

BAB I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Peripheral Artery Disease (PAD) merupakan kondisi patologis yang ditandai oleh penyempitan atau oklusi total aliran darah pada arteri perifer, terutama pada segmen distal pembuluh darah (Parwani et al., 2023a). Saat ini *PAD* dialami oleh lebih dari 230 juta orang dewasa secara global. Faktor risiko *PAD* mirip dengan penyakit jantung koroner dan penyakit serebrovaskular, terutama diabetes mellitus dan kebiasaan merokok, serta berkaitan erat dengan morbiditas dan mortalitas akibat penyakit kardiovaskular (Horváth et al., 2022). Penyakit ini disebabkan oleh aterosklerosis yang dapat mempengaruhi arteri di berbagai bagian tubuh kecuali jantung dan otak, namun istilah *PAD* biasanya merujuk pada gangguan pada arteri ekstremitas inferior, termasuk kondisi tanpa gejala, *intermittent claudication* (nyeri saat berjalan), dan ischemia kronis yang mengancam keselamatan anggota tubuh (*Chronic Limb Threatening Ischemia/CLTI*). Oleh sebab itu, diagnosis dini, pengendalian faktor risiko, dan pencegahan sekunder sangat penting untuk menurunkan risiko kejadian penyakit kardiovaskular. Pada kasus *PAD* berat, pengobatan *CLTI* bertujuan untuk meningkatkan fungsi anggota tubuh, mempercepat penyembuhan luka, dan menjaga keselamatan tungkai dari risiko amputasi (Criqui et al., 2021a).

Di Asia, prevalensi *PAD* berada pada kisaran 6-10%. Angka kejadian *PAD* cenderung meningkat seiring bertambahnya usia, dengan prevalensi mencapai 20 persen pada individu berusia 40 tahun dan meningkat menjadi 29 persen pada usia 50 tahun. Faktor risiko utama *PAD* meliputi diabetes mellitus, hipertensi, dislipidemia, dan kebiasaan merokok (Alghanimi et al., 2023; Nordanstig et al., 2023). Menurut data *Global Burden of Disease (GBD)* tahun 2019, prevalensi global *PAD* per 100.000 penduduk pada kelompok usia 40-44 tahun adalah 332,32 untuk pria dan 621,11 untuk wanita. Angka ini meningkat secara signifikan dengan bertambahnya usia, sampai mencapai 17.195,57 pada pria dan 24.965,3 pada wanita yang berusia 95 tahun ke atas (Horváth et al., 2022).

Peripheral artery disease (PAD) semakin diakui sebagai suatu kondisi inflamasi kronik, di mana proses inflamasi memegang peranan sentral dalam mekanisme awal maupun progresi penyakit. Inflamasi terjadi sebagai akibat penumpukan plak aterosklerotik yang berkelanjutan pada dinding arteri, sehingga memicu rekrutmen dan aktivasi berbagai sel imun. Proses ini dapat memperburuk disfungsi endotel, meningkatkan kerentanan plak terhadap instabilitas, menyebabkan penyempitan lumen arteri yang lebih lanjut, serta berkontribusi terhadap kejadian klinis yang tidak menguntungkan, termasuk progresivitas penyakit dan meningkatnya risiko *chronic limb-threatening ischemia* (CLTI). Berbagai biomarker inflamasi telah dievaluasi sebagai kandidat penanda prognostik pada PAD seperti CRP, Interleukin-6 (IL-6), Growth Differentiation Factor 15 (GDF15), Chitinase-3-Like Protein 1 (CHI3L1/YKL-40), Serum Amyloid A (SAA), Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α), Tumor Necrosis Factor- α Receptor 1 (TNFR1), Lipocalin-2 (LCN2), Calprotectin, Osteoprotegerin (OPG), α -Defensin, Plasma Pentraxin 3 (PTX3), Anti-Phosphorylcholine IgM dan Galectin-3 (Khan *et al.*, 2025; Scalise *et al.*, 2025)

Mirip dengan penyakit arteri koroner (CAD), PAD juga memicu jalur inflamasi. Faktor-faktor pro-aterosklerosis, seperti hiperlipidemia dan kerusakan oksidatif, dapat memicu inflamasi sistemik. Inflamasi ini dianggap sebagai mekanisme inti dari pembentukan aterosklerotik. Hal ini menyebabkan pelepasan sitokin pro-inflamasi, yang mengakibatkan peningkatan jumlah neutrofil. Bersamaan dengan itu, keadaan inflamasi ini juga dikaitkan dengan jumlah limfosit yang rendah. Rasio neutrofil terhadap limfosit (*Neutrophil to Lymphocyte Ratio/NLR*) telah muncul sebagai indikator yang lebih unggul dibandingkan dengan jumlah sel darah putih individu dalam menilai berbagai kondisi inflamasi, seperti penyakit kardiovaskular, penyakit hati kronis, keganasan, sindrom gangguan pernapasan akut, dan sepsis. *NLR* merupakan marker inflamasi yang valid yang diukur pada pemeriksaan darah rutin, dan terkait dengan tingkat keparahan PAD (Teperman *et al.*, 2017a).

Pencitraan radiologi memainkan peran penting dalam diagnosis distribusi level PAD dan untuk perencanaan terapi revaskularisasi (Alghanimi *et al.*, 2023) (Aday and Matsushita, 2021a). *Gold standard* saat ini untuk diagnosis PAD adalah

DSA (Digital Subtraction Angiography) yang menunjukkan sensitivitas dan spesifisitas tertinggi dalam mendeteksi lesi stenotik arteri. Keunggulan lain dari teknik ini adalah kemampuannya untuk melakukan terapi intervensional dalam satu sesi pemeriksaan. Namun, *DSA* merupakan prosedur invasif yang membawa risiko tertentu, sehingga panduan klinis saat ini lebih merekomendasikan penggunaan modalitas pencitraan non-invasif (Jardinet, 2024).

Pemeriksaan *Color Doppler Ultrasound* merupakan pemeriksaan radiologi non-invasif yang dapat dilakukan untuk diagnosis PAD dengan keunggulannya yang tidak menggunakan radiasi pengion dan tidak memerlukan bahan kontras, namun memiliki keterbatasan yaitu bergantung pada keterampilan operator, bidang pandang yang terbatas, dan keterbatasan penilaian terhadap pembuluh darah yang mengalami kalsifikasi (Csore, Drake and Roy, 2023). Modalitas yang umum dipakai untuk evaluasi kasus dugaan PAD meliputi *CT Angiography (CTA)* dan *Magnetic Resonance Angiography (MRA)*. Kedua teknik ini memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang serupa dalam mendeteksi PAD. *Computed Tomography Angiography (CTA)* sering digunakan karena dapat menilai dinding dan lumen pembuluh darah dengan baik. Sehingga memberikan gambaran anatomi terperinci dari sistem arteri untuk menentukan level PAD dan untuk merencanakan prosedur tindakan revaskularisasi (Jardinet, 2024).

Sejauh ini, penelitian telah dilakukan untuk menyelidiki hubungan antara biomarker *NLR* dengan PAD. Hasil *systematic review* dan meta-analisis Kurniawan et al menunjukkan bahwa rasio neutrofil terhadap limfosit memiliki kemampuan prediktif yang cukup baik terhadap kejadian mortalitas semua penyebab (*all-cause mortality, ACM*) dan *major adverse limb events (MALE)* pada pasien dengan peripheral artery disease (PAD), terutama untuk luaran jangka pendek (Roy B. Kurniawan et al., 2024a). Tepermen et al. melakukan penelitian retrospektif yang mengevaluasi hubungan antara *NLR* dan tingkat keparahan PAD ekstremitas inferior berdasarkan pemeriksaan *peripheral angiography* dan hasil data laboratorium. Penelitian ini menunjukkan hubungan yang bermakna antara peningkatan rasio neutrofil terhadap limfosit dengan keberadaan peripheral artery disease (PAD) multilevel berat dibandingkan dengan penyakit yang terbatas pada

level suprapopliteal atau infrapopliteal saja (OR 1,11 [1,03–1,19]; $p = 0,007$). Hubungan ini tetap signifikan setelah dilakukan penyesuaian terhadap usia (OR 1,09 [1,01–1,17]; $p = 0,02$), usia, jenis kelamin, ras, dan indeks massa tubuh (OR 1,08 [1,00–1,16]; $p = 0,046$), serta setelah penyesuaian lebih lanjut terhadap usia, jenis kelamin, ras, indeks massa tubuh, hipertensi, diabetes melitus, penyakit arteri koroner, dan kadar kreatinin (OR 1,07 [1,00–1,15]; $p = 0,049$) (Teperman *et al.*, 2017a). Berdasarkan uraian diatas, peneliti tertarik untuk mengevaluasi derajat keparahan PAD dengan *NLR* sebagai biomarker inflamasi sederhana yang didapatkan dari hasil pemeriksaan darah rutin. Derajat keparahan PAD akan diukur melalui pemeriksaan *MSCT Angiography* extremitas inferior. Skema rancangan penelitian ini memiliki keunggulan dengan menggunakan pemeriksaan radiologi minimal invasif, ketersediaannya yang luas, waktu pemeriksaan yang singkat, dan biaya yang relatif terjangkau dibandingkan dengan pemeriksaan DSA yang invasif dan ketersediaannya yang terbatas (Sihar Mulia Tobing, Diandra Atmadikoesoemah and Zulkarnain, 2024).

1.2 RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan uraian latar belakang masalah di atas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

Apakah terdapat korelasi antara Stenosis Arteri Ekstremitas Inferior Menggunakan *MSCT Angiography Run Off* Dengan *Neutrophil to Lymphocyte Ratio* Pada Pasien *Peripheral Artery Disease*.

1.3 TUJUAN PENELITIAN

1.3.1 TUJUAN UMUM

Mengetahui korelasi Stenosis Arteri Ekstremitas Inferior Menggunakan *MSCT Angiography Run Off* Dengan *Neutrophil to Lymphocyte Ratio* pada Pasien *Peripheral Artery Disease*.

