

## Penyakit Arteri Perifer Sebagai Faktor Prognosis Penyakit Arteri Perifer

Atika\*, Fahmi Rusnanta\*, Ranti Pratiwi\*, Rodry Mikhael\*, Sarah Salim S. Alatas\*

\*Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

### Abstrak

Patofisiologi utama penyakit arteri perifer (PAD) disebabkan oleh aterosklerosis. Pembentukan aterosklerosis di arteri koroner meningkat pada pasien dengan riwayat PAD. Salah satu cara menegakkan diagnosis PAD adalah melalui pengukuran *ankle-brachial index* (ABI). Laporan ini dibuat untuk memahami besar risiko pasien dengan PAD mengalami kejadian penyakit arteri koroner (CAD). Laporan ini menggunakan 4 *database* yaitu *PubMed*, *ProQuest*, *Cinahl-Ovid*, dan *Cochrane Library* dalam pencarian literatur. Setelah dilakukan seleksi melalui skrining judul dan abstrak, diperoleh 6 artikel yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Hasil akhir pencarian menghasilkan 1 artikel terpilih yang paling relevan. Artikel yang terpilih dilanjutkan dengan telaah kritis mencakup *validity*, *importance*, dan *applicability*. Studi tersebut menyatakan bahwa risiko terjadinya insidens penyakit kardiovaskular (CVD) pada ABI rendah ( $ABI < 0,9$ ) adalah 2,30 kali (95%CI: 1,76-3,00,  $p < 0,001$ ) dari ABI normal. Besar risiko tersebut juga tidak jauh berbeda terhadap kejadian penyakit arteri koroner (CAD) pada pasien dengan riwayat PAD yaitu sebesar 1,87 kali ( $p = 0,001$ ) dari orang dengan ABI normal. Disimpulkan bahwa risiko terjadinya CAD pada pasien dengan PAD mencapai hingga 1,87 kali lipat. Kondisi tersebut dapat menjadi dasar dalam memodifikasi faktor risiko pada pasien dengan PAD.

**Kata kunci:** penyakit arteri perifer, *ankle-brachial index*, penyakit arteri koroner

### ILUSTRASI KASUS

Seorang laki-laki, usia 58 tahun, mendatangi sebuah klinik dokter umum dengan keluhan nyeri di bagian betis kanan. Nyeri lebih dirasakan saat berjalan. Pemeriksaan fisik lokalis menunjukkan bahwa pulsasi arteri *tibialis posterior* dan arteri *dorsalis pedis* sisi kanan lebih lemah dari sisi kiri. Hasil pengukuran ABI sisi kanan didapatkan hasil 0,8. Dokter mendiagnosis sebagai penyakit arteri perifer. Setelah memperoleh penjelasan mengenai penyakitnya, ia menanyakan apakah penyakitnya dapat memperbesar risiko mendapatkan penyakit jantung koroner. Dokter memutuskan untuk melakukan studi literatur untuk menjawabnya.

### Latar Belakang

PAD merupakan penyakit progresif yang didasari oleh proses aterosklerosis dan umumnya, mengenai arteri ekstremitas bawah.<sup>1-3</sup> PAD dapat menurunkan kualitas hidup. Pasien dengan riwayat PAD memiliki risiko berkembangnya CAD.<sup>2</sup> Prevalensi CAD pada pasien PAD mencapai 90%.<sup>4</sup> Aterosklerosis merupakan proses yang mendasari kedua penyakit tersebut. Hussein et al<sup>5</sup> menyatakan bahwa progresivitas aterosklerotik koroner

pada pasien PAD meningkat. Beberapa faktor risikonya pun juga sama seperti usia lanjut, jenis kelamin laki-laki, merokok, diabetes, hipertensi, dan dislipidemia.<sup>3,6</sup> PAD menjadi faktor prediktor kuat untuk infark miokard, stroke, dan kematian akibat penyakit pembuluh darah.<sup>7</sup>

Hingga saat ini, deteksi dan penanganan PAD masih rendah.<sup>2</sup> Sebagian besar pasien dengan PAD tidak mengeluhkan apa pun untuk beberapa tahun hingga perjalanan penyakit sudah parah.<sup>2,6</sup> Prosedur yang digunakan untuk mengonfirmasi diagnosis PAD menggunakan teknik noninvasif. Teknik yang digunakan adalah pengukuran ABI, ultrasonografi (USG) *Doppler*, *computed tomography* (CT), dan *magnetic resonance angiography* (MRA) sedangkan diagnosis pasti PAD menggunakan teknik angiografi.<sup>8</sup> Deteksi PAD, baik dengan gejala maupun tanpa gejala, melalui pengukuran ABI memberikan peluang dalam menentukan intervensi untuk memperbaiki prognosis.<sup>9</sup> Studi prospektif menunjukkan bahwa ABI rendah ( $< 0,9$ ) dapat memprediksi penyakit jantung koroner dan semua penyebab kematian pada orang dengan atau tanpa penyakit arteri koroner dan penyakit arteri perifer sebelumnya.<sup>10-16</sup> Oleh karena itu, kualitas hidup pasien dengan PAD

Tabel 1. Strategi pencarian literatur.

