

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus (DM) Tipe 2

2.1.1 Pengertian DM Tipe 2

Penyakit diabetes melitus telah dikenal sejak lama. Kata Diabetes berasal dari bahasa Yunani yang berarti “mengalirkan atau mengalihkan” (*siphon*), sedangkan *mellitus* berasal dari bahasa Latin artinya yang bermakna manis seperti madu. Penyakit diabetes melitus dapat diartikan individu yang mengalirkan volume urin yang banyak dengan kadar glukosa tinggi (Tapan E, 2005; Corwin EJ, 2009). Diabetes mellitus (DM), penyakit gula, atau penyakit kencing manis, diketahui sebagai suatu penyakit yang disebabkan oleh adanya gangguan metabolisme terutama pada sistem metabolisme karbohidrat, lemak dan juga protein dalam tubuh. Gangguan metabolisme tersebut disebabkan kurangnya produksi hormon insulin, yang diperlukan dalam proses pengubahan gula menjadi energi serta sintesis lemak. Kondisi tersebut mengakibatkan terjadinya hiperglikemia, yaitu meningkatnya kadar gula dalam darah atau terdapatnya kandungan glukosa dalam urin dan zat-zat keton serta asam (*keto-acidosis*). Keberadaan zat-zat keton dan asam yang berlebihan ini menyebabkan terjadinya rasa haus yang terus-menerus, banyak kencing, penurunan berat badan meskipun selera makan tetap baik, dan penurunan daya tahan tubuh (Lanywati E, 2001).

Diagnosis DM ditegakkan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah. Diagnosis tidak dapat ditegakkan atas dasar adanya glukosuria. Guna penentuan diagnosis DM, pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan

glukosa secara enzimatik dengan bahan darah plasma vena. Penggunaan bahan darah utuh (*whole blood*), vena, ataupun angka kriteria diagnostik yang berbeda sesuai pembakuan oleh WHO. Sedangkan untuk tujuan pemantauan hasil pengobatan dapat dilakukan dengan menggunakan pemeriksaan glukosa darah kapiler dengan glukometer.

Berbagai keluhan dapat ditemukan pada penyandang diabetes. Kecurigaan adanya DM perlu dipikirkan apabila terdapat keluhan klasik DM seperti di bawah ini:

- Keluhan klasik DM berupa: poliuria, polidipsia, polifagia, dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya.
- Keluhan lain dapat berupa: lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulvae pada wanita.

Diagnosis DM dapat ditegakkan melalui tiga cara:

1. Jika keluhan klasik ditemukan, maka pemeriksaan glukosa plasma sewaktu >200 mg/dL sudah cukup untuk menegakkan diagnosis DM.
2. Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL dengan adanya keluhan klasik.
3. Tes toleransi glukosa oral (TTGO). Meskipun TTGO dengan beban 75 g glukosa lebih sensitif dan spesifik dibanding dengan pemeriksaan glukosa plasma puasa, namun pemeriksaan ini memiliki keterbatasan tersendiri. TTGO sulit untuk dilakukan berulang-ulang dan dalam praktek sangat jarang dilakukan karena membutuhkan persiapan khusus.

Diagnosis DM dapat dilihat pada tabel 2.1 :

Tabel 2. 1 Kriteria Diagnosis DM Untuk Dewasa Tidak Hamil

1.	Gejala klasik DM + glukosa darah sewaktu ≥ 200 mg/dL Glukosa sewaktu merupakan hasil pemeriksaan sesaat pada suatu hari tanpa memperhatikan waktu makan terakhir atau
2.	Gejala klasik DM + Kadar glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dL Puasa diartikan pasien tak mendapat kalori tambahan sedikitnya 8 jam atau
3.	Kadar glukosa darah 2 jam pada TTGO ≥ 200 mg/dL TTGO dilakukan dengan standar WHO, menggunakan beban glukosa yang setara dengan 75 g glukosa anhidrous yang dilarutkan ke dalam air

Sumber : PERKENI, 2011

Apabila hasil pemeriksaan tidak memenuhi kriteria normal atau DM, bergantung pada hasil yang diperoleh, maka dapat digolongkan ke dalam kelompok gangguan toleransi glukosa (GTG), atau glukosa puasa darah terganggu (GPDT).