1.3.2. TUJUAN KHUSUS

1. Menentukan nilai neutrofil pada pasien *Peripheral Artery Disease*
2. Menentukan nilai limfosit pada pasien *Peripheral Artery Disease*

3. Menentukan nilai *neutrophil to lymphocyte ratio (NLR)* pada pasien *Peripheral Artery Disease*
4. Menentukan korelasi derajat stenosis arteri ekstremitas inferior dengan *neutrophil to lymphocyte ratio* pada pasien *Peripheral Artery Disease*
5. Menentukan hubungan jumlah letak stenosis arteri ekstremitas inferior pada kedua ekstremitas dengan *neutrophil to lymphocyte ratio* pada pasien *Peripheral Artery Disease*
6. Menentukan hubungan NLR dengan status luka pada pasien *Peripheral Artery Disease*
7. Menentukan hubungan derajat stenosis dengan arteri kolateral pada pasien *Peripheral Artery Disease*
8. Menentukan hubungan arteri kolateral dengan *neutrophil to lymphocyte ratio* pada pasien *Peripheral Artery Disease*

1.4 HIPOTESIS

Hipotesis yang diajukan dalam penelitian ini adalah terdapat korelasi Stenosis Arteri Ekstremitas Inferior Menggunakan *MSCT Angiography Run Off* Dengan *Neutrophil to Lymphocyte Ratio* Pada Pasien *Peripheral Artery Disease*: Semakin tinggi derajat stenosis arteri ekstremitas inferior, semakin tinggi nilai NLR pada pasien *PAD*

1.5 MANFAAT PENELITIAN

Manfaat teoritik:

Memberikan informasi ilmiah tentang korelasi Stenosis Arteri Ekstremitas Inferior Menggunakan *MSCT Angiography Run Off* Dengan *Neutrophil to Lymphocyte Ratio* Pada Pasien *Peripheral Artery Disease*

Manfaat aplikatif:

1. Dari hasil penelitian ini, nilai derajat stenosis arteri ekstremitas inferior pada *Peripheral Artery Disease* diharapkan dapat menentukan strategi pengobatan pasien
2. Dari hasil penelitian ini, nilai *NLR* diharapkan dapat menjadi faktor prognostik untuk menentukan keparahan *Peripheral Artery Disease*

Manfaat metodologi:

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan acuan untuk penelitian selanjutnya terkait faktor resiko *PAD* yang dikaitkan dengan Derajat Stenosis Arteri Ekstremitas Inferior dan menilai marker inflamasi lainnya yang terkait *Peripheral Artery Disease*

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Peripheral Artery Disease*

2.1.1. Definisi

Secara historis, istilah *peripheral artery disease* (PAD) dan penyakit vaskular perifer telah digunakan secara umum. Terminologi ini sering kali mencakup sebagian atau semua penyakit aterosklerosis yang terpisah dari penyakit jantung, termasuk penyakit arteri karotis, arteri ginjal, arteri tungkai, dan aorta. *PAD* menggambarkan penyumbatan sebagian atau seluruh aliran darah di arteri distal tubuh (Criqui *et al.*, 2021a; Parwani *et al.*, 2023a).

Variasi dalam presentasi klinis *PAD* sekitar 10% hingga 30% pasien menunjukkan gejala klasik berupa *intermittent claudication*, yaitu nyeri betis saat beraktivitas yang hilang dalam waktu kurang dari 10 menit setelah istirahat. Sisanya, sebagian (20%–50%) tidak mengalami gejala kaki saat aktivitas atau memiliki gejala kaki yang tidak khas (40%–50%). Gejala kaki yang tidak khas dapat berupa nyeri atau ketidaknyamanan yang muncul saat istirahat, nyeri yang tidak menyebabkan pasien berhenti berjalan, atau ketidaknyamanan yang tidak konsisten hilang dengan istirahat. Gejala-gejala ini seringkali dapat disalahartikan sebagai tanda arthritis ekstremitas bawah atau penyakit degeneratif tulang belakang (Criqui *et al.*, 2021a;). *CLTI* didefinisikan sebagai nyeri kronis saat istirahat dan/atau adanya kehilangan jaringan (ulkus atau gangren) pada ekstremitas bawah akibat iskemia. *CLTI* merupakan penyakit tungkai dan berpotensi mengancam jiwa serta merupakan *PAD* stadium akhir, yang terjadi pada sekitar 10% pasien *PAD* (Tummala, Amin and Mehta, 2020).

Peripheral Artery Disease dapat muncul dalam berbagai bentuk, semua terkait dengan risiko tinggi kejadian kardiovaskular, sehingga pengendalian faktor risiko yang dapat dimodifikasi menjadi kunci dalam penanganan penyakit (Nordanstig *et al.*, 2023b).

2.1.2 Epidemiologi

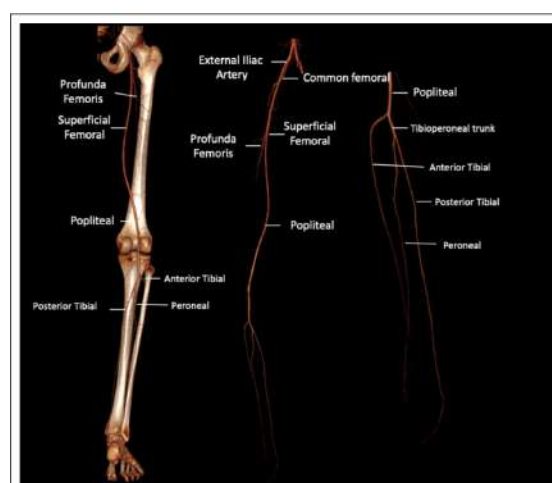
Peripheral Artery Disease merupakan penyebab ketiga morbiditas aterosklerosis, setelah penyakit jantung koroner dan stroke. Tinjauan sistematis terhadap 34 penelitian (22 dari negara berpendapatan tinggi dan 12 dari negara berpendapatan rendah dan menengah) menunjukkan bahwa prevalensi *PAD* adalah sekitar 5% pada usia 40 hingga

44 tahun dan sekitar 12% pada usia 70 hingga 74 tahun pada pria dan wanita di negara berpendapatan tinggi. Prevalensi *PAD* pada wanita di negara berpendapatan rendah dan menengah sangat mirip dengan di negara berpendapatan tinggi, tetapi estimasi yang sesuai untuk pria di negara berpendapatan rendah dan menengah dibandingkan dengan negara berpendapatan tinggi adalah masing-masing sekitar 2% dan sekitar 8%. Antara tahun 2000 dan 2010, jumlah orang yang hidup dengan *PAD* meningkat sebesar 13,1% di negara berpendapatan tinggi dan 28,7% di negara berpendapatan rendah dan menengah (Criqui *et al.*, 2021a). Dalam penelitian multi-pusat terhadap 6625 pasien di Korea, Cina, Taiwan, Hong Kong, Indonesia, Thailand dan Filipina, usia rata-rata adalah $63,7 \pm 8,2$ tahun, dan frekuensi *PAD* adalah 17,7% menggunakan $ABI \leq 0,9$ (Venketasubramanian *et al.*, 2024).

2.1.3 Anatomi arteri extremitas inferior

Arteri yang mensupply tungkai bawah dibagi menjadi tiga segmen, yaitu:

- Aorto-iliac (AI) - aorta dan arteri iliaca communis (CIA), eksternal (EIA), dan internal (IIA); disebut sebagai aliran '*inflow*' arteri ke kaki.
- Femoro-popliteal (FP) - arteri femoralis communis (CFA), arteri femoralis profunda (DFA), arteri femoralis superficial (SFA), dan arteri popliteal (PA) pada level lutut.
- Infra-popliteal (IP) – truncus tibio-peroneal (TPT) dan tiga arteri crural - arteri tibialis anterior (ATA), arteri tibialis posterior (PTA) dan arteri peroneal (PerA), yang disebut sebagai aliran '*outflow*' arteri.



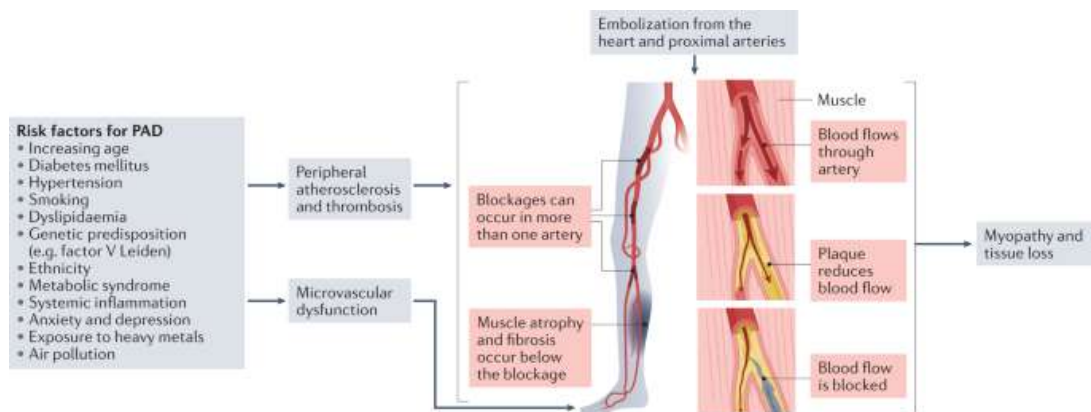
Gambar 2.1 Anatomi percabangan arteri extremitas inferior (Qazi *et al.*, 2022)



Gambar 2.2. Anatomi arteri “inflow dan outflow” extremitas inferior (Shetty *et al.*, 2025)

2.1.4 Faktor Resiko

Sekitar 70% kasus *PAD* dapat dijelaskan oleh faktor risiko yang sudah diketahui seperti usia lanjut, hipertensi, dislipidemia, merokok, dan diabetes. Usia lanjut merupakan salah satu faktor risiko terkuat untuk *PAD*, yang serupa dengan penyakit aterosklerotik lainnya. Menurut data *National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)*, sekitar 15% individu yang berusia 70 tahun ke atas mengalami *PAD*, sementara pada kelompok usia 40-49 tahun angkanya hanya sekitar 1%. Prevalensi *PAD* hampir meningkat dua kali lipat setiap satu dekade setelah usia 40 tahun di berbagai kelompok ras dan etnis. Oleh karena itu, Pedoman *AHA/ACC 2016* menganjurkan skrining *PAD* dengan metode *Ankle-Brachial Index (ABI)* dilakukan pada orang berusia 65 tahun ke atas, atau pada usia lebih muda jika terdapat faktor risiko lain (Aday and Matsushita, 2021b).



