juga meningkatkan risiko pengembangan DM. Data yang berkembang menunjukkan peran disregulasi adipokin, inflamasi, biologi incretin abnormal dengan penurunan

*incretin* seperti *glukagon-like peptide-1* (GLP-I) atau resistensi *incretin*, hiperglukagonemia, peningkatan reabsorpsi glukosa ginjal dan kelainan pada mikrobiota usus. Pasien dengan DM paling sering datang dengan rasa haus yang meningkat, buang air kecil yang meningkat, mudah kelelahan, infeksi bakteri dan jamur, dan penyembuhan luka yang lama. Beberapa pasien juga dapat mengeluhkan kesemutan di tangan atau kaki atau dengan penglihatan kabur. Pasien dapat mengalami hiperglikemia, yang dapat berlanjut menjadi hiperglikemia berat atau ketoasidosis akibat infeksi atau stress (Carrillo-Larco et al. 2019).

DM dikaitkan dengan peningkatan *Atherosclerotic Cardiovascular Disease* (ASCVD), pengobatan tekanan darah, penggunaan statin, olahraga teratur, dan penghentian merokok sangat penting dalam mengurangi risiko. Kematian secara keseluruhan pada mereka dengan DM tipe 2 adalah sekitar 15% lebih tinggi. Prevalensi retinopati diabetik yang mengancam penglihatan di Amerika Serikat adalah sekitar 4,4% di antara orang dewasa dengan diabetes, sedangkan 1% untuk penyakit ginjal stadium akhir. Saat ini, farmakoterapi untuk hiperglikemia, serta menurunkan kolesterol *low-density lipoprotein* (LDL) dan mengelola tekanan darah dengan terapi *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor* (ACE-i) atau *Angiotensin Receptor Blocker* (ARB), dengan obat anti-hipertensi lain dan aspirin sebagai pencegahan sekunder, komplikasi vaskular dapat ditangani secara adekuat sehingga menghasilkan penurunan morbiditas dan mortalitas (Akalu and Birhan 2020; Patoulias et al. 2020).

### **2.1.2. Komplikasi**

Hiperglikemia pada DM yang tidak terkontrol dapat menyebabkan beberapa komplikasi, baik akut maupun kronis. DM adalah salah satu penyebab utama penyakit kardiovaskular, kebutaan, gagal ginjal, dan amputasi tungkai bawah. Komplikasi akut termasuk hipoglikemia, ketoasidosis diabetikum, keadaan hiperglikemik hiperosmolar, dan koma diabetik hiperglikemik. Komplikasi mikrovaskuler kronik adalah nefropati, neuropati, dan retinopati, sedangkan komplikasi makrovaskuler kronik adalah CAD, PAD, dan penyakit serebrovaskular. Tiap tahunnya diperkirakan sebanyak 1,4% sampai 4,7% penderita diabetes parah baya mengalami penyakit kardiovaskular (Patoulias et al. 2020).

Penyebab mortalitas dan morbiditas utama pada pasien DM tipe 2 adalah PJK. Menurut AHA pada Mei 2012, paling kurang 65% penderita DM meninggal akibat penyakit jantung atau stroke. PJK adalah proses patologis yang ditandai

dengan akumulasi plak aterosklerotik di arteri epikardial, baik obstruktif maupun non-obstruktif. Proses ini dapat dimodifikasi dengan penyesuaian gaya hidup, terapi farmakologis, dan intervensi invasif yang dirancang untuk mencapai stabilisasi atau regresi penyakit. Penyakit ini dapat memiliki periode yang lama dan stabil tetapi juga dapat menjadi tidak stabil kapan saja, biasanya karena peristiwa atherothrombotik akut yang disebabkan oleh pecahnya plak atau erosi. Namun, penyakit ini berlangsung kronis, paling sering progresif dan serius, bahkan dalam periode yang secara klinis tidak tampak. Sifat dinamis dari proses CAD menghasilkan berbagai presentasi klinis, yang dapat dengan mudah dikategorikan sebagai *Acute Coronary Syndrome* (ACS) atau *Chronic Coronary Syndrome* (CCS) (Knuuti et al. 2020).

## **2.2. Coronary Artery Disease (CAD)**

*Coronary Artery Disease* (CAD) atau penyakit arteri koroner merupakan penyebab utama kematian di negara-negara barat, dan menjadi penyebab utama kematian di negara berkembang. Peningkatan ini disebabkan oleh peningkatan prevalensi faktor risiko CAD, seperti diabetes yang merupakan salah satu faktor risiko terpenting. Prevalensi diabetes meningkat secara global, dan telah mencapai tingkat pandemi di Timur Tengah dan seluruh dunia (Elhadd, Al-Amoudi, and Alzahrani 2007).

Prevalensi diabetes pada pasien dengan CAD mencapai 50% di banyak negara. Diabetes mellitus tipe 2 merupakan faktor risiko yang kuat untuk PJK, dan para ahli menganggap DM setara dengan risiko PJK yang telah ditetapkan. Pasien dengan diabetes memiliki risiko 2-4 kali lipat lebih besar untuk mengembangkan PJK dibandingkan pasien non-diabetes (Newman et al. 1993).

Pasien diabetes menunjukkan peningkatan risiko CAD aterosklerotik, termasuk faktor metabolik, seperti hiperglikemia, dislipidemia dan resistensi insulin, yang menyebabkan disfungsi sel endotel, disfungsi otot polos pembuluh darah, gangguan fungsi trombosit dan koagulasi abnormal. Pasien DM cenderung menunjukkan faktor risiko lain untuk CAD, seperti hipertensi dan obesitas (Suzuki et al. 2001). Pasien dengan diabetes memiliki plak aterosklerotik yang kaya lipid, yang lebih rentan pecah daripada plak yang terlihat pada pasien non-diabetes. Yoo et al. menyimpulkan peningkatan keseluruhan beban aterosklerotik dan risiko stenosis koroner 3,5 kali lipat lebih tinggi yang tidak tergantung pada faktor risiko kardiovaskular lainnya pada pasien diabetes. Inflamasi mempunyai peran penting

dalam aterosklerosis. Aktivasi inflamasi pada DM tipe 2, diakibatkan oleh obesitas dan resistensi insulin, di mana reaksi fase akut terjadi dan sejumlah besar sitokin inflamasi dan proinflamasi dilepaskan dari jaringan adiposa (Yoo et al. 2009; Pickup 2004).

Disfungsi endotel pada pasien diabetes dengan CAD, yang dibuktikan dengan tingginya kadar *endothelin* 1 dan kadar oksida nitrat yang rendah. Endotel vaskular kadherin diidentifikasi sebagai penanda dari fungsi endotel yang berkorelasi baik dengan *endothelin* 1 pada pasien diabetes dengan CAD. Peningkatan pembentukan trombus terjadi pada DM tipe 2 karena peningkatan aktivitas platelet dan koagulabilitas darah. Perubahan patologis fibrinogen dan penghambat aktivasi plasminogen relevan, terutama untuk kejadian jangka pendek penyakit kardiovaskular pada pasien dengan DM tipe 2 (Laakso 2010). Tidak semua pasien diabetes meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular meskipun terdapat faktor risiko yang sama. Namun, penelitian terbaru berfokus pada biomarker *Cardiovascular Disease* (CVD) pada pasien diabetes, seperti fosfolipid serum dan perannya dalam perkembangan CVD. Penelitian menyimpulkan pasien diabetes dengan CVD memiliki tingkat fosfolipid serum yang rendah dibandingkan dengan pasien diabetes tanpa CVD (García-Fontana et al. 2016).

Sebuah studi menemukan biomarker baru pada DM tipe 2 dengan komplikasi CAD yang meningkat secara signifikan dan berkorelasi positif dengan derajat stenosis CAD. Biomarker baru ini disebut *Osteonectin* (ON) atau *Secreted Protein Acidic dan Rich in Cysteine* (SPARC). Mekanisme SPARC dapat menyebabkan pengembangan CAD membutuhkan penelitian lebih lanjut (Z. Wang et al. 2015)(Z. Wang et al. 2015). *Palazhy et al.* mengevaluasi stress oksidatif pada pasien CAD pada statin dalam studi cross-sectional dari 3 kelompok : kelompok 1 adalah kontrol sehat, kelompok 2 adalah pasien dengan DM dan CAD dengan statin, dan kelompok 3 hanya pasien diabetes. Peneliti menyimpulkan bahwa stress oksidatif lebih tinggi pada kelompok CAD dan DM (Palazhy, Kamath, and Vasudevan 2015).

### **2.2.1. Patofisiologi**

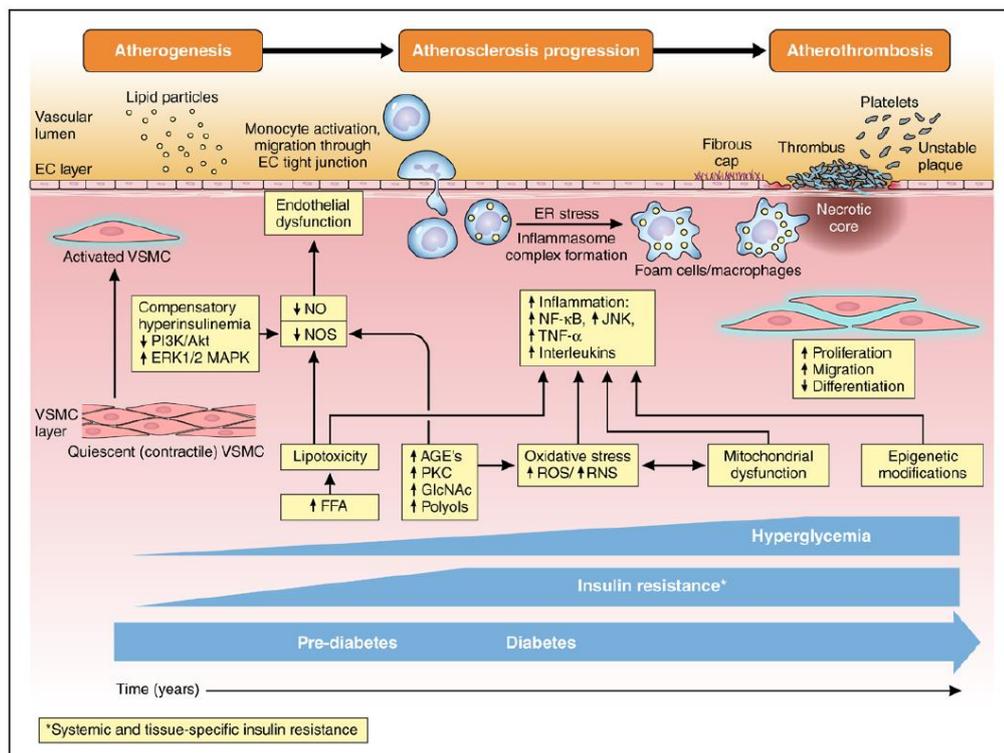
Iskemik sel otot jantung terjadi akibat berkurangnya aliran darah ke jantung. Sel otot jantung bisa nekrosis karena kekurangan oksigen dan ini disebut infark miokardium (biasa disebut sebagai serangan jantung). Hal ini menyebabkan kerusakan, kematian, dan akhirnya menimbulkan jaringan parut pada otot jantung

tanpa pertumbuhan kembali sel otot jantung. Penyempitan kronis arteri koroner dapat menyebabkan iskemik transient yang mengarah pada induksi aritmia ventrikel, yang dapat berakhir menjadi irama jantung berbahaya yang dikenal sebagai fibrilasi ventrikel, yang sering menyebabkan kematian (Ambrose and Singh 2015). Penyakit arteri koroner terjadi ketika bagian dari lapisan halus dan elastis di dalam arteri koroner (arteri yang memasok darah ke otot jantung) berkembang menjadi aterosklerosis.

Penyakit jantung koroner merupakan penyakit dengan dasar aterosklerosis, yaitu suatu inflamasi kronik yang melibatkan pembuluh darah koroner. Inflamasi berperan penting dalam setiap tahap aterosklerosis mulai dari perkembangan hingga terjadinya ruptur plak yang dapat mencetuskan proses aterotrombosis. Aterosklerosis dianggap sebagai suatu proses inflamasi karena sel yang berperan berupa makrofag yang berasal dari monosit dan limfosit. Proses aterosklerosis ditandai dengan disfungsi endotel, pembentukan sel busa (*foam*) kerak lemak (*fatty streak*), dan lesi jaringan ikat (*fibrous cap*). Proses aterosklerosis diawali oleh akumulasi partikel lipoprotein pada lapisan intima pembuluh darah. Lipoprotein tersebut mengalami modifikasi yang terdiri atas oksidasi dan glikasi. Selanjutnya terjadi stress oksidasi yang akan menginduksi elaborasi sitokin lokal. Sitokin tersebut akan meningkatkan ekspresi molekul adhesi (yang melakukan adhesi pada leukosit) dan molekul kemoatraktan (yang menyebabkan migrasi leukosit tersebut ke lapisan intima). Selanjutnya monosit akan masuk ke sub-intima melewati sel endotel sebagai respon terhadap sitokin kemoatraktan seperti *monosit chemoattractant protein-1* (MCP-1). Hal ini akan menstimulasi ekspresi reseptor pada monosit yang berubah menjadi makrofag. Reseptor tersebut dapat memediasi partikel lipoprotein termodifikasi oleh makrofag sehingga terbentuk sel busa. Sel busa ini merupakan sumber berbagai mediator seperti sitokin, *hypochlorous acid*, anion superoksida, dan *matrix metalloproteinase* (MMP). Selanjutnya sel otot polos akan migrasi dari lapisan media ke intima. Sel otot polos akan mengalami proliferasi dan bergabung dengan matriks ekstraselular yang akan berperan dalam perkembangan plak aterosklerosis (Arnett et al. 2019).