<i>Database</i>	<b>Kata kunci (diakses pada tanggal 21 Juni 2012)</b>	<b>Total artikel</b>
PubMed	((“Peripheral Arterial Disease”[MeSH]) OR (“Ankle Brachial Index”[MeSH])) AND (“Coronary Arterial Disease”[MeSH])	83
ProQuest	((“Peripheral Arterial Disease”[MeSH]) OR (“Ankle Brachial Index”[MeSH])) AND (“Coronary Arterial Disease”[MeSH])	10
Cinahl-Ovid	(“Peripheral Arterial Disease” OR “Ankle Brachial Index”) AND “Coronary Arterial Disease”	61
Cochrane Library	(“Peripheral Arterial Disease” OR “Ankle Brachial Index”) AND “Coronary Arterial Disease”	48

dapat ditingkatkan dan morbiditas serta mortalitas dapat diturunkan melalui pemeriksaan awal yang tepat.<sup>17</sup>

### **Pertanyaan Klinis**

Berapa besar risiko laki-laki berusia di atas 50 tahun yang memiliki penyakit arteri perifer mengalami penyakit arteri koroner?

### **METODE**

Metode pencarian artikel yang digunakan adalah pemakaian kata kunci yang menjadi sinonim dari komponen pertanyaan klinis. Kata kunci yang mewakili pasien dan indikator adalah “*peripheral arterial disease*” dan “*ankle brachial index*”. Kami menggunakan bantuan *MeSH terms* dalam memperbanyak istilah lain yang mengacu pada kedua kata kunci tersebut. Sebagai hasil penelitian yang diinginkan, kata kunci yang digunakan adalah “*coronary arterial disease*”. ABI menjadi kata kunci karena cara menegakkan diagnosis PAD selalu membutuhkan pemeriksaan ABI. Oleh karena itu, artikel yang tidak membahas tentang PAD, namun menyangkutkan ABI dalam penelitiannya, tetap diharapkan masuk dalam proses pencarian artikel. ABI merupakan perbandingan antara tekanan darah sistolik a. *tibialis posterior* atau a. *dorsalis pedis* dengan tekanan darah sistolik a. *brachialis*. ABI menggambarkan keadaan aliran darah di ekstremitas bawah.<sup>18</sup>

Kami mengambil publikasi artikel yang relevan melalui *database* dari *Pubmed*, *ProQuest*, *Cinahl-Ovid*, dan *Cochrane Library* pada tanggal 21 Juni 2012 (lihat tabel 1). Keseluruhan artikel yang diperoleh dilakukan penyaringan berdasarkan kriteria inklusi dan