Gambar 2.3. Faktor risiko *PAD* (Golledge, 2022).

Merokok dan diabetes merupakan faktor risiko utama untuk *PAD*, dan keduanya sering ditemukan bersamaan dalam pasien yang mengalami kondisi ini. Merokok menyebabkan gangguan vasomotor, peradangan, dan modifikasi lipid serta

meningkatkan produksi *reactive oxygen species (ROS)*, memperparah kerusakan vaskular. Sementara itu, diabetes menyebabkan angiopati akibat status metabolik abnormal yang ditandai hyperglycemia kronis, resistensi insulin, dan pelepasan asam lemak bebas yang berlebihan. Kedua kondisi ini menyebabkan stres oksidatif yang berperan dalam komplikasi vascular (Alnima et al., 2023; Acosta et al., 2025).

Hipertensi merupakan salah satu penyebab utama pembentukan plak aterosklerotik. Interaksi tekanan darah tinggi dengan sel endotel dianggap sebagai mekanisme dua arah. Disfungsi endotel menurunkan sintesis oksida nitrat, yang menyebabkan penurunan vasodilatasi dan akhirnya akan menyebabkan hipertensi. Pengatur tekanan darah lainnya, seperti RAAS, memainkan peran utama dalam menjaga tekanan darah. Meskipun tujuan RAAS adalah untuk mengoptimalkan tekanan darah, sistem ini dapat bersifat maladaptif, yang berkontribusi terhadap rigiditas arteri akibat disfungsi endotel (Parwani et al., 2023a).

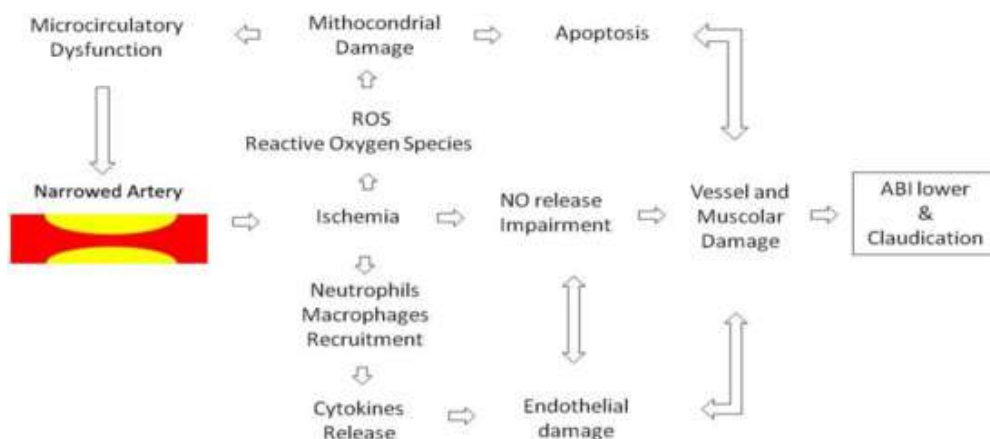
Berbagai studi epidemiologi telah menunjukkan bahwa peningkatan kadar kolesterol total dan lipoprotein densitas rendah (LDL-C) serta penurunan kadar kolesterol lipoprotein densitas tinggi (HDL-C) terkait dengan peningkatan mortalitas kardiovaskular. Faktor risiko independen untuk perkembangan PAD adalah kolesterol total, LDL-C, trigliserida, dan lipoprotein. Pengobatan hiperlipidemia telah terbukti dapat mengurangi progresivitas PAD dan perkembangan iskemi kritis (Criqui et al., 2021b).

Beberapa studi telah menemukan hubungan yang lebih kuat antara merokok dan PAD dibandingkan antara merokok dan penyakit jantung iskemik. Selain itu, perokok berat tidak hanya memiliki risiko lebih tinggi untuk PAD, tetapi juga mengalami bentuk yang lebih parah yang menyebabkan iskemia kritis. Tingkat amputasi dan kematian juga lebih tinggi pada perokok. Mekanisme jangka pendek melibatkan peningkatan agregasi trombosit, yang berkontribusi terhadap respons inflamasi yang menyebabkan pembentukan plak aterosklerosis. Sebelum perubahan struktur vaskular, modifikasi seluler inflamasi mendahului pembentukan aterosklerosis, yang meliputi penurunan kontraksi pembuluh darah. Produk rokok seperti benzo(a)pyrene melukai sel endotel, mengekspos faktor subendotel dan mendorong pembentukan plak aterosklerosis (Parwani et al., 2023a).

2.1.5 Patofisiologi

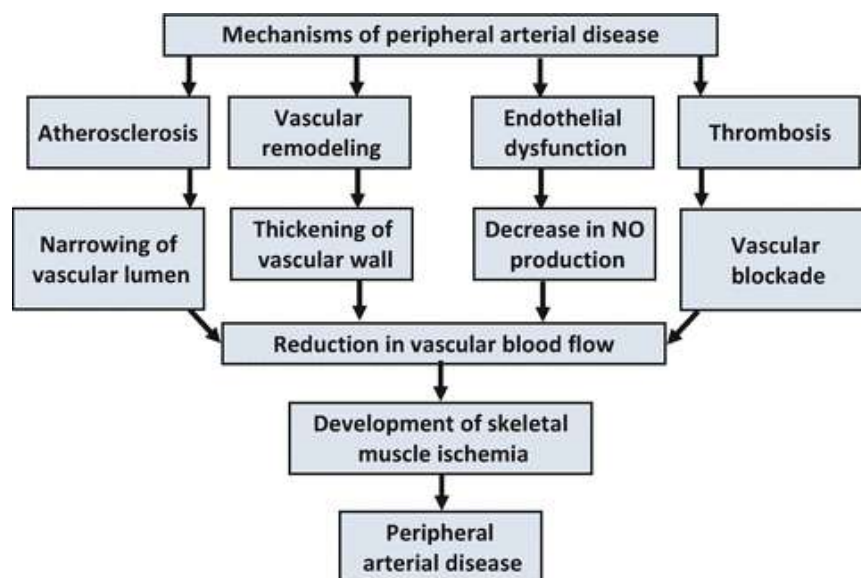
Peripheral Artery Disease merupakan penyakit yang disebabkan oleh hilangnya elastisitas arteri, agregasi trombosit patologis, dan peningkatan insiden komplikasi mikrovaskular, seperti yang terlihat pada kasus hipertensi, hiperglikemia, hiperlipidemia dan merokok (Parwani *et al.*, 2023b)

Inflamasi merupakan faktor utama yang tidak hanya memicu *PAD* tetapi juga memperburuk kondisinya. Proses ini sangat terkait dengan kerusakan dan disfungsi endotelium. Penurunan produksi oksida nitrat dari endotelium merupakan indikator utama yang berperan dalam gangguan fungsi vasodilatasi endotel, yang merupakan tahap penting dan telah diakui dalam patogenesis aterosklerosis. Selain itu, inflamasi berperan dalam menyebabkan disorganisasi pada dinding arteri, perubahan distensibilitas arteri, peningkatan rigiditas, serta gangguan vasomosi. Kerusakan pada fungsi barrier endotelium sangat penting karena endotelium berperan sebagai lapisan pelindung antara darah dan jaringan subendotel yang bersifat trombogenik. Peran inflamasi dalam patofisiologi *PAD* telah diakui secara bertahap dan mendalam. Berbagai biomarker inflamasi seperti sitokin, *matrix metalloproteinases (MMPs)*, *selektin*, *intracellular adhesion molecule (ICAM)*, *vascular cell adhesion molecule (VCAM)*, *C-reactive protein (CRP)* dan fibrinogen telah diteliti pada penyakit aterosklerosis, termasuk *PAD* (Signorelli, Marino and Scuto, 2019).



Gambar 2.4. Gambaran umum pola patofisiologis pada *PAD*. ABI: ankle brachial index (Signorelli, Marino and Scuto, 2019).

Peripheral Artery Disease merupakan kumpulan sindrom akut maupun kronis yang umumnya disebabkan oleh stenosis arteri, sehingga mengakibatkan aliran darah yang tidak adekuat ke ekstremitas. Sebagian besar kasus disebabkan oleh aterosklerosis, yang terutama menyerang pembuluh darah di ekstremitas inferior. Dari segi patofisiologi, iskemia pada ekstremitas bawah dapat diklasifikasikan menjadi iskemia fungsional dan *critical ischaemia*. Iskemia fungsional terjadi saat aliran darah cukup pada saat istirahat namun tidak mencukupi saat aktivitas fisik, yang secara klinis terlihat sebagai *intermittent claudication*. Sedangkan *critical ischaemia* terjadi ketika penurunan aliran darah menyebabkan hipoperfusi bahkan saat istirahat, ditandai dengan nyeri istirahat atau lesi trofik pada kaki. Diagnosis yang tepat sangat penting pada kondisi ini karena risiko kematian jaringan menjadi nyata apabila aliran darah tidak segera dipulihkan melalui intervensi bedah atau terapi endovaskular. Pembeda antara kedua kondisi tersebut sangat krusial untuk menentukan indikasi terapi serta memperkirakan prognosis pasien *PAD*. Tingkat keterlibatan klinis tergantung pada dua faktor utama, yaitu proses kronologis penyakit (akut atau kronis) dan lokasi serta luas keterlibatan penyakit (apakah melibatkan satu atau lebih segmen arteri) (Fransisco et al., 2007).



Gambar 2.5 Patomekanisme *PAD* (Dhalla et al., 2017).

Aterosklerosis merupakan proses patologis utama yang mendasari penyakit kardiovaskular, termasuk penyakit arteri koroner, serebrovaskular, dan *PAD*. Kondisi ini

menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas secara global, serta berkontribusi signifikan terhadap angka kecacatan dan kematian di seluruh dunia (Buso *et al.*, 2023a)

Pada tahap awal aterosklerosis, profil lipid darah yang tidak seimbang, *shear stress* yang abnormal, serta pelepasan sitokin proinflamasi lokal menyebabkan disfungsi endotel, yang diikuti oleh akumulasi LDL teroksidasi (ox-LDL) di lapisan intima pembuluh darah. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa *NLR* meningkat secara signifikan pada pasien dengan *ankle brachial index* (ABI) $\leq 0,9$, dibandingkan dengan mereka yang memiliki ABI normal (0,9–1,4), serta pada pasien dengan *PAD* yang dikonfirmasi melalui angiografi, dibandingkan pasien tanpa *PAD*. Temuan ini mendukung potensi *NLR* sebagai penanda inflamasi yang sederhana dan dapat diandalkan untuk mendeteksi *PAD* (Buso, Faggini, Rosenblatt-Velin, et al., 2023).