Adanya aterosklerosis menyebabkan lapisan arteri menjadi mengeras, menegang, dan menumpuk endapan kalsium, lemak, dan sel inflamasi abnormal untuk membentuk plak. Endapan kalsium fosfat di lapisan otot pembuluh darah tampaknya mempunyai peran penting dalam pengerasan arteri dan memicu fase

awal arteriosklerosis koroner. Hal ini dapat dilihat dalam apa yang disebut mekanisme metastasis kalsipilaksis seperti yang terjadi pada penyakit ginjal kronis dan hemodialisis. Meskipun orang-orang ini menderita disfungsi ginjal, hampir lima puluh persen di antaranya meninggal karena penyakit arteri koroner. Orang dengan penyakit arteri koroner mungkin hanya memiliki satu atau dua plak, atau mungkin memiliki lusinan yang tersebar di seluruh arteri koroner. Bentuk yang lebih parah adalah oklusi total kronis ketika arteri koroner tersumbat selama lebih dari 3 bulan (Aziz and Ramsdale 2005; C. C. L. Wang et al. 2016).



**Gambar 2.1** Perkembangan dan progresi aterosklerosis pada diabetes mellitus

Sumber: Wang, Cecilia C Low, Connie N Hess, William R Hiatt, and Allison B Goldfine. 2016. "Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus." *Circulation* 133: 2549–2502.

### 2.2.2. Epidemiologi

Pada 2010, CAD adalah penyebab utama kematian secara global yang mengakibatkan lebih dari 7 juta kematian. Hal ini meningkat dari 5,2 juta kematian akibat CAD di seluruh dunia pada tahun 1990 dan dapat mempengaruhi individu pada usia berapa pun, tetapi secara dramatis menjadi lebih umum pada usia yang semakin tua, dengan kira-kira tiga kali lipat dengan setiap dekade kehidupan. Laki-laki lebih sering terkena daripada perempuan (Finegold, Asaria, and Francis 2013).

Penyakit arteri koroner adalah penyebab utama kematian bagi pria dan wanita dan menyebabkan sekitar 600.000 kematian di Amerika Serikat setiap tahun. Di Amerika Serikat, setengah dari pria sehat berusia 40 tahun akan mengembangkan CAD di masa depan, dan satu dari tiga wanita sehat berusia 40 tahun. Itu adalah penyebab paling umum kematian pria dan wanita di atas 20 tahun di Amerika Serikat.

### **2.2.3. Diagnosis**

Untuk orang dengan gejala, ekokardiografi stress dapat digunakan untuk mendiagnosis penyakit arteri koroner obstruktif. Penggunaan ekokardiografi stress, pencitraan jantung, dan atau pencitraan non-invasif lanjutan tidak dianjurkan pada individu yang tidak menunjukkan gejala dan sebaliknya berisiko rendah untuk terjadinya penyakit koroner (American Society of Echocardiography 2013). Karena itu, tes yang digunakan pada orang yang dicurigai menderita penyakit arteri koroner:

- Elektrokardiografi dasar
- Elektrokardiografi latihan - tes stress
- Latihan uji radioisotop (uji stress nuklir, skintigrafi miokard)
- Ekokardiografi (termasuk ekokardiografi stress)
- Angiografi koroner
- Ultrasonografi intravaskular
- Pencitraan resonansi magnetik

Diagnosis penyakit koroner yang mendasari gejala tertentu sangat bergantung pada sifat gejala. Pemeriksaan pertama adalah elektrokardiografi, untuk angina stabil dan sindrom koroner akut.

### **2.3. Angiografi**

Penyebab utama kematian di seluruh dunia adalah penyakit arteri koroner, dan standar emas untuk diagnosis PJK adalah angiografi koroner berbasis kateter. Risiko dan keterbatasan dari teknik ini harus diperhatikan dan mengharuskan angiografer untuk selalu waspada. Dari penilaian pra-prosedur hingga akuisisi gambar hingga tindak lanjut pasca prosedur, perawatan harus dilakukan pada setiap langkah untuk memaksimalkan pengumpulan data berkualitas tinggi dengan risiko dan ketidaknyamanan pasien minimal. Data angiografi yang diperoleh dari pencitraan koroner, ventrikel, dan pembuluh darah perifer adalah produk kateterisasi jantung yang paling signifikan, dan penilaian ini sering kali

menghasilkan informasi paling penting untuk pasien dengan penyakit jantung (Scanlon et al. 1999; Kern, Sorajja, and Lim 2016).

Tujuan dari angiografi koroner adalah untuk memvisualisasikan arteri koroner, cabang, kolateral, dan anomali dengan detail yang cukup untuk membuat diagnosis yang tepat dan merencanakan pengobatan PJK. Pada *Percutaneous Coronary Intervention (PCI)*, angiografer koroner harus menunjukkan lokasi tepat penyakit relatif terhadap cabang samping mayor dan minor dan kelainan vaskular terkait, seperti trombus, kalsifikasi, atau aneurisma. Untuk kinerja PCI, visualisasi percabangan pembuluh darah, tortuositas pembuluh darah, asal cabang, pembuluh darah proksimal ke lesi yang signifikan, dan karakteristik lesi spesifik (misalnya, panjang, eksentrisitas dan kalsium) sangat penting. Pada kasus oklusi pembuluh darah total (juga disebut oklusi total kronis atau *chronic total occlusion (CTO)*), pembuluh darah distal harus divisualisasikan dengan jelas dan memperlihatkan jalur arteri koroner kontralateral dan pembuluh darah kolateral. CTO angiogram memerlukan pencitraan sinangiografik diperpanjang yang cukup lama untuk memvisualisasikan pengisian pembuluh darah kolateral terlambat dengan *panning* yang tepat di seluruh jantung. Fitur segmen proksimal, batas distal, dan panjang segmen yang tersumbat membantu menentukan kesesuaian untuk strategi revaskularisasi CTO (Scanlon et al. 1999; Kern, Sorajja, and Lim 2016).

Angiografi koroner didefinisikan sebagai visualisasi radiografi dari pembuluh koroner setelah injeksi media kontras radiopak. Ini paling sering dilakukan dengan kateter intravaskular khusus. Prosedur ini biasanya dimasukkan sebagai bagian dari kateterisasi jantung, yang mungkin juga melibatkan angiografi struktur vaskular lainnya, seperti aorta dan ventrikel kiri (Scanlon et al. 1999; Kern, Sorajja, and Lim 2016).

Tujuan dari angiografi koroner adalah untuk menentukan anatomi koroner dan derajat obstruksi luminal arteri koroner. Hal ini paling sering digunakan untuk menentukan keberadaan dan luasnya penyakit arteri koroner obstruktif (CAD) dan untuk menilai kelayakan dan kesesuaian berbagai bentuk terapi, seperti revaskularisasi dengan intervensi perkutan atau bedah. Hal ini juga digunakan ketika diagnosis penyakit koroner tidak pasti dan penyakit koroner tidak dapat disingkirkan dengan teknik non-invasif. Risiko komplikasi mayor adalah 2%, tetapi faktor-faktor seperti stabilitas kondisi pasien, adanya syok, insufisiensi ginjal akut, dan kardiomiopati meningkatkan risiko secara signifikan. Sejumlah kontraindikasi

relatif terhadap prosedur telah dilaporkan. Dari jumlah tersebut, gagal ginjal yang sudah ada sebelumnya, terutama pada pasien dengan diabetes, dan riwayat reaksi anafilaksis sebelumnya terhadap media kontras memerlukan perhatian khusus, sebelum angiografi koroner untuk mengurangi risiko komplikasi selanjutnya (Scanlon et al. 1999; Kern, Sorajja, and Lim 2016).

Kateterisasi jantung dilakukan pada 1.000.000 pasien pada tahun 1993, menjadikannya prosedur operasi di rumah sakit kedua yang paling sering dilakukan di Amerika Serikat. Sekitar 48% dari semua kateterisasi dilakukan pada pasien 65 tahun. Penggunaan kateterisasi terus berkembang. Mengingat prediksi pertumbuhan populasi dan penuaan populasi, kemungkinan pada tahun 2010, 3.000.000 prosedur akan dilakukan setiap tahun di Amerika Serikat. Sejumlah penelitian telah mengevaluasi masalah ini, dan hasilnya menunjukkan bahwa kejadian penggunaan angiografi koroner yang tidak tepat relatif rendah, berkisar antara 4% hingga 18%. Kateterisasi jantung adalah penyisipan dan pelepasan tabung plastik kecil (kateter) ke dalam arteri dan vena ke jantung untuk mendapatkan gambar rontgen (angiografi) arteri koroner dan ruang jantung serta untuk mengukur tekanan di jantung (hemodinamik). Laboratorium kateterisasi jantung melakukan angiografi untuk mendapatkan gambar tidak hanya arteri koroner untuk mendiagnosis penyakit arteri koroner tetapi juga untuk mencari kelainan pembuluh darah aorta, paru, dan perifer. Selain memberikan informasi diagnostik, laboratorium kateterisasi jantung melakukan intervensi berbasis kateter (misalnya, angioplasti dengan implantasi stent, sekarang disebut PCI) atau perawatan penyakit jantung struktural berbasis kateter untuk penyakit kardiovaskular akut dan kronis (Scanlon et al. 1999; Kern, Sorajja, and Lim 2016).

Kateterisasi jantung digunakan untuk mengidentifikasi penyakit arteri koroner atau perifer aterosklerotik, kelainan otot jantung (infark atau kardiomiopati), dan kelainan katup jantung atau jantung bawaan. Pada orang dewasa, prosedur ini paling sering digunakan untuk mendiagnosis penyakit arteri koroner. Indikasi lain tergantung pada riwayat, pemeriksaan fisik, elektrokardiogram, tes stress jantung, hasil ekokardiografi, dan foto thorax. Kontraindikasi kateterisasi jantung termasuk demam, anemia, ketidakseimbangan elektrolit (terutama hipokalemia yang merupakan predisposisi aritmia), dan penyakit sistemik lain yang memerlukan stabilisasi. Kebutuhan klinis kateterisasi jantung juga harus dipertimbangkan dengan hati-hati ketika informasi diagnostik

atau intervensi terapeutik dari prosedur tidak akan berdampak berarti pada manajemen pasien (Scanlon et al. 1999; Kern, Sorajja, and Lim 2016).

Indications	Box 1-1 Contraindications to Cardiac Catheterization
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Suspected or known coronary artery disease               <ol style="list-style-type: none"> <li>a. New-onset angina</li> <li>b. Unstable angina</li> <li>c. Evaluation before a major surgical procedure</li> <li>d. Silent ischemia</li> <li>e. Positive exercise tolerance test</li> <li>f. Atypical chest pain or coronary spasm</li> </ol> </li> <li>2. Myocardial infarction               <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Unstable angina postinfarction</li> <li>b. Failed thrombolysis</li> <li>c. Shock</li> <li>d. Mechanical complications (ventricular septal defect, rupture of wall or papillary muscle)</li> </ol> </li> <li>3. Sudden cardiovascular death</li> <li>4. Valvular heart disease</li> <li>5. Congenital heart disease (before anticipated corrective surgery or ASD/PFO closure)</li> <li>6. Aortic dissection</li> <li>7. Pericardial constriction or tamponade</li> <li>8. Cardiomyopathy</li> <li>9. Initial and follow-up assessment for heart transplant</li> </ol>	<p><b>Absolute Contraindications</b></p> <p>Inadequate equipment or catheterization facility</p> <p><b>Relative Contraindications</b></p> <p>Acute gastrointestinal bleeding, anemia            Anticoagulation (or known, uncontrolled bleeding diathesis)            Electrolyte imbalance            Infection and fever            Medication intoxication (e.g., digitalis, phenothiazine)            Pregnancy            Recent cerebrovascular accident (&lt;1 month)            Renal failure            Uncontrolled congestive heart failure, high blood pressure, arrhythmias            Uncooperative patient</p>

**Gambar 2.2** Indikasi dan kontraindikasi katerisasi jantung

Sumber: Kern, M J, P Sorajja, and M J Lim. 2016. *The Cardiac Catheterization Handbook*. 6th ed. New York: Elsevier.