1. GTG: Diagnosis GTG ditegakkan bila setelah pemeriksaan TTGO didapatkan glukosa plasma 2 jam setelah beban antara 140 – 199 mg/dL (7,8-11,0 mmol/L).
2. GDPT: Diagnosis GDPT ditegakkan bila setelah pemeriksaan glukosa plasma puasa didapatkan antara 100 – 125 mg/dL (5,6 – 6,9 mmol/L) dan pemeriksaan TTGO gula darah 2 jam < 140 mg/dL (Perkeni, 2011).

Cara pelaksanaan TTGO (WHO, 1994 dalam Perkeni 2011):

- Tiga hari sebelum pemeriksaan, pasien tetap makan seperti kebiasaan sehari-hari (dengan karbohidrat yang cukup) dan tetap melakukan kegiatan jasmani seperti biasa.
- Berpuasa paling sedikit 8 jam (mulai malam hari) sebelum pemeriksaan, minum air putih tanpa gula tetap diperbolehkan.
- Diperiksa kadar glukosa darah puasa.
- Diberikan glukosa 75 gram (orang dewasa), atau 1,75 gram/kgBB (anak-anak), dilarutkan dalam air 250 mL dan diminum dalam waktu 5 menit.
- Berpuasa kembali sampai pengambilan sampel darah untuk pemeriksaan 2 jam setelah minum larutan glukosa selesai.
- Diperiksa kadar glukosa darah 2 (dua) jam sesudah beban glukosa.
- Selama proses pemeriksaan, subjek yang diperiksa tetap istirahat dan tidak merokok.

2.1.2 Etiologi DM Tipe 2

DM disebabkan oleh interaksi yang kompleks dari faktor genetik dan lingkungan. Faktor-faktor penyebab hiperglikemia termasuk sekresi insulin yang berkurang, penurunan penggunaan glukosa, dan peningkatan produksi glukosa (Powers AC, 2012).

Masalah genetik menentukan kemungkinan individu mengidap penyakit ini cukup kuat. Diperkirakan bahwa terdapat sifat genetik yang belum teridentifikasi yang menyebabkan pankreas mengeluarkan insulin yang berbeda, atau menyebabkan reseptor insulin atau perantara kedua tidak dapat merespon secara adekuat terhadap insulin. Selain itu terdapat pengaruh genetik yang menyebabkan rangsangan berkepanjangan terhadap reseptor insulin.

Rangsangan berkepanjangan terhadap reseptor-reseptor tersebut dapat menyebabkan penurunan jumlah reseptor insulin yang terdapat di sel tubuh. Penurunan ini disebut *downregulation*. Kemungkinan individu yang menderita diabetes tipe 2 menghasilkan autoantibodi terhadap insulin yang berkaitan dengan reseptor insulin, menghambat akses insulin ke reseptor, tetapi tidak merangsang aktivitas pembawa (karier). Penelitian lain menduga bahwa defisit hormon leptin, akibat kekurangan atau tidak berfungsinya gen penghasil leptin, bertanggung jawab untuk diabetes melitus tipe 2 pada beberapa individu. Tanpa gen leptin, tubuh gagal berespon terhadap tanda kenyang, dan hal tersebut menyebabkan obesitas dan terjadi insensitivitas insulin (Corwin EJ, 2009).

Faktor-faktor lingkungan seperti penuaan, obesitas, kurangnya aktivitas, minum alkohol, merokok, dll merupakan faktor risiko independen patogenesis terjadinya DM. Obesitas (terutama obesitas lemak visceral) karena kurangnya latihan (*exercise*) disertai dengan penurunan massa otot, menyebabkan resistensi insulin, dan sangat erat kaitannya dengan peningkatan pesat pasien DM usia menengah dan usia tua. Perubahan sumber energi makanan, khususnya peningkatan asupan lemak, penurunan asupan pati, peningkatan konsumsi gula sederhana, dan penurunan asupan serat makanan, berkontribusi terhadap obesitas dan menyebabkan kerusakan toleransi glukosa. Bahkan obesitas ringan ($BMI < 25 \text{ kg/m}^2$) menyebabkan 4 sampai 5 kali lipat peningkatan risiko terjadinya diabetes, jika disertai dengan peningkatan massa lemak visceral (Kaku K, 2010).