Selain itu, peningkatan *NLR* menunjukkan hubungan yang bermakna dengan tahap awal *PAD*, sebagaimana dinilai melalui pemeriksaan ultrasonografi arteri. Pada pasien yang dirujuk untuk angiografi ekstremitas bawah, nilai *NLR* yang tinggi berkorelasi secara independen dengan *PAD* multisegmental, serta mampu memprediksi tingkat keparahan berdasarkan klasifikasi *TASC-II*. Dalam studi retrospektif lainnya, kadar *NLR* yang tinggi juga terkait secara independen dengan iskemia ekstremitas yang mengancam nyawa (*CLTI*). Namun, pada analisis pasien yang menjalani *bypass distal autologous*, tidak ditemukan perbedaan *NLR* yang signifikan antara pasien dengan *CLTI* dan klaudikasio berat. Meski demikian, ulkus iskemik yang lebih parah dan infeksi kaki yang lebih dalam lebih sering ditemukan pada pasien dengan kuartil tertinggi nilai *NLR* (Buso, Faggini, Rosenblatt-Velin, et al., 2023).

2.1.6 Manifestasi klinis

Gejala pada *PAD* berkisar dari keluhan yang khas berupa ketidaknyamanan otot (nyeri, berat, atau terbakar) dipicu oleh aktivitas dan membaik dengan istirahat, hingga nyeri yang timbul saat istirahat dan dapat hilang dengan berjalan, menetap dengan berjalan, atau berkembang bersamaan dengan patologi kaki lainnya seperti radang sendi atau insufisiensi vena kronis. Biasanya, diperkirakan $\approx 33\%$ pasien *PAD* memiliki *claudication* yang khas, 1% hingga 3% menderita *CLTI*, dan sisanya menderita penyakit atipikal atau tanpa gejala (Adiarto, Putra and Pasciolly, 2024).

2.1.7 Kategori *Peripheral Artery Disease*

American College of Cardiology / American Heart Association membagi PAD menjadi empat kategori: tanpa gejala, *claudication*, *critical limb ischaemia (CLTI)* dan *acute limb ischaemia (ALI)*. Identifikasi PAD tanpa gejala pada pasien-pasien ini menunjukkan bahwa aterosklerosis telah terjadi dan memerlukan strategi pengurangan risiko untuk menurunkan faktor risiko kardiovaskular. *Claudication* didefinisikan sebagai ketidaknyamanan atau nyeri pada ekstremitas bawah, biasanya pada betis, yang secara konsisten muncul akibat aktivitas fisik dan mereda dengan istirahat. Ischemia ekstremitas kritis didefinisikan oleh nyeri istirahat iskemik kronis, nyeri saat berbaring di malam hari, atau lesi kulit iskemik yang dapat mencakup ulkus atau gangren yang jelas. Gejala biasanya muncul selama setidaknya 2 minggu. *ALI* merujuk pada pasien dengan penurunan mendadak perfusi ekstremitas yang menimbulkan ancaman langsung terhadap kelangsungan hidup ekstremitas. Gejala dapat muncul hingga 2 minggu setelah onset gejala. *ALI* dapat ditandai dengan “6 Ps” yaitu *Pain*, *Paralysis*, *Paresthesia*, *Pulselessness*, *Poikilothermia*, and *Pallor* (Hardman *et al.*, 2014).

Peripheral Artery Disease sangat umum terjadi pada penderita ulkus kaki diabetes (DFU), melibatkan hingga 50% pasien di negara-negara berpendapatan menengah dan tinggi. Distribusi plak dapat bervariasi secara ringan atau signifikan di antara penderita diabetes dengan ulkus kaki. Distribusi penyakit arteri yang berbeda sepanjang sistem vaskular sering kali terkait dengan adanya komorbiditas yang menyertai, tetapi data utama yang signifikan adalah bahwa lokasi plak aterosklerotik yang berbeda terkait dengan prognosis yang berbeda. Selain itu, setiap pola PAD yang berbeda sering kali memerlukan pendekatan pengobatan yang berbeda, termasuk pendekatan bedah dan medis. Pada penderita diabetes, sel otot polos di pembuluh darah cenderung lebih mudah mengalami transformasi osteogik. Hal ini memicu peningkatan penumpukan kalsium dan fosfat, yang pada akhirnya menyebabkan dinding arteri menjadi kaku (Meloni and Vas, 2025).

2.1.8 Diagnosis

Jika dicurigai adanya PAD, langkah evaluasi selanjutnya adalah pemeriksaan fisiologis non-invasif termasuk pemeriksaan *Arterial Brachial Index (ABI)*. Pemeriksaan *ABI* merupakan metode diagnosis dan surveilans pada penyakit arteri ekstremitas bawah,

dengan mengukur tekanan darah sistolik di arteri brakialis dan arteri pedis kanan dan kiri. *ABI* dihitung pada kedua kaki dengan menciptakan rasio tekanan pedis tertinggi pada masing-masing kaki dibandingkan tekanan arteri brakialis tertinggi. Pada orang muda dan sehat, *ABI* normalnya adalah 1,1 hingga 1,3. *ABI* yang rendah ($<0,9$) merupakan indikasi penyakit obstruktif, dan *ABI* yang sangat tinggi ($>1,4$) menunjukkan pengerasan arteri akibat kalsifikasi. Diagnosis *PAD* ditegakkan dengan rasio 20% dianggap diagnostik. Tes lini kedua ini biasanya dilakukan jika masih ada kecurigaan klinis terhadap *PAD* meskipun *ABI* $>0,9$ dengan pengujian saat istirahat (Adiarto, Putra and Pasciolly, 2024).

Pencitraan noninvasif untuk penilaian anatomi dan tingkat keparahan stenosis arteri pada pasien dengan *PAD* telah berkembang selama dekade terakhir karena adanya peningkatan teknis. Hal ini mencakup kemampuan untuk mencitrakan pembuluh darah distal dengan kalsifikasi, dosis kontras yang lebih rendah, dan resolusi spasial yang lebih tinggi. Pemilihan modalitas pencitraan untuk mendiagnosis *PAD* harus bergantung pada beberapa faktor, termasuk gejala pasien (misalnya, *claudication* versus iskemia anggota tubuh kritis), fungsi ginjal, dan ankle-brachial index (*ABI*) (Criqui *et al.*, 2021a).

2.1.8.1 Ultrasonography Doppler

Ultrasonografi *Doppler* merupakan metode diagnostik noninvasif yang sudah dikenal untuk menilai *PAD*. Metode ini dapat digunakan untuk menentukan lokasi dan tingkat stenosis vaskular secara tepat, selain hemodinamik arteri. Namun, akurasi diagnostik dapat dibatasi oleh pengalaman operator pemeriksaan, anatomi vaskular pasien, pola hemodinamik atipikal, dan artefak parah yang disebabkan oleh kalsifikasi yang luas. *Computed tomography angiography (CTA)* adalah teknik pencitraan yang mudah diakses yang dapat mengevaluasi arteri ekstremitas inferior dari daerah abdomen hingga tungkai bawah dalam satu pemindaian, membantu dalam evaluasi distribusi penyakit dan morfologi vaskular. *CTA* digunakan dalam berbagai penelitian untuk menentukan komposisi plak, membagi area plak menjadi komponen *soft*, intermediet dan kalsifikasi. *CTA* memerlukan penggunaan radiasi pengion dan bahan kontras yodium. Modern *magnetic resonance imaging (MRI) sequences*, seperti *MRA* dengan interval waktu henti tunggal, telah menunjukkan hasil yang menjanjikan dan menyediakan pencitraan yang hampir tidak bergantung pada aliran untuk mengevaluasi arteri oklusif di bawah lutut tanpa memerlukan bahan kontras. *Contrast-enhanced magnetic resonance*

angiography (MRA) telah terbukti menjadi teknik yang sangat andal untuk menggambarkan keberadaan dan tingkat penyempitan arteri pada pasien dengan *intermittent claudication* dan *CLTI* (Csore, Drake and Roy, 2023).

2.1.8.2 Multi-slice Computed Tomography Angiography (MSCTA)

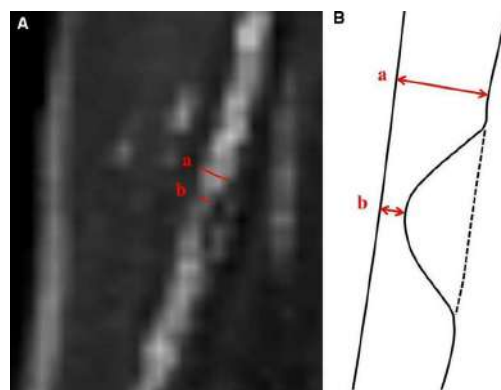
Multislice Computed Tomography Angiography (MSCTA) merupakan metode pencitraan non-invasif yang sangat baik dalam evaluasi pasien dengan *PAD* dan saat ini merupakan metode pilihan dalam evaluasi pasien dengan *intermittent claudication*. Pemeriksaan ini telah terbukti memiliki kinerja diagnostik yang tinggi dan reproduktifitas yang baik dalam evaluasi *PAD*. Waktu pemindaian yang lebih singkat, irisan yang lebih tipis dan resolusi spasial yang lebih tinggi, memungkinkan pemindaian seluruh sistem pembuluh darah dalam waktu singkat dengan penggunaan kontras yang lebih sedikit (Kumar and Taneja, 2020).

Metode ini lebih murah, cepat, dan tidak memerlukan tim khusus untuk melakukan angiografi. Oleh karena itu, masalah yang terkait dengan teknik invasif seperti hematoma, sepsis, dan sebagainya dapat dihindari dengan metode pemeriksaan *MSCTA*. Dosis radiasi yang diberikan kepada pasien juga empat kali lebih rendah dibandingkan angiografi konvensional. Baru-baru ini, *MSCTA* telah terbukti menjadi alat yang diandalkan dalam mengukur panjang, jumlah, dan derajat stenosis pada *PAD* (Kumar and Taneja, 2020).