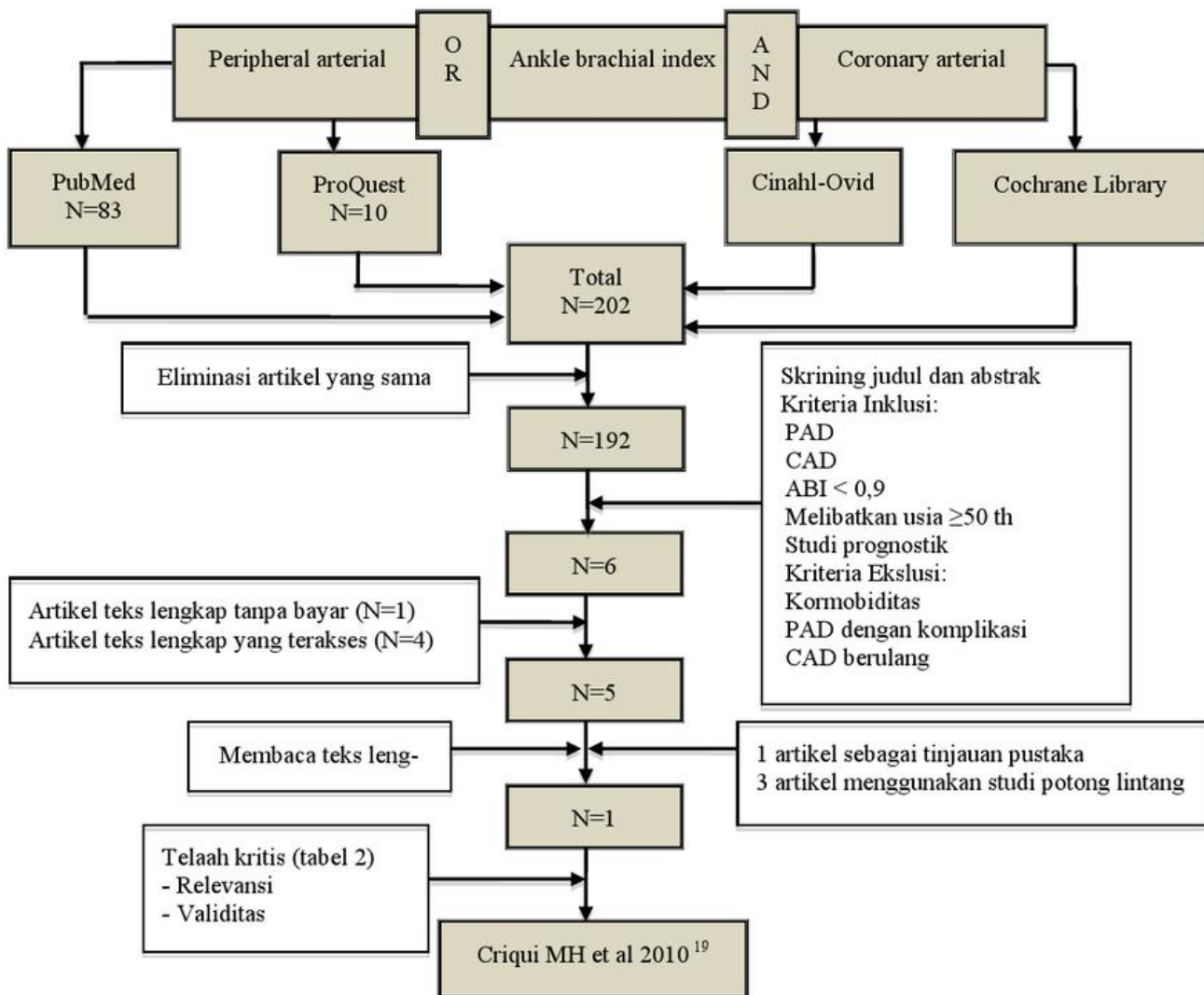
eksklusi (lihat gambar 1). Setelah diseleksi, artikel terpilih akan ditelaah kritis dengan menggunakan kriteria penilaian yang dipakai oleh *Center of Evidence-based Medicine, University of Oxford* untuk studi prognosis (tabel 2).<sup>20</sup>

### **HASIL**

Setelah dilakukan penyeleksian dan penyaringan artikel, diperoleh 6 artikel yang sesuai. Terdapat 5 artikel dengan teks lengkap yang dapat diakses. Hasil akhir diperoleh 1 artikel yang memiliki validitas dan relevansi yang baik. Satu artikel ini melaporkan hubungan ABI dengan insidens CVD.

Criqui et al<sup>19</sup> melakukan penelitian kohort prospektif terhadap 6647 subjek yang tidak memiliki gejala klinis CVD. Penelitian ini menilai hubungan antara kategori ABI yang rendah (<1,0) dan tinggi (>1,4) terhadap insidensi CVD. Penelitian diawali dengan mencari data demografik dan faktor risiko kardiovaskular (riwayat merokok, pemakaian obat antihipertensi dan antikolesterol) menggunakan kuesioner, pengukuran indeks massa tubuh (IMT), tekanan darah, dan pemeriksaan laboratorium. Selain itu, dilakukan pengukuran kalsifikasi arteri koroner, ketebalan arteri karotis, dan elektrokardiografi (EKG) untuk menilai adanya CVD subklinis. Pengukuran ABI dilakukan dengan menggunakan instrumen *USG Doppler*. Setelah pengukuran, perjalanan klinis pasien diikuti selama rata-rata 5,3 tahun dengan hasil yang dinilai adalah insidens CVD. CVD digolongkan menjadi CAD, stroke, dan penyebab kematian aterosklerotik lainnya. Hasil penelitian menunjukkan insidens CAD sebanyak 226