Box 1-2 Complications of Cardiac Catheterization	Box 1-3 Conditions of Patients at Higher Risk for Complications of Catheterization
<p><b>Major</b></p> <p>Cerebrovascular accident            Death            Myocardial infarction            Ventricular tachycardia, fibrillation, serious arrhythmia</p> <p><b>Other</b></p> <p>Aortic dissection            Cardiac perforation, tamponade            Congestive heart failure            Contrast reaction (anaphylaxis, nephrotoxicity)            Heart block, asystole            Hemorrhage (local, retroperitoneal, pelvic)            Infection            Protamine reaction            Supraventricular tachyarrhythmia, atrial fibrillation            Thrombosis, embolus, air embolus            Vascular injury, pseudoaneurysm            Vasovagal reaction</p>	<p>Acute myocardial infarction            Advanced age (&gt;75 years)            Aortic aneurysm            Aortic stenosis            Congestive heart failure            Diabetes            Extensive three-vessel coronary artery disease            Left ventricular dysfunction (left ventricular ejection fraction &lt;35%)            Obesity            Prior cerebrovascular accident            Renal insufficiency            Suspected or known left main coronary stenosis            Uncontrolled hypertension            Unstable angina</p>

**Gambar 2.3** Komplikasi dari katerisasi jantung

Sumber: Kern, M J, P Sorajja, and M J Lim. 2016. *The Cardiac Catheterization Handbook*. 6th ed. New York: Elsevier.

### 2.3.1. Klasifikasi aliran darah angiografi (kelas TIMI)

Aliran darah angiografi telah dinilai secara kualitatif dan diklasifikasikan ke dalam empat tingkatan (juga dikenal sebagai nilai aliran *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI)). Kelas TIMI dikembangkan dari *Thrombolysis in Myocardial Infarction Studies* selama akhir 1980-an. Empat tingkat aliran dijelaskan sebagai berikut:

- TIMI 3: Laju aliran yang sama dengan yang ada di arteri non-infarct

- TIMI 2: Aliran distal di arteri lebih sedikit daripada di arteri non-infark
- TIMI 1: Beberapa kontras mengisi di luar lesi penyebab tetapi tidak ada aliran antegrade yang signifikan
- TIMI 0: Tidak ada aliran di luar oklusi total

Untuk menghitung laju aliran TIMI, jumlah gambar angiografi yang diperlukan untuk media kontras untuk melintasi arteri koroner dilaporkan oleh *Gibson M, et al.* Dihitung sebagai jumlah gambar dari kemunculan awal pewarna di arteri koroner hingga landmark distal yang telah ditentukan sebelumnya. *Gibson, et al.* telah mengusulkan koreksi jumlah frame ini yang disebut hitungan frame TIMI yang dikoreksi, yang menggunakan target distal di *left anterior descending (LAD) artery* sebagai percabangan distal, target distal di *circumflex (CFX) artery* sebagai percabangan distal dari segmen terminal di jarak terjauh, dan *right coronary artery (RCA)* sebagai cabang pertama dari arteri posterolateral (Scanlon et al. 1999).

Karena LAD lebih panjang daripada pembuluh lainnya, jumlah kerangka TIMI normal untuk arteri LAD adalah 36, untuk arteri LCX 21, dan untuk RCA 22. Jumlah kerangka TIMI yang dikoreksi membagi jumlah LAD dengan 1,7 untuk menyamakan ketiga pembuluh. Jumlah kerangka TIMI telah ditemukan untuk menjadi nilai dalam menilai respons klinis setelah terapi reperfusi dalam pengaturan sindrom akut (Scanlon et al. 1999).

### **2.3.2. Penilaian stenosis koroner**

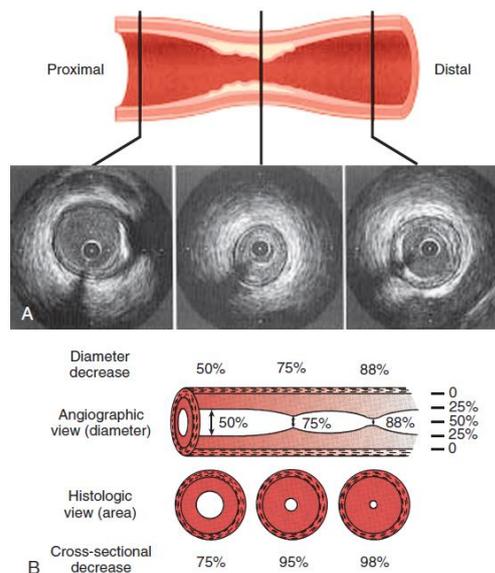
Derajat penyempitan angiografi sebagai persentase pengurangan lumen dari segmen pembuluh yang paling menyempit dibandingkan dengan segmen pembuluh darah normal angiografi yang berdekatan, terlihat pada proyeksi sinar-X terburuk. Karena operator menggunakan estimasi visual, evaluasi yang tepat tidak mungkin dilakukan, secara umum, terdapat variasi  $\pm 20\%$  antara pembacaan dua atau lebih angiografer berpengalaman (Scanlon et al. 1999).

Keparahan stenosis saja tidak selalu dianggap terkait dengan kelainan fisiologi (aliran darah) dan iskemik. Selain itu, PJK adalah proses yang luas, dan ketidakteraturan luminal minimal pada angiografi dapat menunjukkan PJK non-obstruktif yang signifikan pada saat angiografi. Lumen segmen stenosis dibandingkan dengan lumen di dekatnya yang tampaknya tidak terhalang tetapi mungkin memiliki penyakit aterosklerotik difus. Ini menjelaskan mengapa pemeriksaan post-mortem dan pencitraan ultrasonografi intravaskular menggambarkan lebih banyak plak daripada yang terlihat pada angiografi. Karena arteri koroner biasanya meruncing saat berjalan ke apeks, segmen proksimal

selalu lebih besar dari segmen distal, seringkali menjelaskan perbedaan yang besar di antara perkiraan beberapa pengamat tentang keparahan stenosis. Persen diameter adalah pengukuran umum yang dilaporkan untuk menunjukkan tingkat keparahan stenosis. Area stenosis lebih besar dari diameter stenosis. Perkiraan penyempitan mengasumsikan bahwa lumen berbentuk lingkaran, tetapi lumen lebih sering eksentrik (Scanlon et al. 1999). Meskipun praktiknya telah melaporkan pengukuran tepat (bahkan saat hanya menggunakan mata), secara realistis dan untuk tujuan praktis, hanya ada empat kategori keparahan lesi:

1. CAD minimal atau ringan, penyempitan <50%
2. Sedang, stenosis antara 50% dan 70%
3. Berat, stenosis antara > 70% dan 95%
4. Oklusi total (100%)

Anatomi stenosis tidak disamakan dengan fisiologi abnormal (aliran) dan iskemik terutama untuk lesi yang menyempit 40% sampai 70%. Untuk laporan non-kuantitatif, panjang stenosis (misalnya, diameter stenosis segmen proksimal LAD 25%, panjang atau pendek). Gambaran lain dari lesi koroner mungkin tidak terlihat dengan angiografi dan mungkin memerlukan ultrasonografi intravaskular atau tomografi koherensi optik. Beberapa patologi angiografi berbeda yang biasa terlihat selama angiografi vaskular koroner atau perifer termasuk trombus, diseksi, aneurisma, dan fistula koroner. Di pembuluh koroner, oklusi trombotik dapat secara total menghalangi aliran kontras dan memiliki tampilan meniskus (Scanlon et al. 1999).



**Gambar 2.4** Diagram arteri koroner dengan stenosis

Sumber: Kern, M J, P Sorajja, and M J Lim. 2016. *The Cardiac Catheterization Handbook*. 6th ed. New York: Elsevier.

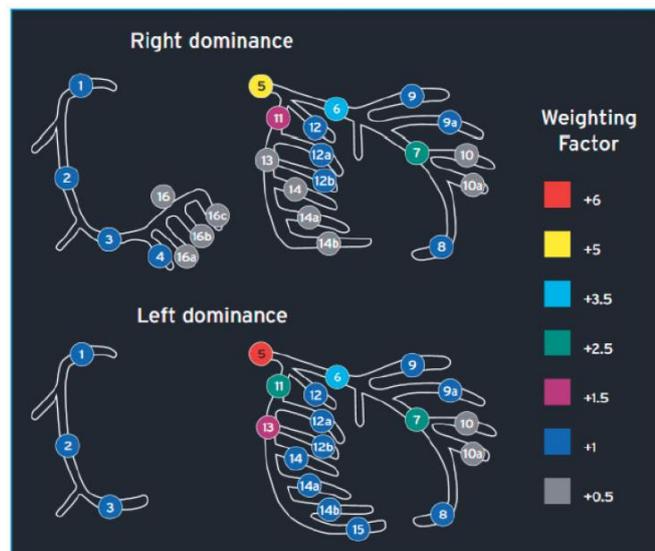
### 2.3.2.1. Kompleksitas lesi koroner

Angiografi koroner didefinisikan sebagai visualisasi radiografi dari pembuluh darah koroner setelah injeksi media kontras radiopaque. Angiografi koroner merupakan pemeriksaan gold standar untuk menentukan anatomi koroner dan derajat obstruksi lumen arteri koroner. Kriteria yang digunakan untuk menentukan indikasi dilakukan pemeriksaan angiografi koroner berdasarkan berbagai guideline dari tahun 2012. Tindakan ini menuntun prosedur revaskularisasi seperti PCI dan *coronary artery bypass grafting* (CABG). Terdapat beberapa metode yang biasa digunakan untuk menilai tingkat keparahan lesi koroner pada pemeriksaan angiografi koroner diantaranya skor SYNTAX, AHA/ACC/*lesion type*, dan skor modifikasi Gensini. Skor SYNTAX sering digunakan untuk menentukan jenis strategi penanganan yang akan direkomendasikan pada pasien PJK yaitu PCI atau CABG (Sianos et al. 2005; Neumann et al. 2019).

Skor SYNTAX (Synergy between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery) merupakan sistem skoring angiografi untuk menilai kompleksitas lesi pembuluh darah koroner. SYNTAX score berasal dari klasifikasi yang ada sebelumnya antara lain klasifikasi segmen arteri koroner menurut AHA, Leaman score, sistem klasifikasi lesi dari American College of Cardiology (ACC)/AHA, sistem klasifikasi untuk lesi bifurkasi dari *the Duke International Classification for Patient Safety* (ICPS) dan konsensus opini dari para 9 ahli di dunia. SYNTAX score dikembangkan untuk mengkarakteristikan vaskulatur koroner dalam kaitannya dengan jumlah lesi dan pengaruh fungsionalnya, lokasi dan kompleksitas lesi pembuluh darah koroner. Semakin tinggi SYNTAX score mengindikasikan penyakit yang lebih berat dan kompleks, tantangan teknik revaskularisasi yang lebih tinggi dan prognosis yang lebih buruk (Sianos et al. 2005; Neumann et al. 2019).

Arteri koroner dibagi menjadi 16 segmen menurut klasifikasi AHA. Pada sistem dominan kanan, RCA menyuplai  $\pm$  16% dan *left coronary artery* (LCA) menyuplai  $\pm$  84% aliran darah menuju ventrikel kiri. Sekitar 66% aliran dari LCA menuju LAD artery dan 33% menuju *left circumflex coronary artery* (LCX). Pada sistem dominan kiri, RCA tidak berkontribusi dalam suplai aliran darah ke ventrikel kiri. Pada sistem ini the *left main artery* (LM) menyuplai 100 % aliran darah

ke ventrikel kiri, yang dibagi menjadi 58% mengalir melalui LAD, dan 42% melalui LCX (Sianos et al. 2005; Neumann et al. 2019).



**Gambar 2. 5** Skema segmen arteri koroner

Sumber: Neumann, F. J., Miguel Sousa Uva, Anders Ahlsson, Fernando Alfonso, Adrian P. Banning, Umberto Benedetto, Robert A. Byrne, et al. 2019. "2018 ESC/EACTS Guidelines on Myocardial Revascularization." *European Heart Journal*. 40 (2): 87-165.

SYNTAX score dihitung dengan program komputer yang tersedia secara online pada situs jaringan atau dapat diunduh secara langsung pada komputer. SYNTAX score merupakan jumlah dari poin yang diberikan pada setiap lesi signifikan yang diidentifikasi dari skema segmen arteri koroner. Lesi dikatakan signifikan bila menyebabkan penurunan diameter lumen  $> 50\%$  pada pembuluh darah berdiameter  $> 1.5$  mm. Setiap segmen arteri koroner diberi skor sesuai kontribusi 12 aliran darah masing-masing segmen ke ventrikel kiri. Evaluasi anatomi pasien secara kolaborasi dan akan menghasilkan skoring yang paling akurat (Sianos et al. 2005; Neumann et al. 2019).