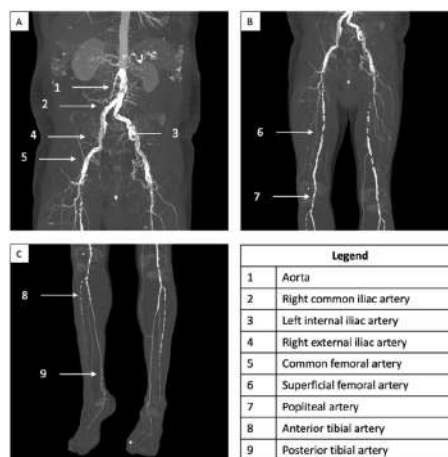


Gambar 2.6. *MSCT* angiografi pada pasien usia 85 tahun dengan diabetes 18 tahun (Quang Huy, 2020).

Stenosis vaskular atau penyempitan pembuluh darah, merupakan kondisi umum yang dapat mengenai pembuluh darah, terutama di arteri extremitas inferior. Metodologi *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET)* mengelompokkan derajat stenosis vaskular dalam 5 tingkat: non stenosis, stenosis ringan <50%, stenosis sedang 50-70%, stenosis berat 70-99% dan stenosis lengkap. Kriteria NASCET membandingkan diameter dikurangi lumen residual dari lumen normal pada stenosis dengan diameter lumen normal (Quang Huy, 2020).



Gambar 2.7. Metode untuk mengukur derajat stenosis arteri perifer menggunakan *NASCET* ditunjukkan. (A) Pengukuran derajat stenosis pada arteri perifer yang sesuai dengan angiosom area luka dalam evaluasi CTA. (B) Ilustrasi skematis tentang cara mengukur derajat stenosis CTA. $NASECT = (a - b) / a \times 100$ (di mana a adalah diameter lumen normal; b adalah lumen residual dalam pembuluh darah dengan stenosis). CTA = computed tomography angiography; NASCET = North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (Kim *et al.*, 2022).

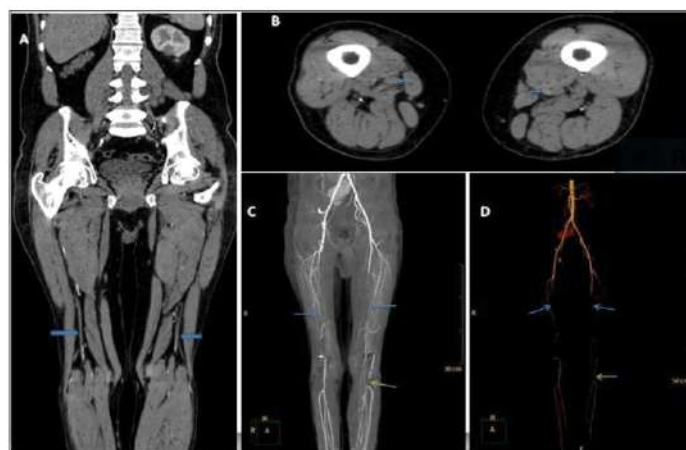


Gambar 2.8 Seorang pria berusia 61 tahun dengan penyakit arteri perifer. A) Gambar CT angiografi (CTA) dengan proyeksi intensitas maksimum pada bidang koronal menunjukkan kalsifikasi aorta (1), kalsifikasi arteri iliaca communis bilateral (2), arteri iliaca interna (3), arteri

iliaca eksterna (4), dan arteri femoralis communis (5). B) Gambar CTA dengan MIP CTA pada bidang koronal menunjukkan kalsifikasi arteri femoralis superficialis (6) dan arteri poplitea (7). C) Gambar CTA dengan MIP pada bidang koronal menunjukkan kalsifikasi arteri tibialis anterior (8) dan arteri tibialis posterior (9) (Keddie, Abdulrehman and Shiau, 2022).



Gambar 2.9 Pola PAD pada pasien dengan gagal ginjal. Setelah pemberian kontras, gambar proyeksi intensitas maksimum (MIP). CTA ekstremitas inferior menunjukkan plak ateromatosa dan aterosklerotik yang moderate, menyebabkan stenosis multisegmental terutama pada ekstremitas inferior distal (panah). Selain itu, regio pelvis menunjukkan kateter dialisis peritoneal yang melingkar, menunjukkan status ketergantungan dialisis (bintang) (Alghanimi *et al.*, 2023)

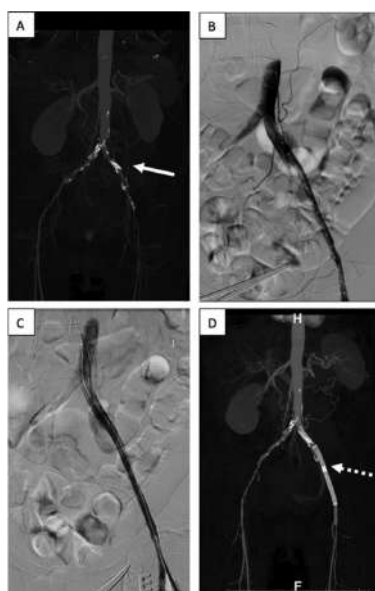


Gambar 2.10 (A) Gambar coronal MPR dan (B) aksial: menunjukkan oklusi total arteri femoralis superficial bilateral (panah). (C) Gambar MIP dan (D) gambar VR: menunjukkan oklusi total arteri

femorals superficial bilateral (panah biru) dan arteri popliteal kiri (panah hijau) dengan segmen distal yang terbentuk kembali oleh kolateral (Kumar and Taneja, 2020).

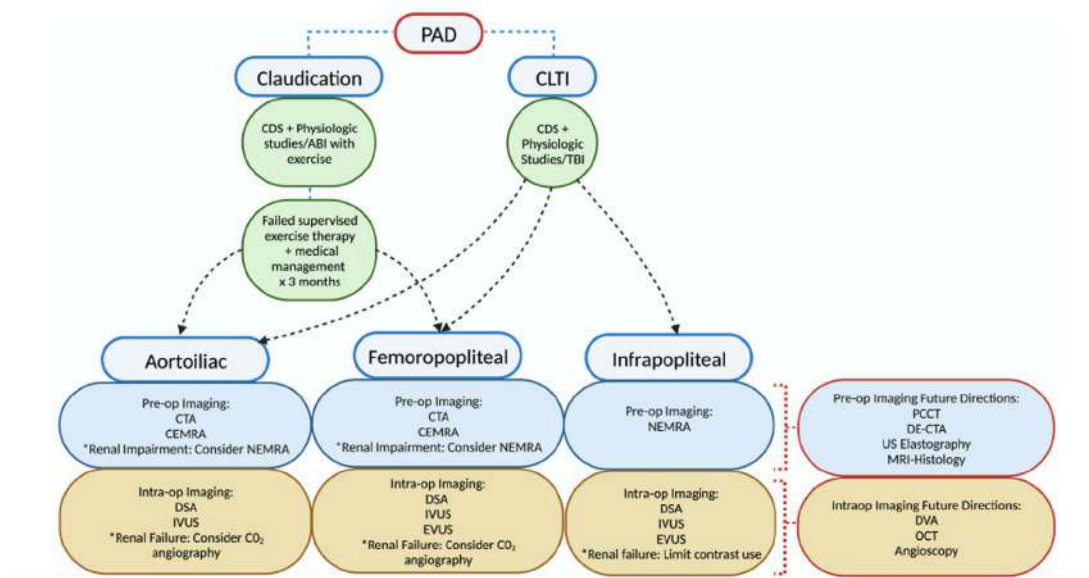


Gambar 2.11 (A) Reformat koronal menunjukkan plak kalsifikasi mural yang diffus, tebal, ireguler pada aorta abdominalis serta cabang-cabangnya (panah). (B) Irisan aksial memperlihatkan oklusi total arteri iliaka eksterna kanan (panah hitam). (C) MIP dan (D) VR menunjukkan oklusi total pada arteri renalis kiri, arteri iliaka komunis bilateral (panah hitam), arteri iliaka eksterna kanan, arteri femoralis komunis (CFA), dan arteri femoralis superfisialis (SFA) bilateral (panah hijau), dengan segmen distal yang terbentuk kembali melalui sirkulasi kolateral (Kumar and Taneja, 2020).



Gambar 2.12 Perempuan usia 59 tahun dengan *critical ischaemia* pada tungkai kiri. **A)** Gambar CT angiografi (CTA) proyeksi coronal menunjukkan kalsifikasi arteri iliaka eksterna kiri (panah) yang menyebabkan stenosis/oklusi derajat tinggi yang signifikan serta penurunan alirandarah. **B)** Angiogram intraoperatif sebelum pemasangan stent menunjukkan aliran darah yang berkurang akibat oklusi pada arteri iliaka eksterna kiri. **C)** Angiogram intraoperatif setelah

pemasangan stent menunjukkan peningkatan aliran darah dibandingkan dengan gambar B. **D)** Gambar CT angiografi (CTA) proyeksi intensitas maksimal pada bidang koronal menunjukkan stent pada arteri iliaka eksterna kiri (panah putus-putus) serta perbaikan aliran keluar pembuluh darah (Keddie, Abdulrehman and Shiau, 2022b)



Gambar 2.13. Algoritma diagnostic imaging pada PAD; ABI, Ankle brachial index; CDS, color duplex ultrasound; CEMRA, contrast-enhanced magnetic resonance angiography; CLTI, chronic limb-threatening ischemia; CO₂, carbon dioxide; CTA, computed tomography angiography; DE-CTA, dual-energy computed tomography angiography; DSA, digital subtraction angiography; DVA, digital variance angiography; EVUS, extravascular ultrasound; IVUS, intravascular ultrasound; MRI, magnetic resonance imaging; NEMRA, nonenhanced magnetic resonance angiography; OCT, optical coherence tomography; PCCT, photon-counting computed tomography; TBI, toe brachial index; US, ultrasound (Csore, Drake and Roy, 2023)