Gambar 1. Pencarian literatur dan kriteria inklusi serta eksklusi.

kasus (3,4%, 95%CI: 2,97-3,83%), 89 kasus stroke, dan 9 kematian akibat aterosklerosis lainnya. Setelah dilakukan penyesuaian terhadap usia, jenis kelamin dan etnis, diperoleh ABI rendah memiliki *hazard ratio* (HR) sebesar 2,30 (95%CI: 1,76-3,00,  $p < 0,001$ ) untuk terjadinya CVD dalam 5,3 tahun. Hasil tersebut tidak terlalu berbeda dengan besarnya HR pada ABI rendah untuk terjadinya CAD yaitu sebesar 1,87 ( $p = 0,001$ ).

**DISKUSI**

Penelitian Criqui et al<sup>19</sup> masih memiliki keterbatasan dan perbedaan dengan studi yang kami lakukan sehingga membutuhkan pertimbangan klinis tertentu sebelum diaplikasikan pada pasien. Pertama, Criqui et al<sup>19</sup> tidak melakukan pengulangan dalam pengukuran ABI pada subjek. Kedua, tidak diketa-

Bias dalam aplikasi ke pasien sebenarnya. Selain itu, studi yang kami lakukan hanya berhasil memperoleh 1 artikel. Oleh karena itu, kesimpulan dari studi kami masih perlu diverifikasi dengan penelitian lain agar informasi yang diberikan tidak bersifat menyesatkan.

Criqui et al<sup>19</sup> mengambil subjek yang tidak memiliki gejala klinis CVD. Namun, subjek dengan komorbiditas terlibat dalam penelitian. Kami tetap menggunakan penelitian ini karena memperhitungkan subjek tanpa komorbiditas. Kategori ABI menjadi kunci utama dalam menganalisis hubungan terjadinya insidens CVD. ABI yang rendah menjadi dasar diagnosis PAD. Insidens CAD yang diperoleh adalah 3,4%. Jumlah tersebut sangat kecil dalam populasi, namun proporsi insidens tersebut akan berbeda apabila menggunakan subjek dengan gejala klinis PAD.

Tabel 2. Telaah kritis studi yang relevan.

Parameter	Criqui et al (2010)
<b>Relevansi</b>	
<b>Desain studi</b>	Kohort prospektif (N = 6647)
<b>Pasien</b>	Laki-laki dan perempuan (>45 tahun), tidak menunjukkan gejala CVD secara klinis
<b>Indikator</b>	ABI
<b>Hasil yang diteliti</b>	Insidens CVD yang meliputi CAD (infark miokard, kematian akibat CAD definitif, henti jantung teresustasi, angina definitif), stroke (fatal/nonfatal), dan kematian akibat CVD aterosklerotik lainnya
<i>Validity</i>	
<i>Patients assembled at a common point of disease</i>	+
<i>Follow up sufficiently long and complete</i>	+
<i>Blinding</i>	?
<i>Adjustment for important risk factor</i>	+
<i>Validation in an independent group</i>	?
<i>Importancy</i>	
<i>Outcomes over time</i>	3,4% (226 kasus)
<i>Precise</i>	95% CI: 2,97-3,83%
<i>Applicability</i>	
<i>Patients similarity</i>	+
<i>Clinically important impact</i>	+
<i>Level of evidence*</i>	2

Criqui et al<sup>19</sup> menunjukkan bahwa besar risiko terjadinya CAD pada subjek dengan ABI rendah mencapai 1,87 kali lipat dibanding ABI normal. Seperti halnya proporsi, besar risiko tersebut kemungkinan akan meningkat lebih tinggi apabila dilakukan pada subjek dengan gejala klinis PAD. Hal tersebut baru didasarkan melalui pendekatan secara teori. Tentunya, kondisi itu membutuhkan pendekatan klinis untuk memberikan informasi serta penentuan terapi pada pasien. Criqui et al<sup>19</sup> menunjukkan bahwa subjek yang digunakan juga memiliki berbagai faktor risiko CVD. Faktor risiko CVD lebih banyak ditemukan pada subjek dengan kategori ABI rendah seperti merokok, hipertensi, dan dislipidemia. Hasil tersebut menunjukkan faktor risiko terjadinya CAD ditemukan pada pasien dengan ABI rendah meskipun tidak

mengeluhkan gejala klinis.