**Tabel 2.1** Skor dari 16 segmen arteri koroner

No. segmen	Dominasi kanan	Dominasi kiri
1 proksimal RCA	1	0
2 Mid RCA	1	0
3 Distal RCA	1	0
4 PDA	1	-
16 RPL	0,5	-
16a RPL	0,5	-
16b RPL	0,5	-
16c RPL	0,5	-
5 LM	5	6
6 Proksimal LAD	3,5	3,5
7 Mid LAD	2,5	2,5
8 Apikal LAD	1	1
9a D1	1	1
10 D2	0,5	0,5
10a D2a	0,5	0,5
11 proksimal LCX	1,5	2,5
12 itermediat/anterolateral	1	1
13 distal LCX	0,5	1,5
14 posterolateral kiri	0,5	1
14a posterolateral kiri a	0,5	1
14b posterolateral kiri b	0,5	1
15 posterior descending	-	1

Sumber: Sianos, Georgios, Marie Angele Morel, Arie Pieter Kappetein, Marie Claude Morice, Antonio Colombo, Keith Dawkins, Marcel van den Brand, et al. 2005. "The SYNTAX Score: An Angiographic Tool Grading the Complexity of Coronary Artery Disease." *Euro Intervention: Journal of Euro PCR in Collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 1 (2): 219-27.

Vaskulatur arteri koroner dan karakteristik dari setiap lesi koroner yang tercantum pada algoritma SYNTAX score harus dinilai secara lengkap. Setiap lesi 13 koroner yang signifikan perlu diberi skor secara terpisah. Lesi akan diberi skor dalam urutan numerik, oleh karena itu direkomendasikan untuk skoring lesi dari proksimal sampai ke distal untuk setiap arteri koroner. Lesi bifurkasio harus diberi skor sebagai satu lesi dan tidak sebagai dua lesi. Stenosis yang satu sama lain berjarak lebih jauh (lebih dari tiga diameter pembuluh darah) dinilai sebagai lesi yang berbeda. Setelah setiap lesi diberi skor, skor masing-masing lesi akan dijumlahkan secara otomatis dan SYNTAX score pasien secara keseluruhan akan dihitung SYNTAX score dikatakan rendah bila  $S < 22$ , sedang bila 23-32, dan tinggi

bila  $S > 33$ . SYNTAX score yang tinggi dikaitkan dengan peningkatan mortalitas kardiak dan kejadian kardiovaskular mayor yang buruk. SYNTAX score  $> 22$  juga mengidentifikasi kelompok dengan risiko tinggi mengalami kematian kardiak, independen terhadap umur, jenis kelamin, ACS, fraksi ejeksi dan derajat revaskularisasi. Berikut algoritma SYNTAX skor yaitu: (Sianos et al. 2005)

- a. Dominasi
- b. Jumlah lesi
- c. Segmen yang terlibat pada setiap lesi
- d. Oklusi total
  - Jumlah segmen yang terlibat
  - Usia dari oklusi total ( $>3$  bulan)
  - Morfologi oklusi total yang berujung tumpul
  - Adanya kolateral penghubung
  - Segmen pertama setelah oklusi yang tampak pada pengisian kontras dari arah depan dan belakang
  - Keterlibatan cabang sisi
- e. Trifurkasio: Jumlah segmen yang memiliki lesi 14
- f. Bifurkasio: Tipe dan angulasi antara distal pembuluh darah utama dan cabang sisi  $<20\%$
- g. Lesi aorto-ostial
- h. Pembuluh darah yang berliku-liku
- i. Panjang lesi  $>20\text{mm}$
- j. Kalsifikasi berat
- k. Trombus
- l. Penyakit difus atau pembuluh darah kecil

#### **2.4. Epidemiologi Penyakit Arteri Perifer dan Diabetes Mellitus**

Sebanyak lebih dari 170 juta orang di seluruh dunia menderita DM dan beban di seluruh dunia diproyeksikan meningkat menjadi 366 juta orang pada tahun 2030. DM merupakan faktor risiko utama untuk penyakit aterosklerotik serta mortalitas dan morbiditas kardiovaskular. Penyakit aterosklerotik tidak hanya meningkat dalam kejadian pada pasien diabetes, tetapi perjalanannya juga dipercepat, sehingga terhitung sebanyak 44% dari semua penyebab kematian. Aterosklerosis terkait DM dapat menyebabkan komplikasi, termasuk arteri koroner, pembuluh karotis, dan arteri ekstremitas bawah. *Peripheral Artery Disease (PAD)*

atau penyakit arteri perifer adalah aterosklerosis arteri ekstremitas bawah dan juga berhubungan dengan aterotrombosis pembuluh darah vaskular lainnya, termasuk sistem kardiovaskular dan serebrovaskular. Diabetes mellitus sangat meningkatkan risiko PAD, sekaligus mempercepat perjalanannya, membuat pasien ini lebih rentan terhadap kejadian iskemik dan gangguan status fungsional dibandingkan dengan pasien tanpa diabetes. PAD menyebabkan kecacatan jangka panjang yang signifikan pada pasien diabetes (Marso and Hiatt 2006).

PAD mempengaruhi 12 juta orang di Amerika Serikat. Gejala yang paling umum pada PAD adalah klaudikasio, ditandai dengan kram, nyeri atau nyeri di betis, paha atau bokong yang meningkat dengan aktivitas dan berkurang dengan istirahat. Namun, banyak pasien memiliki gejala atipikal yang mungkin memerlukan pengujian formal dengan tes ABI untuk mendiagnosis PAD (Marso and Hiatt 2006).

Faktor risiko terkuat untuk PAD adalah DM dan merokok, masing-masing dengan *odds ratio* 2,72 dan 1,88. Dengan penurunan tingkat merokok di negara-negara barat, DM diproyeksikan menjadi kontributor yang penting bagi perkembangan PAD. Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa intoleransi glukosa dikaitkan dengan prevalensi lebih dari 20% dari ABI abnormal dibandingkan dengan 7% pada mereka dengan toleransi glukosa normal. Selain itu, 20% - 30% dari pasien dengan PAD memiliki DM, meskipun hal ini mungkin diabaikan oleh sifat asimtomatik dari PAD yang kurang parah dan persepsi nyeri yang berubah pada pasien diabetes karena neuropati perifer (Marso and Hiatt 2006).

Usia, durasi diabetes, dan neuropati perifer dikaitkan dengan peningkatan risiko PAD pada pasien dengan DM yang sudah ada sebelumnya. Menggunakan ABI untuk mengidentifikasi PAD, prevalensi PAD pada orang dengan DM di atas 40 tahun diperkirakan 20%. Prevalensi ini meningkat menjadi 29% pada pasien dengan DM di atas 50 tahun. Tingkat keparahan dan durasi DM merupakan prediktor penting dari kejadian dan luasnya PAD, seperti yang diamati dalam Studi Diabetes Prospektif Inggris, di mana setiap peningkatan 1% pada hemoglobin glikosilasi berkorelasi dengan peningkatan 28% kejadian PAD, dan lebih tinggi. Tingkat kematian, komplikasi mikrovaskular dan amputasi mayor. Pasien dengan PAD yang menderita DM juga cenderung tinggal lebih lama di rumah sakit, menimbulkan biaya yang lebih besar, dan memperhitungkan penggunaan sumber

daya rumah sakit yang lebih besar dibandingkan dengan pasien dengan PAD saja (Marso and Hiatt 2006).

DM juga dikaitkan dengan PAD di bawah lutut yang lebih parah (misalnya, arteri poplitea, anterior tibialis, peroneal dan posterior tibialis), sedangkan faktor risiko seperti merokok dikaitkan dengan PAD yang lebih proksimal di pembuluh aorto-ilio-femoralis. Prevalensi PAD dan DM bersamaan sangat tinggi pada pasien yang memiliki iskemik tungkai bawah kritis, dengan lebih dari 50% pasien dengan *Chronic Limb Ischemic* (CLI) juga mengalami DM. Pada pasien dengan PAD, angka kejadian kardiovaskular selama periode 5 tahun, termasuk MI dan stroke, adalah 20%, dan angka kematian keseluruhan adalah 30%. Di antara mereka dengan CLI, 30% menjalani amputasi mayor, dan angka kematian 6 bulan adalah 20%. Pasien diabetes terdiri dari 25% -30% pasien yang menjalani revaskularisasi arteri koroner dan hingga 60% dari pasien dengan MI akut (Marso and Hiatt 2006).

Angka kejadian kardiovaskular dan serebrovaskular, baik yang fatal maupun non-fatal, meningkat pada pasien dengan PAD dan DM dibandingkan dengan pasien non diabetes dengan PAD. Mirip dengan kemungkinan yang lebih besar dari penyakit arteri koroner yang luas dan kompleks pada pasien diabetes, pasien dengan DM juga cenderung memiliki PAD yang lebih luas, dibandingkan dengan penyakit yang lebih fokus yang diamati pada mereka yang tidak menderita DM. Meskipun pasien dengan DM cenderung muncul belakangan dalam perjalanan perkembangan penyakit, kejadian klaudikasio intermiten juga lebih tinggi daripada pada non diabetes, seperti yang terlihat dalam penelitian Framingham. Dalam *cohort* tersebut, risiko klaudikasio yang terkait dengan DM meningkat 3,5 kali lipat pada pria dan 8,6 kali lipat pada wanita. Neuropati perifer bersamaan, yang mengurangi sensoris dan menyebabkan kurangnya gejala dari persepsi nyeri yang diminimalkan, dapat mempengaruhi pasien dengan DM dan PAD untuk datang dengan penyakit yang lebih lanjut, seperti ulkus iskemik atau gangren, dibandingkan dengan pasien tanpa DM. Prevalensi amputasi mayor pada pasien dengan DM juga lebih tinggi dibandingkan pada non diabetes, dengan angka berkisar antara 5 sampai 15 kali lebih besar pada beberapa penelitian (Marso and Hiatt 2006).

Hubungan risiko antara PAD dan DM dicatat sebagai timbal balik, sementara DM adalah faktor risiko untuk PAD, tingkat PAD yang lebih tinggi, hingga 30%, telah ditemukan pada pasien diabetes. *Studi Hoorn* selanjutnya mengklarifikasi perbedaan dalam prevalensi PAD antara pasien diabetes dan non-

diabetes, intoleransi glukosa dikaitkan dengan 20,9% prevalensi ABI kurang dari 0,9, relatif terhadap 7% pada mereka dengan toleransi glukosa normal. Selain itu, prevalensi PAD pada pasien diabetes cenderung diabaikan oleh kondisi asimtomatik, kurangnya pelaporan oleh pasien, dan persepsi nyeri yang berubah pada pasien diabetes karena neuropati perifer (Marso and Hiatt 2006).

## **2.5. Mekanisme Penyakit Arteri Perifer pada Diabetes Mellitus**

DM ditandai dengan hiperglikemia, dislipidemia, dan resistensi insulin. Keadaan patologis ini mendorong perkembangan dan progresi PAD melalui mekanisme yang mirip dengan yang ada pada penyakit arteri koroner. Mekanisme ini termasuk gangguan pada dinding pembuluh darah melalui peningkatan inflamasi vaskular dan disfungsi sel endotel, kelainan pada sel darah, termasuk sel otot polos dan trombosit, dan faktor yang mempengaruhi haemostasis. Kelainan vaskular yang menyebabkan aterosklerosis pada pasien DM sering terjadi sebelum diagnosis DM, dan keparahannya meningkat dengan memburuknya kontrol glukosa darah dan durasi DM. Secara bersama-sama, mekanisme ini kemungkinan berkontribusi pada peningkatan beban plak, ketidakstabilan plak, dan kompleksitas penyakit vaskular yang lebih besar (Manas, Bouzon, and Rodriguez 2009).

### **2.5.1. Inflamasi**

Inflamasi merupakan penanda risiko aterothrombosis. Di antara biomarker inflamasi, *C-reactive protein* (CRP) dikaitkan dengan perkembangan PAD dan gangguan regulasi glukosa. CRP juga mempunyai peran patofisiologi langsung dengan meningkatkan produksi faktor jaringan pro-koagulan, molekul adhesi leukosit, dan zat kemotaktik. CRP menyebabkan gangguan pada tonus vaskular dengan menghambat *endothelial nitric oxide synthase* (eNOS), yang menghasilkan *nitric oxide* (NO) melalui jalur dependen phosphoinositol-3-kinase. Selain itu, CRP merusak fibrinolisis melalui produksi zat seperti inhibitor aktivator plasminogen-1, yang menghalangi pemecahan plasminogen menjadi plasmin, suatu fibrinolitik. Semua faktor ini pada pasien diabetes meningkatkan kerentanan dinding pembuluh darah terhadap perkembangan aterosklerosis (Mañas, Bouzon, and Rodríguez 2009).