Pembentukan pembuluh kolateral merupakan salah satu mekanisme potensial yang berperan dalam melindungi jaringan dari dampak merugikan lesi aterosklerotik oklusif pada arteri aksial. Namun, hingga saat ini belum diketahui secara pasti apakah perkembangan pembuluh kolateral tersebut mampu memberikan perlindungan terhadap penurunan fungsi pada pasien dengan peripheral artery disease (PAD). Arteri kolateral didefinisikan sebagai cabang dari arteri utama yang berjalan sejajar dengan batang induknya dan membentuk hubungan dengan arteri asal tersebut atau dengan arteri utama lainnya (McDermott, Carr and Liu, 2015; Kruse *et al.*, 2017)

2.2 Neutrophil to Lymphocyte Ratio

Jumlah neutrofil menggambarkan banyaknya sel neutrofil per mikroliter darah, yang dapat dinyatakan sebagai persentase dari total leukosit atau sebagai nilai absolut

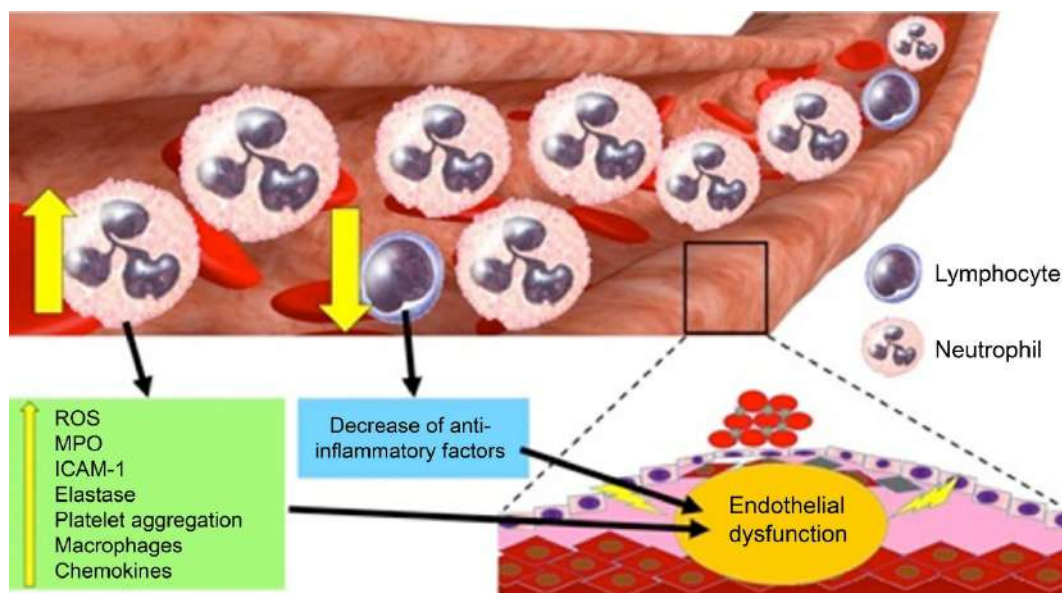
yang dikenal sebagai *absolute neutrophil count* (ANC). Pada populasi dewasa, nilai rujukan normal umumnya berkisar antara 40–60% dari total leukosit atau sekitar 1.500–8.000 sel/ μ L. Neutrofilia, yaitu peningkatan jumlah neutrofil, dapat disebabkan oleh berbagai kondisi, antara lain infeksi, trauma, nekrosis jaringan, stres fisik maupun emosional, kebiasaan merokok, penyakit mieloproliferatif, serta penyakit inflamasi kronik seperti inflammatory bowel disease, lupus eritematosus sistemik, dan artritis reumatoid. Selain itu, neutrofilia juga dapat ditemukan pada vaskulitis, hepatitis kronik, ketoasidosis diabetik, gout akut, kondisi kongenital seperti sindrom Down dan neutrofilia idiopatik hereditas, perdarahan, anemia hemolitik, obesitas, kehamilan, maupun sebagai efek penggunaan obat-obatan tertentu (Brihi J et al., 2024).

Jumlah limfosit mencerminkan banyaknya sel limfosit per mikroliter darah, yang dapat dinyatakan sebagai persentase dari total leukosit atau sebagai nilai absolut. Pada orang dewasa, nilai rujukan normal umumnya berada pada kisaran 20–40% dari total leukosit atau sekitar 1.000–4.000 sel/ μ L. Limfositosis, yaitu peningkatan jumlah limfosit, dapat dijumpai pada berbagai kondisi seperti infeksi virus, pertusis, toksoplasmosis, tuberkulosis, brucellosis, hiposplenisme, serta penyakit limfoproliferatif. Sebaliknya, limfositopenia yang ditandai dengan penurunan jumlah limfosit dapat terjadi pada infeksi virus maupun bakteri, penyakit autoimun seperti lupus eritematosus sistemik, artritis reumatoid, sindrom Sjögren, dan inflammatory bowel disease, serta pada keganasan, penyakit mieloproliferatif dan limfoproliferatif, defisiensi imun primer, maupun sebagai efek penggunaan obat-obatan tertentu (Brihi J et al., 2024).

Rasio neutrofil terhadap limfosit (*NLR*) merupakan penanda biologis yang diperoleh dari perbandingan jumlah neutrofil dan limfosit dalam darah perifer. Rasio ini mencerminkan dua komponen utama dari sistem imun: imunitas bawaan yang dimediasi oleh neutrofil, dan imunitas adaptif yang melibatkan limfosit. Neutrofil berperan sebagai garis pertahanan pertama tubuh terhadap patogen melalui berbagai mekanisme, seperti kemotaksis, fagositosis, pelepasan *reactive oxygen species* (ROS), protein granular, serta sintesis dan sekresi sitokin. Kenaikan jumlah neutrofil maupun peningkatan nilai *NLR* dapat ditemukan pada berbagai kondisi medis, termasuk infeksi bakteri atau jamur, stroke akut, infark miokard, aterosklerosis, trauma berat, keganasan, komplikasi pasca operasi, serta kondisi lain yang menyebabkan kerusakan jaringan dan mengaktifkan

respons inflamasi sistemik (*SIRS – Systemic Inflammatory Response Syndrome*) (Buonacera et al., 2022).

Rasio neutrofil terhadap limfosit (*NLR*) merupakan parameter hematologi yang sederhana namun sensitif, yang dapat mencerminkan respons imun sistemik dan tingkat inflamasi dalam tubuh. Pada individu dewasa sehat, nilai *NLR* normal berkisar antara 1,0 hingga 2,0. Nilai yang berada di luar rentang ini dapat mengindikasikan kondisi patologis (Zahorec, 2021). Dalam studi Rotterdam, ditemukan bahwa rata-rata *NLR* pada populasi umum adalah 1,76, dengan batas persentil 2,5% sebesar 0,83 dan batas persentil 97,5% sebesar 3,92. Selain itu, rata-rata *NLR* secara signifikan lebih tinggi pada laki-laki (rata-rata 1,88) dibandingkan perempuan (rata-rata 1,68), serta pada subjek lansia berusia >85 tahun (rata-rata *NLR* 2,13) dibandingkan dengan subjek berusia 45–54 tahun (rata-rata *NLR* 1,63) (Buonacera et al., 2022).



Gambar 2.14 Mekanisme patologis yang dipicu oleh neutrofil dan limfosit selama evolusi penyakit kardiovaskular. Seiring meningkatnya rasio neutrofil/limfosit, terdapat kaitan dengan mekanisme patofisiologis disfungsi endotel. Faktor pro-inflamasi berasal dari peningkatan jumlah neutrofil (bingkai hijau), sedangkan pelemahan faktor anti-inflamasi merupakan hasil dari penurunan limfosit (Santos and Izidoro, 2018).

2.2.1 Peranan neutrofil dan limfosit dalam aterogenesis dan inflamasi

Inflamasi adalah reaksi pertahanan organisme terhadap patogen atau iritan. Inflamasi ditandai dengan lima gejala utama yaitu rubor (kemerahan), calor (peningkatan panas), tumor (pembengkakan), dolor (nyeri), dan functio laesa (gangguan fungsi), yang sebagian besar dimediasi oleh pelebaran dan aktivasi pembuluh darah. Inflamasi umumnya dikaitkan dengan pembentukan pembuluh darah baru (angiogenesis) dan pembuluh limfatik (limfangiogenesis) dari jaringan pembuluh darah yang sudah ada. Sebagian besar ciri peradangan akut berlanjut saat peradangan menjadi kronis, termasuk pelebaran pembuluh darah (vasodilasi), peningkatan aliran darah, permeabilitas kapiler, dan migrasi neutrofil ke dalam jaringan yang terinfeksi melalui dinding kapiler (diapedesis). (Schwager and Detmar, 2019)

Neutrofil adalah jenis sel pertama yang direkrut ke lokasi inflamasi. Neutrofil dapat berinteraksi, secara langsung, atau melalui sitokin dan kemokin, dengan sel imun lainnya untuk memodulasi respons imun bawaan dan adaptif. Neutrofil merupakan leukosit yang paling banyak, mencapai lokasi inflamasi secara berurutan, yang mengarah pada aktivasi fungsi efektor spesifik, seperti pelepasan spesies oksigen reaktif, degranulasi, pembentukan neutrophil extracellular traps (NET), dan fagositosis. Neutrofil berinteraksi dengan sel endotel, yang memediasi perekrutan dan aktivasi. Interaksi dengan trombosit membantu dalam aktivasi, persiapan, dan perekrutan ke jaringan yang inflamasi atau cedera, tetapi juga terjadi selama pembentukan trombus. (Margraf, Lowell and Zarbock, 2022) Selain itu, neutrofil berinteraksi dengan cara yang rumit dan dua arah dengan sel-sel imun tertentu lainnya begitu mencapai jaringan yang mengalami inflamasi, memengaruhi respons imun bawaan dan adaptif. (Riaz and Sohn, 2023)

Neutrofil secara alami merupakan sel pertama yang merespons inflamasi akut dan membantu penyelesaiannya. Neutrofil juga telah terbukti penting dalam inflamasi kronis selama beberapa dekade terakhir. Neutrofil terus-menerus direkrut ke lokasi inflamasi kronis. Mereka membantu mendorong proses inflamasi dengan melepaskan faktor inflamasi dan beberapa sitokin yang dapat mengatur inflamasi dan mengaktifkan jenis sel imun lainnya. Banyak kondisi patologis seperti kanker, gangguan neurologis, metabolik, dan autoimun disebabkan oleh inflamasi yang dimediasi neutrofil. (Riaz and Sohn, 2023)

Komposisi sel darah putih berubah dengan cepat dan makrofag serta limfosit mulai menggantikan neutrofil yang berumur pendek. Dengan demikian, ciri khas inflamasi kronis adalah infiltrasi sel inflamasi primer seperti makrofag, limfosit, dan sel plasma di lokasi jaringan, menghasilkan sitokin inflamasi, faktor pertumbuhan, enzim, dan karenanya berkontribusi pada perkembangan kerusakan jaringan dan perbaikan sekunder termasuk fibrosis dan pembentukan granuloma, dan lain-lain.