2.1.3 Faktor Risiko DM Tipe 2

Faktor risiko genetik, lingkungan, dan metabolik saling terkait dan berkontribusi terhadap terjadinya diabetes melitus tipe 2. Orang dengan riwayat

keluarga yang kuat dari diabetes melitus, umur yang tua, obesitas, dan kurangnya aktivitas fisik telah diidentifikasi sebagai orang yang berisiko tinggi terkena diabetes melitus. Wanita dengan riwayat diabetes gestasional dan anak yang dilahirkannya berada pada risiko yang lebih besar untuk terkena DM tipe 2. Resistensi insulin meningkatkan risiko seseorang untuk terjadinya gangguan toleransi glukosa dan DM tipe 2.

Individu yang memiliki resistensi insulin memiliki banyak faktor risiko yang sama seperti orang-orang dengan diabetes tipe 2. Faktor risiko ini termasuk hiperinsulinemia, dislipidemia aterogenik, intoleransi glukosa, hipertensi, keadaan prothrombotic, hiperurisemia, dan sindrom ovarium polikistik (Fletcher *et al.*, 2002). Prevalensi DM tinggi pada anak-anak dari orang tua yang menderita diabetes dan pada kelompok etnis tertentu. Keterkaitan DM dengan banyak gen kandidat telah teridentifikasi pada berbagai populasi, tetapi tidak ada gen yang terlihat sebagai gen utama didalam proses terjadinya kelainan tersebut (Michael *et al.*, 2009). DM tipe 2 memiliki komponen genetik yang kuat. Kesesuaian DM tipe 2 pada kembar identik adalah antara 70 dan 90%. Individu dengan orangtua dengan DM tipe 2 memiliki peningkatan risiko diabetes. Jika kedua orang tua memiliki DM tipe 2, risiko mendekati 40% (Powers AC, 2012).

Orang dari kelompok ras dan etnis yang berbeda lebih mungkin untuk terkena DM tipe 2, penyakit jantung, dan *stroke*. Afrika Amerika, Meksiko Amerika, Indian Amerika, penduduk asli Hawaii, Kepulauan Pasifik dan Asia Amerika memiliki risiko lebih tinggi untuk penyakit mematikan ini. Hal ini sebagian karena populasi ini lebih cenderung kelebihan berat badan dan memiliki tekanan darah tinggi (ADA, 2014).

Skrining pada orang dewasa yang kurang dari empat puluh lima tahun dilakukan jika mengalami obesitas dan memiliki satu atau lebih faktor risiko antara lain memiliki orang tua, saudara kandung, atau anak dengan diabetes, kurang beraktivitas, mengarah pada kelompok etnik yang memiliki risiko tinggi diabetes, menderita diabetes selama kehamilan atau melahirkan bayi yang berat badan lebih dari 4000 gram, tekanan darah mencapai $\geq 140/90$ mmHg, memiliki profil lipid abnormal dengan level HDL yang rendah (< 35 mg/dl) dan atau level trigliserida yang tinggi (> 250 mg/dl), wanita dengan *polycystic ovarian syndrome* (PCOs), pada pemeriksaan sebelumnya mengalami gangguan toleransi glukosa (GTG), atau glukosa puasa darah terganggu (GPDT), kondisi yang berkaitan dengan resistensi insulin (obesitas yang parah, *acanthosis nigricans*), dan riwayat penyakit kardiovaskular. Jika tidak ditemukan kriteria seperti diatas, pemeriksaan dapat dilakukan pada umur 45 tahun. Jika hasil yang didapat normal, pemeriksaan harus dilakukan ulang setidaknya setiap 3 tahun, dengan pertimbangan pada hasil awal pemeriksaan (ADA, 2014).

2.1.4 Patofisiologi dan Patogenesis DM Tipe 2

Pengolahan bahan makanan dimulai dari mulut kemudian ke lambung dan selanjutnya ke usus. Di dalam saluran pencernaan, makanan yang terdiri atas karbohidrat dipecah menjadi glukosa, protein dipecah menjadi asam amino dan lemak menjadi asam lemak. Ketiga zat makanan itu diedarkan ke seluruh tubuh untuk dipergunakan oleh organ-organ di dalam tubuh sebagai bahan bakar. Supaya berfungsi sebagai bahan bakar zat makanan itu harus diolah, dimana glukosa dibakar melalui proses kimia yang menghasilkan energi yang disebut metabolisme (Misnadiarly, 2006).