DM juga dikaitkan dengan peningkatan sirkulasi sitokin pro-inflamasi seperti *tumor necrosis factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ) dan *interleukin-6*. Sitokin ini mengikat reseptor permukaan sel endotel dan mengaktifkan *nuklir factor* (NF)- $\kappa\beta$ . Proses ini

mendorong transkripsi molekul adhesi sel endotel, yang mengarah pada peningkatan pengikatan leukosit dan trombosit ke permukaan endotel, sehingga mendorong trombogenesis. Inflamasi dan ketidakstabilan plak juga dapat meningkat karena migrasi leukosit yang meningkat, yang dikaitkan dengan peningkatan risiko ruptur dan pembentukan trombus selanjutnya (Mañas, Bouzon, and Rodríguez 2009).

### **2.5.2. Disfungsi endotel**

Sel endotel memediasi interaksi antara elemen sel darah dan dinding pembuluh darah, sehingga mempengaruhi aliran darah, nutrisi, koagulasi, dan keseimbangan antara trombosis dan fibrinolisis. Sel endotel juga melepaskan zat yang penting untuk fungsi dan struktur pembuluh darah, termasuk NO, spesies oksigen reaktif, dan endotel. Insulin sangat penting untuk induksi persinyalan phosphoinositol (PI)-3 kinase, mengarah ke produksi NO dan relaksasi sel otot polos. NO juga menghambat aktivasi platelet dan membatasi migrasi dan proliferasi *vascular smooth muscle cell* (VSMC). Dengan memediasi interaksi antara leukosit dan dinding pembuluh darah, NO juga mempunyai peran penting dalam vasodilatasi dan inflamasi (Thiruvoipati, Kielhorn, and Armstrong 2015).

Hiperglikemia, resistensi insulin, dan produksi *free fatty acid* (FFA) semuanya mengurangi ketersediaan NO pada pasien diabetes. Hiperglikemia merusak fungsi eNOS, meningkatkan stress oksidatif dengan memproduksi spesies oksigen reaktif di endotel dan VSMC. Faktor-faktor ini menghambat vasodilatasi endotel. Resistensi insulin menginduksi kelebihan produksi FFA, yang mengaktifkan *protein kinase C* (PKC), menghambat PI-3 kinase (agonis penting dari eNOS), dan menghasilkan spesies oksigen reaktif. Mediator ini menghambat produksi NO, sehingga menyebabkan disfungsi endotel dan menyebabkan kerentanan yang lebih besar dari lapisan vaskular terhadap aterosklerosis (Thiruvoipati, Kielhorn, and Armstrong 2015).

DM juga dikaitkan dengan peningkatan produksi *advanced glycation end products* (AGEs), yang dibentuk dengan mengikat gula pereduksi menjadi gugus amino bebas melalui reaksi *Maillard*. Interaksi AGEs dengan reseptornya dapat meningkatkan sintesis faktor transkripsi pro-inflamasi seperti NF- $\kappa$ B dan protein aktivator 1. Selain penurunan fungsi endotel dan gangguan pembentukan NO, faktor-faktor ini juga menyebabkan peningkatan kemotaksis leukosit, adhesi, transmigrasi, dan transformasi menjadi sel busa. Proses terakhir merupakan

langkah pertama dalam pembentukan plak ateromatosa (Thiruvoipati, Kielhorn, and Armstrong 2015).

### **2.5.3. Migrasi *vascular smooth muscle cell* (VSMC)**

Migrasi VSMC dari lapisan medial ke lapisan intimal dikaitkan dengan pengendapan matriks ekstraseluler yang kompleks, sehingga menstabilkan ateroma. Ini akan mengurangi risiko pecahnya plak yang terkait dengan trombotosis. Pada pasien diabetes, plak memiliki lebih sedikit VSMC, meningkatkan kemungkinan ruptur dan trombotosis. Selain itu, modifikasi lipid yang dicatat pada pasien diabetes, seperti lipoprotein densitas rendah teroksidasi, dapat meningkatkan apoptosis VSMC. Sindrom metabolik yang menentukan hasil DM dalam peningkatan produksi spesies oksigen reaktif, penghambatan PI-3 kinase dan peningkatan regulasi PKC, reseptor AGE dan NF- $\kappa$ B, yang selanjutnya mempromosikan fenotipe aterogenik di VSMCs. Faktor-faktor ini selanjutnya berkontribusi pada peningkatan apoptosis VSMC dan peningkatan regulasi faktor jaringan proaterogenik pada pasien diabetes, mengganggu sintesis kolagen, senyawa penting penstabil plak. DM juga dikaitkan dengan peningkatan MMP, yang selanjutnya memecah kolagen, yang menyebabkan ketidakstabilan plak. Oleh karena itu, DM tidak hanya meningkatkan aterosklerosis tetapi juga mengganggu kestabilan plak, memicu pembentukan trombus dan mempengaruhi hasil klinis (Thiruvoipati, Kielhorn, and Armstrong 2015).

DM juga meningkatkan regulasi dan aktivitas endotelin-1, protein yang mengaktifkan reseptor *endothelin-A* pada VSMC, yang menyebabkan peningkatan tonus vaskular. Hiperaktivasi reseptor *endothelin-A* yang tidak teratur dapat menyebabkan vasokonstriksi patologis. *Endothelin-1* juga bertanggung jawab untuk meningkatkan retensi garam dan air, menginduksi sistem reninangiotensin, dan menyebabkan hipertrofi otot polos pembuluh darah. Zat vasoaktif lainnya, seperti vasokonstriktor prostanoid dan angiotensin II juga meningkat dalam produksinya, selanjutnya menginduksi vasokonstriksi (Thiruvoipati, Kielhorn, and Armstrong 2015).

### **2.5.4. Fungsi trombosit**

Trombosit memediasi interaksi antara fungsi vaskular dan trombotosis. Oleh karena itu, disfungsi platelet dapat mempercepat aterosklerosis, serta berdampak pada destabilisasi plak dan meningkatkan atherothrombotosis. Trombosit mengambil glukosa tanpa tergantung insulin, yang pada gilirannya PKC dan menurunkan produksi NO. Stress oksidatif juga meningkat ketika trombosit mengambil glukosa,

sehingga meningkatkan agregasi trombosit. Adhesi trombosit meningkat pada pasien diabetes karena ekspresi P-selektin yang disregulasi pada permukaan trombosit (Thiruvoipati, Kielhorn, and Armstrong 2015; Severino et al. 2018).

Pasien diabetes juga mengalami peningkatan regulasi dari reseptor platelet, seperti glikoprotein Ib (yang berikatan dengan von Willebrand Factor) dan reseptor IIb/IIIa (integral interaksi platelet-fibrin) reseptor ini memediasi adhesi dan agregasi platelet, sehingga menyebabkan trombosis. Regulasi kalsium intra-platelet, penting untuk regulasi perubahan bentuk dan agregasi trombosit, serta untuk produksi tromboksan, juga terganggu pada pasien diabetes, selanjutnya berkontribusi pada aterosklerosis (Thiruvoipati, Kielhorn, and Armstrong 2015; Severino et al. 2018).

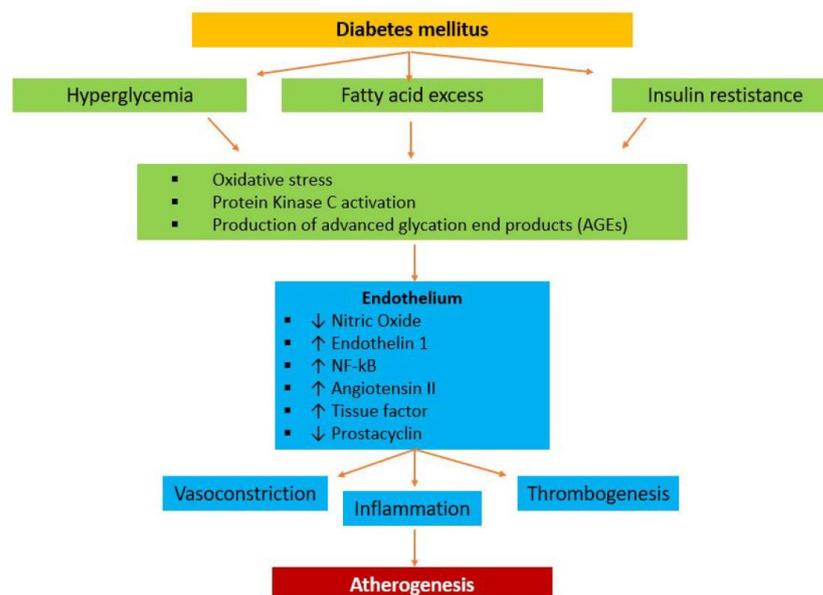
#### **2.5.5. Koagulasi**

DM dan keadaan hiperglikemik dapat meningkatkan hiperkoagulabilitas melalui peningkatan regulasi faktor jaringan oleh sel endotel dan VSMC. Kondisi ini juga meningkatkan produksi faktor koagulasi VIIA dan menurunkan antikoagulan, seperti antitrombin dan produksi protein C. DM juga merusak fungsi fibrinolitik dan menginduksi produksi *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1). Secara bersama-sama, faktor-faktor ini meningkatkan risiko pecahnya plak aterosklerotik dan selanjutnya pembentukan thrombus. Peningkatan koagulasi darah dan produksi fibrinogen juga terjadi pada pasien DM. Ini terlihat melalui ABI abnormal pada pasien dengan PAD serta perkembangan dan komplikasi PAD (Thiruvoipati, Kielhorn, and Armstrong 2015; Severino et al. 2018).

#### **2.5.6. Restenosis setelah angioplasti**

Kadar glukosa yang meningkat secara akut dapat menyebabkan inflamasi, proliferasi otot polos, produksi matriks abnormal, dan inaktivasi faktor relaksasi yang diturunkan dari endotel. Selain itu, hiperglikemia dapat memengaruhi ekspresi faktor pertumbuhan fibroblast dan mengubah faktor pertumbuhan- $\alpha$ , yang mendorong proliferasi sel otot polos dan produksi matriks ekstraseluler. Peningkatan TNF- $\alpha$  dan CRP, serta stress oksidatif dan disfungsi endotel, juga dapat berperan dalam menjelaskan tingkat restenosis pada pasien dengan nilai glukosa darah yang lebih tinggi pada saat angioplasti. Hiperglikemia akut juga menginduksi produksi monosit chemoattractantprotein-1, yang telah dikaitkan dengan risiko restenosis yang lebih tinggi. Restenosis pada pasien dengan DM dapat dijelaskan dengan keadaan inflamasi abnormal, stress oksidatif, fungsi

endotel dan trombosit pada pasien dengan hiperglikemia akut (Thiruvoipati, Kielhorn, and Armstrong 2015; Severino et al. 2018).



**Gambar 2.6** Patofisiologi aterosclerosis pada diabetes mellitus

Sumber: Severino, Paolo, Andrea D'Amato, Lucrezia Netti, Mariateresa Pucci, Marialaura De Marchis, Raffaele Palmirotta, Maurizio Volterrani, Massimo Mancone, and Francesco Fedele. 2018. "Diabetes Mellitus and Ischemic Heart Disease: The Role of Ion Channels." *International Journal of Molecular Sciences* 19 (3).

## 2.6. Outcome Pasien dengan Penyakit Arteri Perifer dan Diabetes Mellitus

Outcomes dari pasien dengan diabetes dan PAD tergantung pada interaksi antara faktor-faktor seperti komorbiditas pasien, adanya infeksi, neuropati, dan faktor imunologi. Kontrol glikemik yang buruk dikaitkan dengan prevalensi PAD yang lebih tinggi dan risiko hasil yang merugikan, termasuk kebutuhan untuk operasi bypass ekstremitas bawah, amputasi atau kematian. Kontrol glikemik yang buruk juga dikaitkan dengan hasil yang lebih buruk setelah operasi vaskular atau intervensi endovaskular. Karena itu penting untuk mengidentifikasi terapi yang dapat mempengaruhi mekanisme patofisiologi multifaktorial DM untuk memberikan pengobatan jangka panjang yang efektif (Thiruvoipati, Kielhorn, and Armstrong 2015).

Intervensi gaya hidup, seperti penurunan berat badan, aktivitas fisik, dan pengurangan asupan kolesterol dan lemak, akan membantu mengurangi risiko perkembangan dari intoleransi glukosa menjadi diabetes, serta meningkatkan

faktor risiko kardiovaskular. Penghentian tembakau juga penting dan dikaitkan dengan hasil yang lebih baik setelah intervensi bedah dan endovaskular. Pengurangan faktor risiko sekunder tersebut dapat membantu mengurangi prevalensi dan keparahan PAD pada pasien diabetes dan juga meminimalkan efek samping pasca revaskularisasi (Thiruvoipati, Kielhorn, and Armstrong 2015).