Sebagai respons terhadap antigen asing atau antigen diri, sel imun jaringan seperti makrofag dan sel dendritik melepaskan sitokin seperti IL-1 dan TNF- α . Sitokin ini menginduksi sel endotel di lokasi cedera untuk melepaskan Selektin dan Integrin yang merangsang kemotaksis dan diapedesis leukosit yang bersirkulasi. Selain perekrutan leukosit, makrofag jaringan, dan sel dendritik juga berperan dalam pembersihan antigen melalui fagositosis, pelepasan sitokin, dan berfungsi sebagai sel penyaji antigen untuk limfosit. Setelah leukosit yang bersirkulasi memasuki lokasi cedera lokal, mereka diaktifkan oleh berbagai sitokin dan kemokin yang disekresikan oleh makrofag dan sel dendritik. Setelah aktivasi, leukosit selanjutnya melepaskan sitokin dan mediator inflamasi. Neutrofil adalah sel awal dan paling dominan pada fase akut inflamasi. Neutrofil mengandung granula yang kaya akan lisozim, matriks metaloproteinase, mieloperoksidase yang dilepaskan pada antigen asing atau antigen diri sehingga menyebabkan penghancurannya. Neutrofil juga menghancurkan antigen melalui fagositosis, pelepasan spesies oksigen reaktif, dan sitokin seperti IL-1, IL-6, dan TNF- α . Limfosit, termasuk limfosit T dan limfosit B, merupakan garis pertahanan selanjutnya, dan memainkan peran penting dalam memediasi peradangan melalui beberapa mekanisme kompleks, termasuk sekresi sitokin, kostimulasi limfosit, dan produksi antibodi serta kompleks imun. Trombosit yang bersirkulasi juga dapat berperan dalam inflamasi melalui agregasi trombosit, pembentukan trombus, dan degranulasi yang melepaskan kemokin dan mediator inflamasi (Pahwa R, Goyal A, 2025).

Perkembangan lesi aterosklerotik terjadi di lapisan intima dinding arteri. Intima dewasa merupakan formasi yang cukup tebal dengan arsitektur kompleks dan komposisi seluler yang heterogen. Intima dipisahkan dari lumen pembuluh darah oleh lapisan tunggal sel endotel. Endotelium memainkan peran kunci dalam pengangkutan sel dan komponen non-seluler darah dari pembuluh arteri ke dinding pembuluh darah. Lapisan

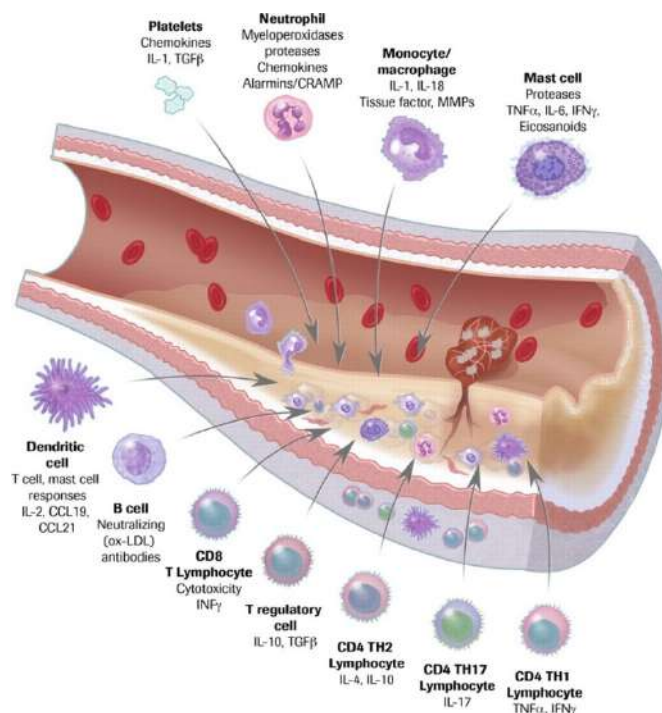
endotel bersifat heterogen. Selain sel-sel dengan bentuk dan ukuran normal, ditemukan pula gugusan sel endotel raksasa multinukleat di lapisan tunggal endotel (Markin *et al.*, 2020).

Di bawah membran basal, intima dihuni oleh berbagai jenis sel. Sel imun seperti makrofag (3–5%), sel dendritik (0,3%), dan lainnya, terletak di dekat endotelium. Lapisan yang lebih dalam mengandung sel otot polos memanjang (70%) dan perisit atau sel mirip perisit (25–30%). Sel mirip perisit memiliki bentuk bintang dan terhubung satu sama lain melalui gap junction, membentuk jaringan tiga dimensi, yang berfungsi sebagai semacam garis pertahanan imun kedua. Sel mirip perisit dapat melakukan fungsi fagosit, mampu mensekresikan sitokin pro-inflamasi dan juga dapat bertindak sebagai sel penyaji antigen. Dalam menstimulasi respons imun, perisit kurang efektif dibandingkan sel imun "profesional", tetapi karena kelimpahannya di dinding arteri, perisit mampu berpartisipasi aktif dalam reaksi imunitas bawaan.

Peristiwa awal dalam perkembangan aterosklerosis adalah cedera dan disfungsi endotel, yang menyebabkan retensi lipoprotein yang mengandung apoB (kolesterol lipoprotein densitas rendah: LDL-C; kolesterol lipoprotein densitas sangat rendah: VLDL-C; dan sisa apoE) di ruang subendotel. Kemudian, lipoprotein ini dimodifikasi (oksidasi, glikasi, enzimatis) dalam keadaan patologis. LDL teroksidasi (Ox-LDL) meningkatkan kelimpahan molekul adhesi sel, termasuk molekul adhesi sel vaskular-1 (VCAM-1), molekul adhesi sel antar sel-1 (ICAM-1), dan P- dan E-selektin, pada sel endotel, yang menyebabkan perekrutan leukosit (terutama limfosit T dan monosit) ke ruang subendotel. Sel-sel inflamasi ini bermigrasi ke intima melalui interaksi protein kemotaktik seperti eotaxin, protein kemoatraktan monosit-1, dan interferon- γ . Kemudian, monosit berdiferensiasi menjadi makrofag dan mengekspresikan reseptor pembersih (scavenger receptor) seperti CD 36 yang mengambil Ox-LDL. Makrofag yang sarat lipid ini juga disebut sel busa (foam cell), yang merupakan ciri khas lesi aterosklerotik awal. Sel mast dan limfosit T juga bermigrasi ke intima dan bersama dengan sel busa melepaskan berbagai sitokin proinflamasi, spesies oksigen reaktif (ROS), dan faktor pertumbuhan untuk merangsang pengendapan kolagen dan migrasi smooth muscle cells (SMC). SMC di tunika bermigrasi ke intima sebagai respons terhadap mediator yang dilepaskan oleh leukosit yang terakumulasi. Selama perkembangan plak aterosklerotik, SMC yang terstimulasi menghasilkan molekul matriks ekstraseluler (seperti elastin,

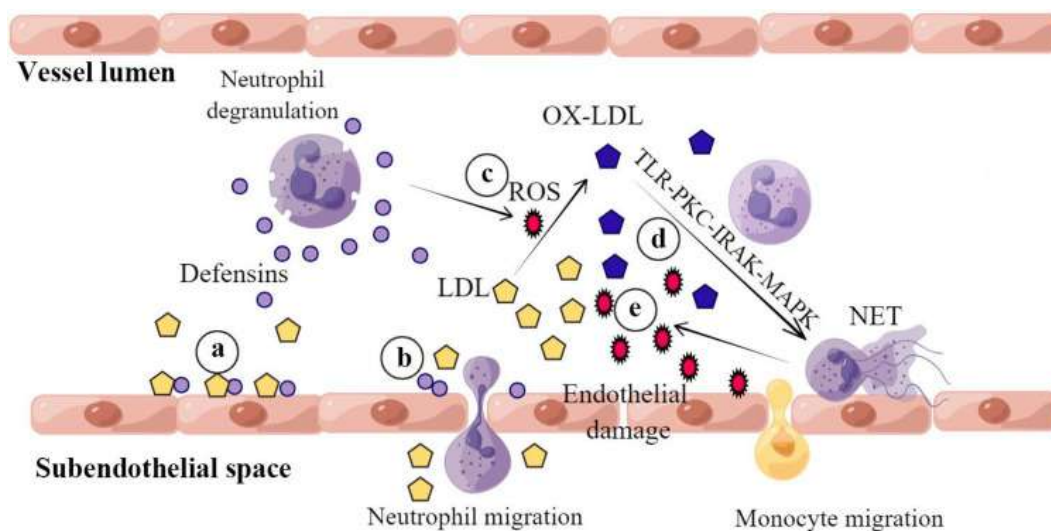
glikosaminoglikan, dan proteoglikan) yang berkontribusi pada penebalan lapisan intima. Plak aterosklerotik lanjut dipenuhi dengan puing-puing sel, lipid ekstraseluler, dan sel foam, sedangkan plak yang stabil dilindungi dari darah yang bersirkulasi oleh lapisan fibrosa. Destabilisasi plak dapat disebabkan oleh proteolisis kolagen fibrilar. Interaksi sel foam–sel endotel (EC) meningkatkan produksi matriks metaloproteinase (MMP), yang mendegradasi matriks ekstraseluler di lapisan fibrosa setiap plak aterosklerotik dan pada membran basal sel endotel, sehingga menyebabkan kerusakan fisik plak dan pembentukan trombus. (Zhang *et al.*, 2023)

Inflamasi dan aktivasi sel imun merupakan mekanisme kunci dalam perkembangan aterosklerosis. Studi eksperimental yang dilakukan pada tikus mutan majemuk yang rentan terhadap aterosklerosis akibat diet, menunjukkan peran penting monosit, limfosit T, dan sel mast dalam pembentukan lesi (Simon and Zidar, 2012).