Nilai HR 2,30 untuk kejadian CVD pada ABI<1,0 dianalisis berdasarkan usia, jenis kelamin, dan etnik. Setelah ditambahkan dengan analisis faktor risiko lainnya (faktor risiko tradisional, biomarker, serta penanda CVD subklinis), diperoleh hasil yang tetap signifikan. Penelitian tersebut juga menyatakan bahwa keragaman etnik tidak memiliki pengaruh atas hubungan antara nilai ABI dan kejadian CAD. Oleh sebab itu, nilai risiko yang dinyatakan bisa digunakan untuk populasi pasien di Indonesia.

Akhirnya, edukasi yang tepat perlu diberikan dan modifikasi faktor risiko harus dilakukan. Penghitungan ABI cepat, mudah, relatif murah, serta aman dilakukan. Jadi, metode ini dapat digunakan sebagai skrining pencegahan CAD dalam praktik sehari-hari.



## SIMPULAN DAN SARAN

Pasien dengan ABI rendah memiliki risiko 1,87 kali lipat dari ABI normal untuk terjadinya CAD. Risiko tersebut dapat lebih besar pada pasien dengan gejala klinis PAD. Perlu modifikasi faktor risiko dalam pencegahan terjadinya CAD.

## DAFTAR PUSTAKA

- Tran Tran H, Anand SS. Oral antiplatelet therapy in cerebrovascular disease, coronary artery disease and peripheral arterial disease. *JAMA*. 2004;292.
- Muir RL. Peripheral arterial disease: pathophysiology, risk factors, diagnosis, treatment and prevention. *J Vasc Nurs*. 2009;27:26-30.
- Ciminiello CPAD. Epidemiology and pathophysiology. *Thromb Res*. 2002;106:295-301.
- Murabito JM, Evans JC, Nieto K. Prevalence and clinical correlates of peripheral arterial disease in the Framingham Offspring Study. *Am Heart J*. 2002;143:961-5.
- Hussein AA, Uno K, Wolski K, Kapadia S, Schoenhagen P, Tuzcu EM, et al. Peripheral arterial disease and progression of coronary atherosclerosis. *JACC*. 2011;57(10):1220-5.
- Lewis CD. Peripheral arterial disease of the lower extremity. *J Cardiovasc Nurs*. 2001;15:45-63.
- Rejeski WJ, Tian L, Liao Y, et al. Social cognitive constructs and the promotion of physical activity in patients with peripheral artery disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2008;28:65-72.
- Watson K, Watson BD, Pater KS. Peripheral arterial disease: A review of disease awareness and management. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2006;4:4.
- Hirsch AT, Criqui MH, Trat-Jacombson D, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness and treatment in primary care. *JAMA*. 2001;286.
- McKenna M, Wolfson S, Kuller L. The ratio of ankle and arm arterial pressure as an independent predictor of mortality. *Atherosclerosis*. 1991;87:119-28.
- Vogt MT, McKenna M, Anderson SJ, et al. The relationship between ankle-arm index and mortality in older men and women. *J Am Geriatr Soc*. 1993;41:523-30.
- McDermott MM, Feinglass J, Slavensky R. The ankle-brachial index as a predictor of survival in patients with peripheral vascular disease. *J Gen Intern Med*. 1994;9:445-9.
- Newman AB, Tyrrell KS, Kuller LH. Mortality over four years in SHEP participants with a low ankle-arm index. *J Am Geriatr Soc*. 1997;45:1472-8.
- Leng GC, Fowkes FG, Lee AJ. Use of ankle brachial pressure index to predict cardiovascular events and death: a cohort study. *BMJ*. 1996;313:1440-4.
- Leng GC, Lee AJ, Fowkes GR. Incidence, natural history and cardiovascular events in symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol*. 1996;25:1172-81.
- Newman AB, Shemanski L, Manolio TA. Anklearm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the Cardiovascular Health Study: the Cardiovascular Health Study Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:538-45.
- Bartholomew JR, Olin JW. Pathophysiology of peripheral arterial disease and risk factors for its development. *Cleve Clin J Med*. 2006;73(Suppl).
- Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, Braunwald E. Braunwald's heart diseases a textbook of cardiovascular medicine. Edisi ke-9. Elsevier Saunders, Philadelphia; 2012.
- Criqui MH, McClelland RL, McDermott MM, Allison MA, Blumenthal RS, Aboyans V, et al. The ankle-brachial index and incident cardiovascular events in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56(18):1506-12.
- Centre for evidence based medicine. Oxford Centre for Evidence-based Medicine -Level of Evidence. CEBM. [disitasi 7 Juli 2012]. Diunduh dari: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1157>.