Dalam proses metabolisme insulin memegang peranan penting yaitu memasukan glukosa ke dalam sel yang digunakan sebagai bahan bakar. Insulin adalah suatu zat atau hormon yang dihasilkan oleh sel beta dipankreas, bila insulin tidak ada maka glukosa tidak dapat masuk sel sehingga mengakibatkan glukosa tetap berada di pembuluh darah yang artinya kadar glukosa di dalam darah meningkat (Misnadiarly, 2006).

Insulin memiliki berbagai efek lain selain menstimulasi transport glukosa. Insulin juga meningkatkan transpor asam amino ke dalam sel, menstimulasi sintesis protein, dan menghambat pemecahan cadangan lemak, protein, dan glukosa. Insulin juga menghambat glukoneogenesis, sintesis glukosa baru oleh hati. Secara ringkas, insulin menyediakan glukosa ke tubuh kita, sintesis protein, dan mempertahankan glukosa plasma rendah (Corwin EJ, 2009).

Dalam kondisi fisiologis normal, konsentrasi glukosa plasma dipertahankan dalam kisaran yang normal melalui pengaturan yang dinamis antara interaksi sensitivitas jaringan terhadap insulin (terutama di hati) dan sekresi insulin. Pada DM tipe 2 mekanisme ini terjadi abnormal sehingga patogenesis utama DM tipe 2 adalah gangguan sekresi insulin melalui disfungsi sel beta pankreas dan gangguan kerja insulin melalui resistensi insulin (Ozougwu *et al.*, 2013).

Pada DM tipe 2, berbeda dengan tipe I, terkait dengan konsentrasi insulin plasma yang meningkat (hiperinsulinemia). Hal ini terjadi sebagai respon kompensasi oleh sel-sel beta pankreas karena penurunan sensitivitas dari jaringan target terhadap efek metabolisme oleh insulin, suatu kondisi yang disebut sebagai resistensi insulin. Penurunan sensitivitas insulin mengganggu pemanfaatan dan penyimpanan karbohidrat, meningkatkan glukosa darah dan

merangsang peningkatan kompensasi dalam sekresi insulin (Guyton dan Hall, 2006).

Proses terjadinya resistensi insulin dan metabolisme glukosa biasanya terjadi secara bertahap, dimulai dengan kelebihan berat badan dan obesitas. Mekanisme yang menghubungkan obesitas dengan resistensi insulin, masih belum jelas. Beberapa studi menunjukkan bahwa reseptor insulin lebih sedikit, terutama di otot rangka, hati, dan jaringan adiposa, pada orang dengan obesitas daripada orang yang kurus. Namun, sebagian besar resistensi insulin tampaknya disebabkan oleh kelainan dari jalur sinyal yang menghubungkan aktivasi reseptor untuk memunculkan berbagai efek seluler. Gangguan jalur sinyal insulin tampaknya berkaitan erat dengan efek akumulasi lipid dalam jaringan seperti otot rangka dan hati sekunder untuk orang dengan kelebihan berat badan (Guyton dan Hall, 2006).

Dengan resistensi insulin lama dan berat, walaupun dengan peningkatan kadar insulin tetap tidak bisa untuk menjaga regulasi glukosa yang normal. Akibatnya, hiperglikemia sedang terjadi setelah konsumsi karbohidrat pada tahap awal penyakit. Pada stadium akhir dari DM tipe 2 sel-sel beta pankreas menjadi "lelah" dan tidak dapat memproduksi cukup insulin untuk mencegah hiperglikemia yang lebih berat, terutama setelah orang tersebut mengonsumsi makanan yang kaya karbohidrat (Guyton dan Hall, 2006).