Gambar 2.15. Dasar inflamasi aterosklerosis. Perkembangan aterosklerosis dikaitkan dengan berbagai mekanisme imun yang saling terkait. Sinyal proksimal meliputi kombinasi cedera endotel, adhesi trombosit, dan stimulasi respons makrofag dan sel T oleh partikel LDL yang dimodifikasi di intima. Respons sistem imun bawaan juga dapat melibatkan perekrutan sementara neutrofil yang mengekspresikan alarmins, seperti MRP-8/14 dan CRAMP. Sistem imun adaptif mencakup respons proaterosklerotik seperti produksi IFN- γ oleh limfosit CD4+ Th1 serta mekanisme perlindungan, seperti sekresi antibodi penetralisir oleh limfosit B dan aktivitas anti-inflamasi sel T regulator. (Simon and Zidar, 2012)

Neutrofil terlokalisasi di dekat plak, terutama yang memiliki ciri-ciri mudah pecah. Neutrofil selanjutnya meningkatkan adhesi dan transmigrasi monosit ke dalam plak aterosklerotik dan berkontribusi pada disfungsi sel endotel dan stres oksidatif dengan melepaskan mieloperoxidase, NADPH oksidase, lipoksigenase, dan perangkap ekstraseluler neutrofil (NET). Mediator yang berasal dari neutrofil juga dapat memengaruhi pecahnya selubung fibrosa lesi atau berkontribusi pada erosi superfisial, dua mekanisme yang mendorong aterotrombosis. Dalam hal ini, neutrofil mendorong pecahnya selubung fibrosa melalui pelepasan protease, yang mendegradasi elemen matriks. Neutrofil dapat berpartisipasi dalam erosi plak superfisial dengan mendorong kematian sel endotel dan deskuamasi. NET dapat menyebarkan aterotrombosis (Adamstein *et al.*, 2021).

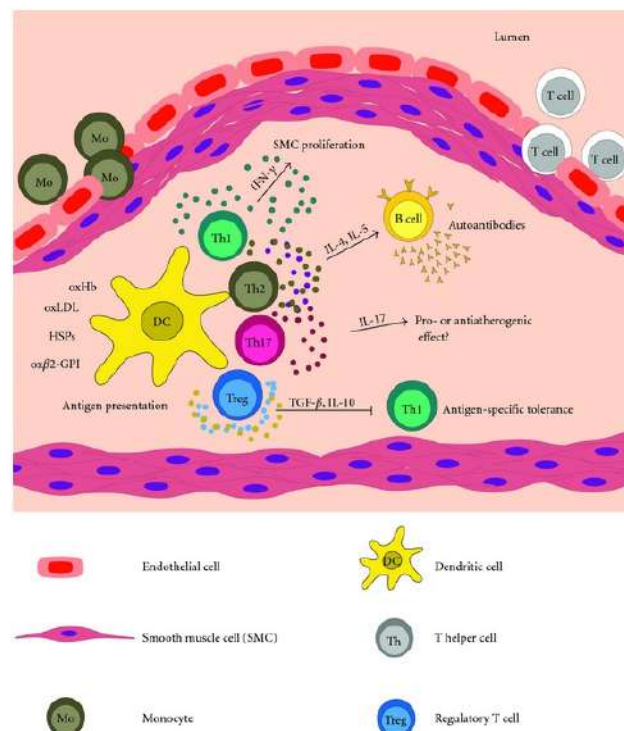


Gambar 2.16. Neutrofil mendorong pengendapan dan oksidasi LDL vaskular selama tahap awal aterosklerosis. (Zhang *et al.*, 2023)

Limfosit berhubungan erat dengan atherogenesis. Perlu dicatat bahwa sel T merupakan populasi leukosit terbesar kedua di aterosklerotik setelah monosit dan menghasilkan sitokin termasuk IFN- γ , IL-2, dan IL-17 yang memodulasi inflamasi lokal. Pada tahap awal aterosklerosis, pelepasan CCL2 dan kemoatraktan sel T merekrut monosit dan limfosit ke dinding arteri bagian dalam, di mana monosit berdiferensiasi menjadi *foam cell* makrofag di bawah pengaruh M-CSF. Setelah pembentukan lesi bercak lemak, sel T mensekresikan TNF- β , IFN- γ , mediator fibrogenik, dan faktor

pertumbuhan yang menginduksi migrasi dan proliferasi VSMC. Sel T yang teraktivasi juga merangsang produksi MMP oleh makrofag di dalam lesi (Jebari-benslaiman *et al.*, 2022).

Mayoritas sel limfosit T patogenik pada aterosklerosis adalah Th1, yang menghasilkan mediator pro-inflamasi seperti IFN- γ dan mengaktifkan makrofag. Respons yang didorong oleh Th1 menuju proses aterosklerosis. IFN- γ menghambat sintesis kolagen oleh sel otot polos vaskular, merusak lapisan fibrosa tebal pelindung plak. Ia juga mengaktifkan monosit/makrofag dan sel dendritik, yang menyebabkan berlanjutnya respons Th1 patogenik. Defisiensi IFN- γ atau reseptornya secara signifikan mengurangi perkembangan lesi dan meningkatkan kandungan kolagen plak, sedangkan pemberian IFN- γ eksogen meningkatkan perkembangan lesi aterosklerosis.



Gambar 2.17 Gambaran skematis aktivasi subset limfosit T di dalam plak aterosklerotik (Profumo *et al.*, 2012).

Berbagai struktur diri diekspresikan di intima dinding pembuluh darah dan mengalami modifikasi enzimatis/oksidatif. Molekul-molekul yang telah dimodifikasi

ini diambil oleh sel dendritik dan dipresentasikan kepada sel T helper CD4+ melalui molekul MHC kelas II. Presentasi antigen mendorong aktivasi limfosit T dan sekresi berbagai sitokin. Sel efektor CD4+ Th1 menghasilkan sitokin pro-inflamasi, khususnya IFN- γ , dengan efek proaterogenik. Limfosit Th2 yang teraktivasi mensekresikan IL-4 dan IL-5 yang mendorong diferensiasi sel B menjadi sel plasma dan produksi antibodi spesifik. Beberapa sel T yang terinfiltrasi setelah aktivasi berdiferensiasi menjadi limfosit Th17 yang ditandai dengan produksi IL-17. Sel T regulator (Tregs) menurunkan peradangan dengan mensekresikan TGF- β dan IL-10. Mediator pro-inflamasi yang dilepaskan oleh sel T yang teraktivasi mengurangi stabilitas lesi, mendorong ruptur plak dan kejadian trombotik (Profumo *et al.*, 2012)

Beberapa penelitian terkait korelasi derajat stenosis arteri extremiras inferior menggunakan MSCT angiography run off dengan neutrophil to lymphocyte ratio pada pasien *peripheral artery disease*.

Tabel 2.1 Penelitian Sebelumnya

Referensi	Subjek	Metode Penelitian	Hasil
(Roy B Kurniawan <i>et al.</i> , 2024)	5243 pasien dengan PAD dari sembilan penelitian yang memenuhi syarat.	Tinjauan sistematis dengan metaanalisis	Kinerja <i>NLR</i> baik untuk memprediksi angka mortalitas 1 tahun (AUC 0,71 [95% CI: 0,59–0,79], sensitivitas 58,2% [95% CI: 45,3–71,0], spesifisitas 72,6% [95% CI: 65,6–79,62], positive predictive value (PPV) 41,0% [95% CI: 31,2–50,7], negative predictive value (NPV) 82,7% [95% CI: 74,1–91,3]) dan major adverse limb events (MALE) 1 tahun (AUC 0,78 [95% CI: 0,75–0,80], sensitivitas 65,4% [95% CI: 41,6–89,2], spesifisitas 77,7% [95% CI: 71,0–84,3], PPV 53,7% [95% CI: 71,0–84,3], dan NPV 83,91% [95% CI: 73,2–94,6]).

Ibrahim <i>et al.</i> , 2023	140 pasien dengan dengan PAD dengan faktor resikonya (hipertensi, DM, dislipidemia dan CKD)	Studi retrospektif	Level infrapopliteal merupakan segmen yang paling sering terkena. Hipertensi (HTN), diabetes mellitus (DM), dan dislipidemia ditemukan pada 81,4%, 77,9%, dan 62,9% pasien, masing-masing. Analisis korelasi menunjukkan bahwa DM merupakan satu-satunya gangguan metabolik independen yang terkait dengan pola distribusi PAD pada segmen femoropopliteal ($p=0,039$), sehingga menandakan keterlibatan distal. Tidak ditemukan hubungan yang signifikan antara distribusi level PAD dan tingkat derajat stenosis.
(Wibisana <i>et al.</i> , 2019)	249 pasien diabetes melitus tipe 2 yang menjalani pemeriksaan	Studi cross sectional	Nilai median <i>NLR</i> ditemukan lebih tinggi pada subjek dengan PAD ekstremitas bawah dibandingkan tanpa PAD (2,46 vs

	ankle brachial index (ABI)		2,04). Terdapat hubungan antara nilai <i>NLR</i> $\geq 2,11$ dan PAD ekstremitas bawah pada pasien diabetes tipe 2 ($p=0,007$; PR 2,46 dan 95% CI 1,23 – 4,87).
(Teperman <i>et al.</i> , 2017a)	733 pasien dengan usia 60 hingga 85 tahun yang dirujuk untuk angiografi perifer.	Kohort retrospektif	Terdapat hubungan signifikan antara peningkatan <i>NLR</i> dan adanya PAD multilevel yang parah dibandingkan dengan penyakit suprapopliteal atau infrapopliteal yang terisolasi (OR 1,11 [1,03–1,19], $p = 0,007$).
(Sun, 2006).	136 pasien berusia 64 dan 69 tahun yang dirujuk untuk angiografi perifer.	Kohort retrospektif	Nilai diagnostik angiografi MSCT dalam hal tingkat sensitivitas, spesifisitas, dan akurasi masing-masing adalah 91%, 85%, dan 87% pada arteri infrapopliteal.