DM dikaitkan dengan risiko yang lebih tinggi dan PAD yang lebih luas dibandingkan dengan penderita non diabetes. Ini juga berkorelasi dengan risiko kematian yang lebih besar dan gangguan kualitas hidup. Mekanisme di mana diabetes menginduksi aterosklerosis adalah multifaktorial dan termasuk proses inflamasi, gangguan berbagai jenis sel di dalam dinding pembuluh darah, promosi koagulasi, dan penghambatan fibrinolisis. Faktor-faktor ini meningkatkan kerentanan pembuluh darah terhadap aterosklerosis, serta ketidakstabilan yang membuat plak rentan pecah dan trombosis. Penting bagi dokter, mulai dari kardiologi dan penyakit dalam hingga bedah vaskular, untuk bekerja sama dan menggunakan pendekatan multidisiplin untuk meningkatkan hasil klinis pada populasi pasien ini. Meskipun penderita diabetes memiliki risiko lebih tinggi terhadap hasil yang merugikan jika dibandingkan dengan penderita non diabetes, angka tersebut meningkat berkat kemajuan terbaru dalam farmakologi dan teknik prosedur. Sebagai contoh, percobaan seperti TRITON-TIMI 38 dan PLATO menunjukkan hasil klinis yang lebih baik dengan *prasugrel* atau *ticagrelor* dibandingkan dengan clopidogrel setelah PCI, tidak jelas apakah manfaat serupa terlihat pada pasien DM dengan PAD (Aboyans et al. 2017).

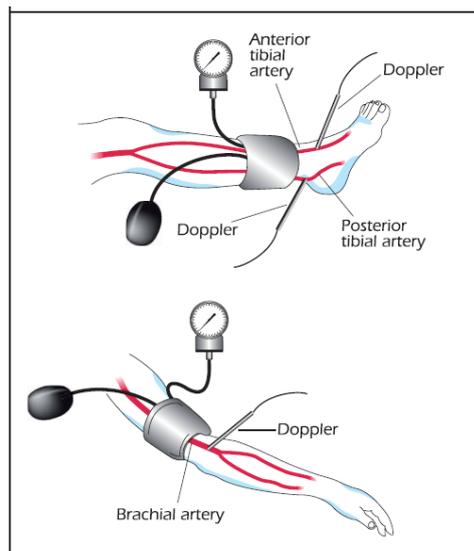
Skrining untuk PAD dianjurkan dalam pedoman internasional (Bosevski 2012)(Bosevski 2012). Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa ABI adalah indeks untuk penyakit vaskular kolusif dan kini dianggap sebagai prediktor independen dari penyakit koroner (Leng et al. 1996). ABI sebagai modalitas non-invasif dan sederhana, memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi untuk diagnosis PAD. DUS juga merupakan langkah pertama dalam pemeriksaan vaskular untuk skrining dan diagnosis. Penelitian sebelumnya telah menunjukkan korelasi PAD dengan jumlah lesi arteri koroner dan kompleksitas lesi yang lebih tinggi. Korelasi ini mungkin berkontribusi pada hasil kardiovaskular yang lebih buruk (Falcao et al. 2013; Sadeghi et al. 2011).

## **2.7. Metode Diagnostik untuk *Peripheral Arterial Disease***

### **2.7.1. Ankle brachial index**

ABI adalah alat non-invasif yang berguna untuk diagnosis dan pengawasan *Lower Extremity Artery Disease* (LEAD). Ini juga merupakan penanda kuat dari aterosklerosis dan risiko kardiovaskular.  $ABI \leq 0,90$  dikaitkan rata-rata dengan peningkatan risiko kematian dan kardiovaskular 2 hingga 3 kali lipat.  $ABI > 1,40$  menunjukkan pengerasan arteri (kalsifikasi arteri medial) dan juga dikaitkan dengan risiko kejadian kardiovaskular dan mortalitas yang lebih tinggi. Hal ini umum terjadi pada pasien usia lanjut, sebagian besar pada mereka dengan diabetes atau penyakit ginjal kronis. Ketika ditambahkan ke skor risiko, ABI memungkinkan estimasi risiko ditingkatkan pada sepertiga dan seperlima perempuan dan laki-laki berisiko rendah. Ini adalah metode penilaian risiko kardiovaskular yang valid di berbagai kelompok etnis, tidak bergantung pada faktor risiko. Berbeda dengan skor kalsium koroner dan ketebalan intima-media karotis, ABI tidak mahal dan memakan waktu minimal. Pengukuran ABI dapat mengidentifikasi risiko pasien untuk kejadian ekstremitas bawah, yang membutuhkan perhatian untuk pencegahan luka kaki (Al-Qaisi et al. 2009; Aboyans et al. 2018).

*Ankle brachial pressure index* (ABPI) atau *ankle brachial index* (ABI) adalah rasio tekanan darah di pergelangan kaki dengan tekanan darah di lengan atas (brachium). Dibandingkan dengan lengan, tekanan darah yang lebih rendah di kaki menunjukkan arteri yang tersumbat karena PAD. ABPI dihitung dengan membagi tekanan darah sistolik di pergelangan kaki dengan tekanan darah sistolik di lengan (M M McDermott et al. 2000; Aboyans et al. 2018).



**Gambar 2.7** Cara mengukur ABI

Sumber: Aboyans, Victor, Jean Baptiste Ricco, Marie Louise Bartelink, Martin Bjorck, Marianne Brodmann, Tina Cohner, Jean Philippe Collet, et al. 2017. “[2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS)].” *Kardiologia polska* 75 (11): 1065–1160.

$$ABPI_{Leg} = \frac{P_{Leg}}{P_{Arm}}$$

**Gambar 2.8** Perhitungan dengan menggunakan ABI

Sumber: Aboyans, Victor, Jean Baptiste Ricco, Marie Louise Bartelink, Martin Bjorck, Marianne Brodmann, Tina Cohner, Jean Philippe Collet, et al. 2017. “[2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS)].” *Kardiologia polska* 75 (11): 1065-1160.

Tes ABPI adalah alat yang digunakan untuk penilaian non-invasif dari penyakit vaskular perifer. Penelitian telah menunjukkan sensitivitas ABPI adalah 90% dengan spesifisitas 98% yang sesuai untuk mendeteksi stenosis yang signifikan secara hemodinamik > 50% di arteri tungkai utama, yang ditentukan oleh angiogram (Rooke et al. 2012; Aboyans et al. 2018).

ABPI adalah rasio tekanan pergelangan kaki tertinggi terhadap arteri *brachialis*. ABPI antara dan termasuk 0,90 dan 1,29 dianggap normal, sedangkan yang kurang dari 0,9 menunjukkan penyakit arteri. Nilai ABPI 1,3 atau lebih besar

juga dianggap abnormal, dan menunjukkan kalsifikasi dinding arteri dan pembuluh darah, yang menunjukkan penyakit vaskular perifer (Desai, Blumenthal, and Greenland 2014; Sorace, Ronai, and Churilla 2010).

**Tabel 2.2** Interpretasi nilai ABI

	Supine Resting Ankle Brachial Index	Postexercise Ankle Brachial Index
<b>Normal</b>	<b>&gt;1.0</b>	<b>No change or increase</b>
<b>Mild disease</b>	<b>0.8–0.9</b>	<b>&gt;0.5</b>
<b>Moderate disease</b>	<b>0.5–0.8</b>	<b>&gt;0.2</b>
<b>Severe disease</b>	<b>&lt;0.5</b>	<b>&lt;0.2</b>

*Updated from Squires RW. Pathophysiology and clinical features of cardiovascular diseases. In: Kaminsky LA, editor. ACSM's Resource Manual for Guidelines for Exercise Testing and Prescription. 5th ed. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins; 2006. pp. 411–38. Reprinted with permission from Squires RW.*

Sumber: Sorace, Paul, Peter Ronai, and James R Churilla. 2010. "Peripheral Artery Disease: Exercise Is Medicine." ACSM's Health & Fitness Journal 14 (1): 23–29.

Studi pada tahun 2006 menunjukkan bahwa ABPI yang abnormal dapat menjadi prediktor independen dari kematian, karena mencerminkan beban aterosklerosis. Sehingga memiliki potensi untuk skrining penyakit arteri koroner, meskipun tidak ada rekomendasi berbasis bukti yang dapat dibuat tentang skrining pada pasien berisiko rendah karena uji klinis kurang (Shammas 2007; Sorace, Ronai, and Churilla 2010).

### 2.7.2. Duplex Ultrasonography (DUS)

*Duplex Ultrasonography* (DUS) merupakan langkah awal dalam pemeriksaan vaskular baik untuk skrining maupun diagnosis. DUS mencakup *echocardiography* B-mode, modalitas Doppler gelombang berdenyut, kontinu, warna dan daya untuk mendeteksi dan melokalisasi lesi vaskular serta mengukur tingkat dan keparahannya melalui kriteria kecepatan. Teknik yang lebih baru, seperti pencitraan aliran atau *echocardiography* langsung tiga dimensi (3D), serta penggunaan agen kontras ultrasonik, lebih meningkatkan kinerja DUS, meskipun penggunaannya masih terbatas. DUS dapat mendeteksi penyakit arteri subklinis

(misalnya plak karotis), yang penting untuk penilaian risiko kardiovaskuler (Verim and Tasci 2013).

Individu dengan PAD memiliki risiko yang sangat tinggi untuk kejadian kardiovaskular dan serebrovaskular, prognosis berkorelasi dengan tingkat keparahan PAD yang diukur dengan ABI. PAD meningkatkan mortalitas akibat penyakit kardiovaskular secara signifikan. PAD mempunyai risiko 20%, kejadian koroner dalam 10 tahun (Shammas 2007).

*Catheter angiography* (CA) direkomendasikan sebagai standar referensi dalam diagnosis PAD. Namun, potensi kekurangan dari metode ini termasuk kebutuhan akses vaskular, risiko radiasi dan paparan zat kontras. *Magnetic resonance angiography* (MRA), *computerized tomography angiography* (CTA) dan Doppler US saat ini merupakan metode pencitraan alternatif. Meskipun, alat ini kurang invasif dibandingkan dengan CA, kekhawatiran terkait penggunaan radiasi masih tetap ada pada CTA. Selain itu, penggunaan zat kontras berpotensi menimbulkan risiko pada angiografi yang dilakukan dengan CTA atau MRA. Namun, melakukan ultrasonografi Doppler tidak memiliki risiko tersebut. Oleh karena itu, penting untuk memeriksa nilai sebenarnya dari US Doppler dalam pemeriksaan diagnostik PAD pada tungkai bawah (Verim and Tasci 2013).

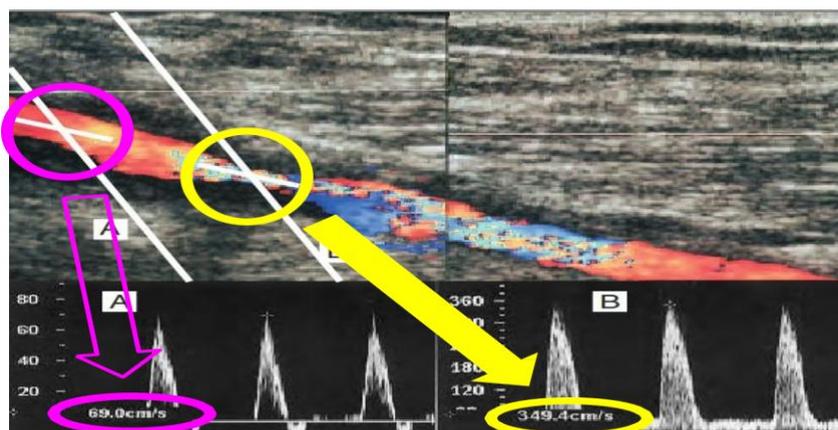
Pada ekstremitas bawah, citra B-mode ultrasonografi Doppler arteri diperoleh untuk evaluasi yang jelas dari struktur anatomi dan plak ateromatosa. Pada arteri ekstremitas bawah normal, terdapat pola aliran tiga fase, disebut juga pola aliran triphasic. Pertama, aliran kecepatan tinggi dihasilkan dari siklus jantung, kemudian aliran terbalik terjadi pada diastol awal yang diikuti oleh kecepatan aliran progresif di diastol akhir. Bentuk gelombang trifasik ini adalah karakteristik arteri yang menyuplai lapisan otot, yang memiliki tahanan perifer tinggi. Selama latihan atau iskemik transient, terjadi hilangnya pola triphasik. Pada penyakit arteri oklusif, kecepatan aliran meningkat di daerah di mana lumen menyempit. Sebaliknya, resistensi vaskular menurun akibat sirkulasi kolateral dan vasodilatasi di bagian distal obstruksi. Seiring perkembangan penyakit, aliran triphasic berkurang menjadi aliran bifasik. Hal ini pada awalnya disebabkan oleh hilangnya elastisitas yang disebabkan oleh pengerasan arteri. Jika penyakit berkembang lebih jauh, aliran kehilangan sifat pulsatilnya ke sinyal monofasik dengan peningkatan aliran diastolik karena vasodilatasi regional. Dengan menggunakan USG, derajat penyakit arteri pada ekstremitas bawah diklasifikasikan menjadi 4 kategori, antara lain: 1) normal (stenosis 0%), 2)

stenosis 1-49%, 3) stenosis 50-99%, dan 4) oklusi total (100% stenosis). Kriteria kecepatan untuk penilaian stenosis arteri tungkai bawah didasarkan pada kecepatan sistolik puncak (PSV) dan rasio kecepatan (VR) ketika kecepatan aliran normal PSV lebih rendah dari 1,5 dan VR adalah 1,5 : 1. Dalam kasus stenosis 0-49% PVS ditemukan antara 1,5 dan 2, dan VR ditemukan 1,5-2 : 1. Untuk stenosis antara 50-99%, PVR ditemukan > 2.0 dan VR dihitung sebagai > 4 : 1. Kriteria diagnostik untuk stenosis 50-99% yang penting secara hemodinamik dengan kecepatan sistolik puncak dua kali lipat pada lesi jika dibandingkan dengan segmen yang lebih proksimal (lebih besar dari 200 cm / s, dengan bukti turbulensi) (Verim and Tasci 2013; Jager, Ricketts, and Strandness 1985; Hartshorne 2005).