Beberapa orang gemuk, meskipun setelah mengalami resistensi insulin dan mengalami peningkatan yang abnormal glukosa darah setelah makan, tidak memperlihatkan perkembangan gejala klinis diabetes melitus yang signifikan. Hal ini terjadi karena pankreas pada orang tersebut menghasilkan insulin yang cukup untuk mencegah kelainan yang lebih parah dalam metabolisme glukosa. Pada

kasus yang lain, pankreas secara bertahap menjadi lelah untuk mensekresi sejumlah besar insulin sehingga terjadi diabetes melitus. Beberapa studi menunjukkan bahwa faktor genetik memainkan peran penting dalam menentukan apakah pankreas individu dapat menghasilkan insulin yang tinggi selama bertahun-tahun yang diperlukan untuk menghindari kelainan parah metabolisme glukosa pada diabetes tipe 2 (Guyton dan Hall, 2006).

2.2 Penyakit Arteri Perifer (PAP)

2.2.1 Pengertian PAP

Penyakit arteri perifer (PAP) didefinisikan sebagai gangguan klinis dimana terjadi stenosis atau oklusi dalam aorta atau arteri dari anggota badan (Creager MA dan Loscalzo J, 2012). Sejarah istilah PAP adalah sebagai gambaran penyakit non kardiak yang melibatkan seluruh sirkulasi darah, merupakan sindroma patofisiologi yang meliputi arteri, vena, dan sistem limfatik. Istilah ini berlaku secara umum untuk keseluruhan kelainan vaskular secara umum. Istilah lainnya adalah peripheral arterial occlusive disease (POAD) atau peripheral arterial disease (PAD) (Rangkuti, 2008).

PAP mencakup semua gangguan pada arteri non-koronar yang memperdarahi ekstremitas, arteri karotis, arteri renalis, arteri mesenterika, aorta abdominalis serta semua percabangan setelah keluar dari aorta iliaka. PAP dapat melibatkan berbagai arteri lain, namun secara klinis, PAP merupakan gangguan pada arteri yang memperdarahi ekstremitas bawah (Thendria T, 2014).

Patogenesis utama PAP adalah aterosklerosis. PAP merupakan bagian dari proses sistemik yang melibatkan kelainan arteri multipel. Identifikasi PAP pada satu arteri menjadi prediktor kuat adanya PAP pada arteri lainnya, termasuk pada pembuluh darah koroner, karotis dan serebral. Pasien dengan

PAP memiliki risiko tinggi mengalami infark miokard, stroke iskemik hingga kematian. Pasien dengan PAP memiliki risiko penyakit kardiovaskular 2 kali lebih besar dan risiko mortalitas 2-5 kali lebih tinggi dibandingkan individu tanpa PAP (Thendria T, 2014).

2.2.2 Faktor Risiko PAP

2.2.2.1 Faktor Risiko Tradisional

Faktor risiko tradisional untuk PAP sama dengan faktor risiko terjadinya aterosklerosis pada pembuluh arteri karotis, koroner, dan pembuluh darah tepi. Pada penelitian *Framingham Heart study*, *Cardiovascular Health Study*, *PAD Awareness, Risk and Treatment: New Resources for Survival* (PARTNERS) *program*, *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), dan *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC) *study* didapatkan bahwa faktor risiko utama PAP adalah peningkatan usia, merokok, diabetes melitus, dislipidemia, dan hipertensi.

-Usia

Prevalensi PAP meningkat seiring dengan pertambahan usia. Pada *Framingham Heart study* didapati bahwa orang dengan usia ≥ 65 tahun berada pada risiko peningkatan PAP. Orang-orang berusia ≥ 70 tahun pada penelitian *National Health dan Nutrition Examination Survey* (NHANES) berada pada peningkatan risiko untuk terjadinya PAP. Prevalensi adalah 4,3% pada individu ≥ 40 tahun dibandingkan dengan 14,5% pada mereka ≥ 70 tahun.

Pada penelitian lainnya juga mendapatkan hasil yang serupa. Criqui dkk telah melaporkan prevalensi PAP (ditentukan dengan ABI abnormal) 2-3 % pada individu usia ≤ 50 tahun dan 20% pada individu ≥ 75 tahun. PARTNERS *program* mendapatkan prevalensi 29 % pada individu usia diatas 70 tahun atau

50-69 tahun dengan riwayat merokok atau diabetes. Meskipun PAP juga terjadi pada usia ≤ 50 tahun tetapi jumlah kasusnya sangat kecil dan memiliki prognosis yang lebih buruk (Bartholomew JR and Olin JW, 2006 ; Olin JW and Sealove BA, 2010).