**Tabel 2.3** Kecepatan aliran sistolik puncak normal dan diameter arteri rata-rata

Artery	Peak Velocity $\pm$ SD (cm/s)	Diameter $\pm$ SD (cm)
External iliac	119 $\pm$ 22	0.79 $\pm$ 0.13
Common femoral	114 $\pm$ 25	0.82 $\pm$ 0.14
Superficial femoral (proximal)	91 $\pm$ 14	0.60 $\pm$ 0.12
Superficial femoral (distal)	94 $\pm$ 14	0.54 $\pm$ 0.11
Popliteal	69 $\pm$ 14	0.52 $\pm$ 0.11

Sumber: Jager, K A, H J Ricketts, and D E Jr Strandness. 1985. "Duplex Scanning for the Evaluation of Lower Limb Arterial Disease." In Non invasive Diagnostic Techniques in Vascular Disease. St. Louis: Mosby. 619–31.



**Figure 9.19** An SFA stenosis is assessed using spectral Doppler. A: Measurement of the peak systolic velocity just proximal to the stenosis. B: Measurement of the peak systolic velocity across the stenosis. The peak systolic velocity ratio is calculated by dividing B by A, producing a velocity ratio of 5. This would indicate a severe stenosis.

**Gambar 2.9** Pengukuran nilai stenosis menggunakan spektral dopler

Sumber: Hartshorne, Thrush A. 2005. Peripheral Vascular Ultrasound: How, Why, and When. 2nd ed. London: Elsevier Churchill Livingstone.

Pathophysiologic state and explanation	Waveform figure
<p><b>Peripheral artery: &lt; 50% diameter stenosis</b>            PSV increases slightly but is less than double that in the normal adjacent proximal segment (velocity ratio &lt; 2).<sup>41</sup> Typically, there is a multiphasic waveform with rapid upstroke and no appreciable increase in diastolic velocity. Spectral broadening is pansystolic.</p>	
<p><b>Peripheral artery: 50–74% diameter stenosis</b>            When the lumen of the artery is significantly narrowed, a pressure-flow gradient is present at the stenotic site. PSV increases by more than 100% (velocity ratio &gt; 2) compared to the normal adjacent proximal segment.<sup>41</sup>            The early diastolic reverse flow component is commonly lost (may be residual in a high-velocity state with extensive collateralization) with continuous, pandiastolic forward flow in response to decreased vascular resistance in the distal tissue bed. Spectral broadening is present.</p>	
<p><b>Peripheral artery: &gt; 75% diameter stenosis</b>            Severe arterial narrowing results in at least a fourfold increase in PSV (velocity ratio &gt; 4) compared to the normal proximal adjacent segment.<sup>41</sup> The waveform is monophasic, diastolic velocity may be increased, and a spectral bruit is commonly noted adjacent to the zero-flow baseline.</p>	

**Gambar 2.10** Kriteria kecepatan untuk penilaian stenosis ekstremitas bawah

Sumber: Kim, Esther S.H., Aditya M. Sharma, Robert Scissons, David Dawson, Robert T. Eberhardt, Marie Gerhard Herman, Joseph P. Hughes, et al. 2020. "Interpretation of Peripheral Arterial and Venous Doppler Waveforms: A Consensus Statement from the Society for Vascular Medicine and Society for Vascular Ultrasound." *Vascular Medicine (United Kingdom)* 25 (5): 484-506. <https://doi.org/10.1177/1358863X20937665>.

Sekitar 30 tahun yang lalu, studi klinis awal menyimpulkan bahwa ultrasonografi Doppler dapat digunakan dalam diagnosis PAD pada ekstremitas bawah. Pada tahun berikutnya, banyak penulis mempresentasikan data yang menunjukkan bahwa CA dapat digantikan oleh *ultrasonography* (USG) doppler. Sebagai hasil dari kemajuan teknologi yang cepat dan pengurangan biaya, peralatan ultrasonografi Doppler digunakan di banyak rumah sakit dan klinik. Studi klinis yang dirancang dengan baik yang melakukan perbandingan langsung antara USG doppler dan CA. Dalam semua penelitian yang dilakukan hingga saat ini, ukuran sampel tetap cukup kecil karena angiografi (standar referensi) adalah metode invasif. Dalam sebuah penelitian awal yang dirancang dengan baik yang dilakukan pada total 40 pasien, USG doppler ditemukan memiliki sensitivitas 92% dan spesifisitas 98% pada penyakit *aortoiliac*. Untuk penyakit femoropopliteal, nilai-nilai ini dihitung masing-masing menjadi 88% dan 98%. Keberhasilan ultrasonografi Doppler dalam menunjukkan stenosis, sensitivitas dan spesifisitas mencapai 100% pada arteri *aortoiliac* dan hingga 90% dan 100% pada arteri femoropopliteal (Verim and Tasci 2013; Kim et al. 2020).

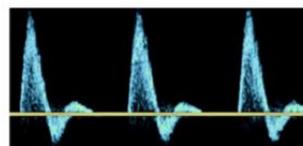
Sensitivitas USG doppler ditemukan menurun di bagian distal ekstremitas dalam sebuah penelitian yang mengevaluasi 24 pasien dan 213 segmen arteri dengan tujuan menghitung sensitivitas USG doppler dalam mendeteksi stenosis di arteri di bawah lutut. Penulis menyimpulkan bahwa ultrasonografi memiliki keberhasilan yang cukup tinggi dalam mendeteksi stenosis pada arteri tungkai bawah. Pada studi lain yang mengevaluasi 134 segmen arteri pada 25 pasien, USG doppler dan CA dilakukan pada pasien dengan klaudikasio. Kombinasi kedua metode tersebut berkorelasi baik dalam mendeteksi stenosis yang signifikan dan oklusi total. Pada penelitian ini, penulis menyimpulkan bahwa sensitivitas dan spesifisitas USG doppler masing-masing adalah 89% dan 95%, ketika angiografi dianggap sebagai standar emas. Selain itu, ditentukan bahwa angiografi menunjukkan area yang tersumbat secara lebih luas. Ultrasonografi Doppler memiliki nilai sensitivitas / spesifisitas berikut untuk mendeteksi stenosis  $\geq 50\%$ , arteri femoralis utama 86/96%, arteri femoralis superfisialis naik 95/98%, arteri femoralis superfisialis desenden 97/90%, arteri poplitea atas lutut 84/90%, arteri poplitea bawah lutut 47/98%, dan tibioperoneal 25/100. Terjadinya stenosis di beberapa daerah (yang merupakan kondisi yang sering diamati) menurunkan sensitivitas metode ini. Ada konsistensi keseluruhan yang signifikan antara USG doppler dan arteriografi. Sensitivitas dan nilai spesifisitas (keduanya 88%)

dilaporkan untuk segmen femoropopliteal. Selain itu, juga ditemukan bahwa USG doppler juga dapat direkomendasikan untuk mengevaluasi penyakit infrapopliteal. (Verim and Tasci 2013; Kim et al. 2020).

Pada salah satu studi yang dilakukan hingga saat ini, CA dan Doppler USG pada 177 kaki dan 3108 segmen arteri (630 aortoiliac, 531 femoralis, 885 femoropopliteal dan 1062 leg and ankle vessel) dari 90 pasien. Pada penelitian ini, stenosis Doppler USG menentukan bahwa sensitivitas dan spesifisitas stenosis arteri femoralis ditemukan masing-masing 100% dan 99%. Nilai oklusi yang sesuai juga ditemukan 100% dan 99%. Untuk arteri *aortoiliac*, arteri femoropopliteal dan stenosis arteri yang lebih distal, nilai sensitivitas masing-masing adalah 88%, 95% dan 82%, sedangkan nilai spesifisitas 99% untuk semua segmen ini. Penulis menyimpulkan bahwa USG doppler memiliki sensitivitas keseluruhan 92% dan spesifisitas 99% untuk stenosis menggunakan angiografi di semua arteri tungkai bawah, yang cukup sebanding dengan metode invasif tersebut (Sarangi et al. 2012).

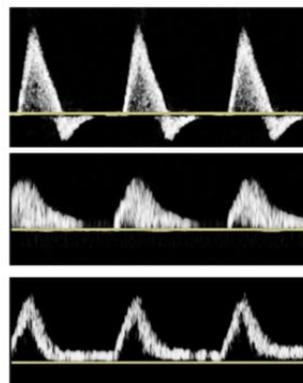
#### **Multiphasic**

*Previous alternate terms: triphasic; biphasic*  
Waveform crosses the zero-flow baseline and contains both forward and reverse velocity components.



#### **Monophasic**

Waveform does not cross the zero-flow baseline throughout any part of the cardiac cycle; blood flows in a single direction.  
*Note: if the waveform does not cross the zero-flow baseline it is considered monophasic.*



**Gambar 2.11** Bentuk gelombang arteri ekstremitas bawah

Sumber: Kim, Esther S.H., Aditya M. Sharma, Robert Scissons, David Dawson, Robert T. Eberhardt, Marie Gerhard Herman, Joseph P. Hughes, et al. 2020. "Interpretation of Peripheral Arterial and Venous Doppler Waveforms: A Consensus Statement from the Society for Vascular Medicine and Society for Vascular Ultrasound." *Vascular Medicine (United Kingdom)* 25 (5): 484-506. <https://doi.org/10.1177/1358863X20937665>.

## 2.8. Keterbatasan

USG doppler memiliki sensitivitas yang hampir sama terhadap angiografi, terutama pada stenosis atau oklusi arteri femoropopliteal. Namun, sensitivitasnya di daerah krural relatif lebih rendah. Hal ini dapat dijelaskan sebagian oleh variabilitas teknik antar-pengamat, yang mungkin lebih jelas terlihat dengan berkurangnya diameter. Tingkat variasi antar pengamat telah diteliti secara ilmiah dalam studi klinis. Ketika stenosis  $\geq 50\%$ , perbedaan ketergantungan operator ditemukan cukup rendah, kecuali untuk arteri. Selain itu, adanya DM (yang diketahui menyebabkan kalsifikasi awal pada dinding pembuluh darah) tidak menyebabkan variasi dalam pembacaan USG doppler (Verim and Tasci 2013).

Dalam beberapa penelitian, USG doppler dilaporkan mengalami kesulitan dalam membedakan stenosis 99% dari oklusi total. Selain itu, obesitas dan adanya gas usus dapat mempersulit pencitraan kualitas arteri. Ada sejumlah studi yang dilakukan pada arteri di bawah lutut dan sensitivitas dan spesifisitas ditemukan masing-masing 75-83% dan 77-95%. Arteri distal seringkali sulit untuk dicitrakan karena mereka ukuran kecil. Selain itu, kalsifikasi dinding pembuluh darah yang berkaitan dengan usia atau yang dipercepat dengan mudah mengganggu sinyal Doppler. Namun, masalah terakhir ini memiliki keuntungan dari penggunaan USG doppler dalam mendeteksi area yang kurang kalsifikasi yang sesuai untuk anastomosis pada subjek yang direncanakan untuk menjalani pendekatan bedah (Verim and Tasci 2013).

Meskipun USG doppler adalah teknik non-invasif, sekitar seperlima dari pasien melaporkan nyeri ringan atau ketidaknyamanan selama atau segera setelah prosedur. Selain itu, penerapan metode ini tidak dapat dilakukan di area dengan bisul atau bekas luka yang ditandai. Arteriografi Doppler di seluruh ekstremitas bawah bergantung pada operator, yang mungkin lebih sulit dilakukan pada individu atau mobilitas yang buruk (Verim and Tasci 2013).

Bukti terkini menunjukkan bahwa USG doppler dapat berhasil digunakan dalam diagnosis dan tindak lanjut PAD pada ekstremitas bawah yang merupakan kondisi umum dan serius. Karena penyakit ini lebih sering terjadi pada orang tua, ultrasonografi Doppler memiliki keuntungan sebagai prosedur non-invasif tanpa memerlukan kontras. USG doppler direkomendasikan oleh pedoman terbaru sebagai alat diagnostik pertama yang dipilih ketika pengukuran ABI tidak tersedia. USG doppler sebagian besar digunakan untuk menyingkirkan adanya PAD pada

tungkai bawah karena spesifisitasnya yang tinggi, terutama apabila tidak adanya stenosis  $\geq 50\%$  (Verim and Tasci 2013).

## 2.9. Korelasi

Prevalensi PAD pada tungkai bawah pada populasi umum  $> 55$  tahun adalah antara 10% dan 25% dan meningkat seiring bertambahnya usia. Mayoritas populasi yang terkena tanpa gejala. Penyakit arteri perifer, baik yang bergejala maupun tanpa gejala, merupakan faktor risiko untuk penyakit koroner non-fatal dan fatal serta kejadian serebrovaskular. Pasien dengan PAD saja memiliki risiko kematian relatif yang sama dari penyebab kardiovaskular seperti mereka yang menderita penyakit koroner atau serebrovaskular. Risiko kematian pada pasien PAD dalam 10 tahun adalah 4 kali lebih banyak daripada mereka yang tidak menderita penyakit (Sarangi et al. 2012).

Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa indeks ABI, indeks untuk penyakit vaskular oklusif, sekarang dianggap sebagai prediktor independen dari koroner dan serebrovaskular, serta morbiditas dan mortalitas. Penelitian dilakukan untuk menghubungkan dan memperkuat hubungan PAD dengan CAD menggunakan ABI. Penyakit arteri perifer adalah penyakit oklusi arteri. Istilah ini banyak digunakan untuk merujuk pada penyakit arteri kronis pada kaki yang berasal dari aterosklerotik. Aterosklerosis sejauh ini merupakan penyebab paling umum ( $> 90\%$ ) masalah arteri di kaki. Patologi ini disebut sebagai *arteriosclerosis obliterans* oleh kelompok studi WHO. Rasio antara tekanan arteri sistolik di pergelangan kaki dan arteri *brachialis*, yaitu ABI ditetapkan sebagai indeks yang valid untuk mengidentifikasi pasien dengan PAD asimtomatik. Beberapa studi penting seperti *Edinburgh Artery Study* (1992), *Framingham Study* (1970–1996), *The San Diego Study* (1992), dan *The Rotterdam Study* (1998) bahwa ABI telah menunjukkan prevalensi PAD asimtomatik jauh lebih tinggi daripada penyakit simtomatik (Sarangi et al. 2012).

Pengukuran ABI adalah satu-satunya alat diagnostik yang paling berguna dalam mengevaluasi PAD. *Studi San Diego* menemukan risiko tinggi kematian kardiovaskular di antara subjek dengan ABI abnormal ( $< 0.8$ ). Setelah 8 tahun masa tindak lanjut, ABI  $< 0,9$  dikaitkan dengan total kematian 2,4 kali lebih tinggi dan meningkatkan risiko kematian kardiovaskular. Risiko kematian total dan kardiovaskular lebih tinggi pada pasien dengan ABI  $< 0,9$ , dengan perkiraan risiko relatif antara 1,5 dan 1,8. Risiko kematian dan kejadian vaskular non-fatal lebih

tinggi pada pasien yang memiliki ABI rendah bersamaan dengan faktor risiko seperti diabetes atau kolesterol darah tinggi. ABI yang rendah adalah salah satu prediktor kejadian vaskular fatal atau non-fatal. Sementara nilai ABI sebagai indikator prognostik negatif tampak jelas, tampak juga bahwa kelainan subklinis dalam indeks mengarah ke prognosis negatif seperti pada pasien simptomatik. Kelainan vaskular subklinis terdeteksi dengan ABI, meningkatkan risiko yang lebih besar untuk terjadinya penyakit dibandingkan pada pasien tanpa gangguan subklinis. Penelitian ini dilakukan pada populasi tertentu yang terdiri dari pasien rawat inap > 45 tahun dengan satu atau lebih faktor risiko untuk PAD dengan parameter diagnostik ABI, 18% subjek mengalami PAD. Populasi berusia antara 50 tahun dan 69 tahun dengan diabetes atau merokok dan usia > 70 tahun ditemukan prevalensi sebesar 29%. Usia < 55 tahun memiliki prevalensi 19%. Pada usia antara 55 tahun dan 74 tahun dan menemukan prevalensi 9%. Namun, Populasi > 55 tahun dengan stroke, TIA, CAD atau dua atau lebih banyak faktor risiko menemukan prevalensi hanya 6,4%. Prevalensi pada kelompok umur 45–54 tahun hanya 10,2%. Hal ini meningkat menjadi 18,7% pada kelompok usia 55-64 tahun dan 24,8% pada kelompok usia > 65 tahun. Terjadinya penyakit arteri perifer meningkat seiring bertambahnya usia. Sebagian besar penelitian menyimpulkan hubungan linier antara usia dan PAD. Kejadian PAD pada laki-laki 15,38% dan pada perempuan 25,64%. Kategori jenis kelamin pada PAD, tidak bermakna secara statistik dalam berbagai penelitian (Sarangi et al. 2012).

Aspek penting dari penelitian ini adalah menilai terjadinya PAD simptomatik dan asimtomatik berdasarkan keberadaan kladukasio intermitten. Dalam penelitian ini, 4,8% subjek menggambarkan gejala kladukasio intermitten. Dari jumlah tersebut 1% tidak memiliki PAD. Keseluruhan kejadian kladukasio intermitten dalam populasi penelitian adalah 3,8%. Meskipun prevalensi PAD dalam penelitian ini adalah 18%, namun prevalensi gejala PAD hanya 3,8%. Terjadinya kladukasio intermitten telah meningkat seiring bertambahnya usia (Sarangi et al. 2012).

Subjek dengan usia < 55 tahun memiliki kejadian 1,2%, usia antara 55 tahun dan 64 tahun kejadiannya 6,5%, sedangkan pada subjek berusia > 65 tahun didapatkan kejadian 9,6%. Hal ini menguatkan fakta bahwa perkembangan PAD terjadi dengan bertambahnya usia. Terjadinya penyakit asimtomatik (13%) dan subjek yang sakit tanpa gejala (79%) menunjukkan bahwa skrining populasi

berisiko dengan tes sederhana seperti pengukuran ABI harus dilakukan dalam praktik klinis (Sarangi et al. 2012).

Berdasarkan ABI, populasi penelitian dibagi menjadi penyakit ringan, sedang, dan berat dan 72% subjek dilaporkan menderita penyakit ringan (ABI 0,7-0,89). ABI yang rendah antara 0,8 dan 0,9 memiliki spesifisitas tinggi 92% untuk memprediksi CAD dan 87% untuk mortalitas kardiovaskular. ABI <0,9 dapat secara independen memprediksi infark miokard fatal selain faktor risiko. Mayoritas populasi penelitian memiliki ABI rendah tetapi PAD asimtomatik. Namun, berisiko tinggi untuk kejadian koroner dan kardiovaskular dan harus menjadi target tindakan pencegahan (Sarangi et al. 2012).

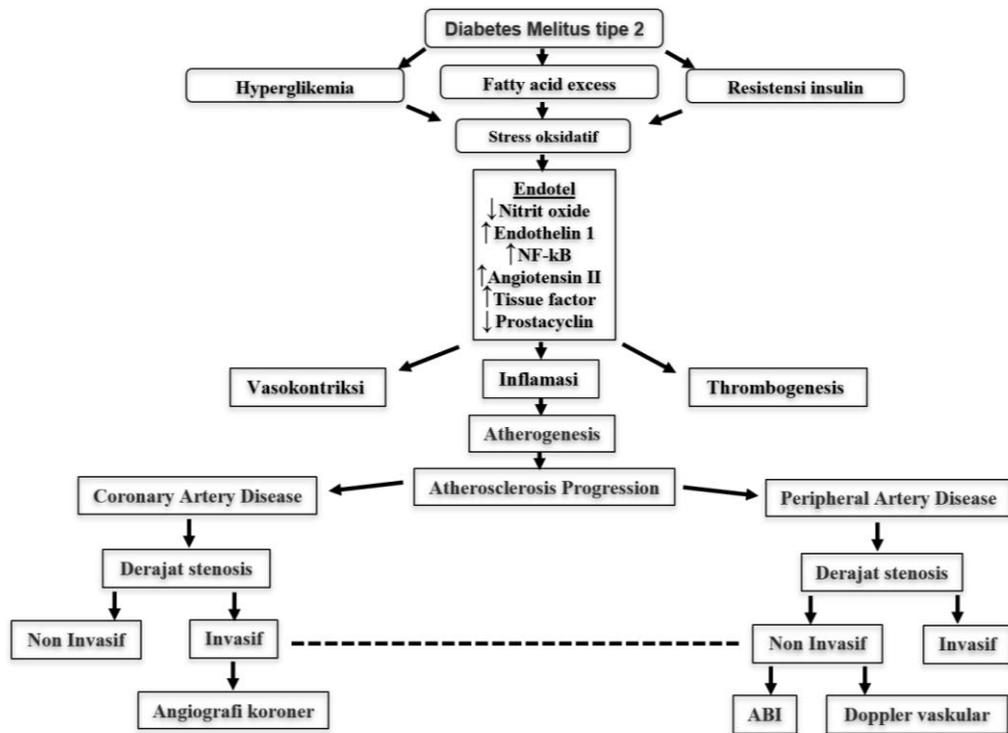
Hasil penelitian menyimpulkan bahwa 20,98% pasien DM mengalami PAD dan nilai p untuk DM sebagai faktor risiko bermakna secara statistik. Sebanyak 50% pasien dengan DM ditemukan memiliki PAD. Dalam penelitian ini, kejadian PAD pada penderita diabetes > 55 tahun usia naik menjadi 24%. Namun, terlepas dari tingginya prevalensi dan komplikasi yang dapat diakibatkan oleh PAD, skrining penyakit pada penderita diabetes masih belum lazim dilakukan secara rutin. Dalam penelitian ini, 21% adalah perokok dan semuanya adalah perempuan. Kejadian PAD pada perokok sekitar 36% lebih tinggi secara signifikan dibandingkan non-perokok (20%). Empat puluh empat persen kasus positif PAD adalah perokok. Merokok sebagai faktor risiko memiliki nilai p yang signifikan secara statistik (0,001). PAD 2,5 kali lebih banyak pada perokok. Dalam penelitian ini, PAD 2 kali lebih banyak pada perokok dibandingkan bukan perokok dengan nilai p yang signifikan (Sarangi et al. 2012).

Penelitian ini memiliki 55% subjek sebagai penderita hipertensi 18,63% memiliki PAD sedangkan proporsi yang sama 16% di antara non-hipertensi memiliki PAD. Nilai P tidak signifikan secara statistik (nilai P 0,676). Hipertensi meningkatkan risiko PAD. Kejadian CAD di antara pasien yang mengalami PAD adalah 2 kali lebih banyak dibandingkan mereka yang tidak menderita PAD. Di antara kasus PAD positif, CAD muncul di 46,88%. Hanya 20% dari kasus PAD negatif memiliki CAD. Korelasi kuat ditemukan terjadi antara PAD dan CAD (P = 0,001; signifikan secara statistik). Meskipun ABI adalah tes yang relatif sederhana untuk dilakukan, tes ini masih sangat jarang digunakan dalam praktik klinis (Sarangi et al. 2012).

### **2.10. Outcome**

Terdapat korelasi yang kuat antara PAD dan CAD. Mengingat populasi yang semakin berumur dan terjadi peningkatan terkait penyakit pembuluh darah aterosklerotik. Kesadaran dan implementasi ABI dalam praktik klinis umum masih buruk. Tes sederhana dan murah seperti ABI dapat meningkatkan diagnosis PAD dalam praktik klinis dan dengan demikian dapat membantu mencegah CAD dan kematian dengan berbagai terapi. Dari semua pasien dengan CAD, 7-16% memiliki LEAD, yang berhubungan dengan prognosis yang lebih buruk, bahkan tetap asimtomatik. Di sisi lain, pada pasien dengan LEAD, CAD terjadi pada 70% pasien (Aboyans et al. 2018). Diagnosis yang benar dan pengawasan pasien, penting untuk pencegahan perkembangan penyakit dan pencegahan sekunder yang efektif dari kejadian koroner di masa depan (Sarangi et al. 2012).

2.11. Kerangka Teori



2.12. Kerangka Konsep