-Merokok

Merokok merupakan faktor risiko penting yang dapat dimodifikasi pada proses terjadinya PAP dan komplikasinya: *intermittent claudication* dan *critical limb ischemia*. Hubungan antara PAP dan merokok dua kali kuat dibandingkan antara merokok dan penyakit jantung koroner. Merokok meningkatkan risiko timbulnya PAP 4 kali lipat dan onset timbulnya gejala berhubungan dengan jumlah batang rokok yang dihisap dan juga lamanya merokok.

Perbandingan merokok dan tidak merokok pada PAP didapati dua kali lebih sering untuk dilakukannya tindakan amputasi dan terjadi *critical limb ischemia* pada yang merokok. Baik mantan perokok dan masih merokok tetap memiliki risiko PAP. Namun, pasien yang berhenti merokok cenderung memiliki kemungkinan yang lebih kecil untuk terjadinya *critical limb ischemia* dan meningkatkan *survival rate* (Bartholomew JR and Olin JW, 2006 ; Olin JW and Sealove BA, 2010).

-Diabetes Melitus

Diabetes meningkatkan risiko PAP simptomatik maupun asimtomatik sebesar 1,5 sampai 4 kali lipat dan berhubungan dengan peningkatan risiko kejadian kardiovaskular dan mortalitas pada individu dengan PAP. Pada penelitian NHANES, 26% partisipan dengan PAP diidentifikasi memiliki diabetes, sedangkan pada *Edinburgh Artery Study*, prevalensi PAP lebih besar pada

partisipasi dengan diabetes atau gangguan toleransi glukosa (20,6%) dibandingkan pada mereka dengan toleransi glukosa normal (12,5%).

Pada pasien dengan diabetes, prevalensi dan tingkat PAP berhubungan dengan usia individu, lamanya dan tingkat keparahan diabetesnya. Diabetes merupakan faktor risiko kuat untuk PAP pada wanita dibandingkan pada pria, dan prevalensi PAP lebih tinggi pada Afrika Amerika dan Hispanik dengan diabetes dibandingkan kulit putih bukan Hispanik dengan diabetes.

Tingkat keparahan diabetes juga berperan penting dalam terjadinya PAP. Terdapat 28% peningkatan risiko PAP untuk setiap kenaikan satu persen dalam hemoglobin (Hb) A1c, dan beratnya PAP berhubungan dengan durasi hiperglikemia dan kontrol glikemik. Prevalensi PAP juga meningkat pada individu dengan gangguan toleransi glukosa, dan risiko PAP secara signifikan meningkat dengan tingkat HbA1c yang lebih tinggi bahkan di antara individu dengan dysglykemia dalam kisaran bukan termasuk diabetes ($\text{HbA1c} \geq 5,3\%$).

Diabetes sangat terkait erat dengan penyakit oklusi pada arteri tibialis. Pasien dengan PAP dan diabetes lebih sering terjadi mikroangiopati atau neuropati dan memiliki gangguan penyembuhan luka dibandingkan dengan PAP saja. Karena neuropati diabetes mungkin sering menutupi gejala PAP, PAP lebih sering tanpa gejala pada penderita diabetes; sebagai hasilnya, PAP cenderung baru terdeteksi dikemudian hari dan dalam bentuk yang lebih parah dan lebih progresif pada penderita diabetes dibandingkan pasien tanpa diabetes. Pasien PAP yang menderita diabetes juga memiliki risiko lebih tinggi untuk ulserasi iskemik dan gangren, yang merupakan salah satu penyebab tersering amputasi di Amerika Serikat.

Diabetes diyakini berkontribusi terhadap peningkatan risiko PAP untuk sejumlah alasan. Orang dengan diabetes sering didapatkan faktor risiko tambahan untuk PAP, seperti merokok, tekanan darah tinggi, dan peningkatan kadar trigliserida, kolesterol, dan kelainan lipid lainnya. Selain itu, pasien dengan diabetes juga mengalami inflamasi vaskular, disfungsi sel endotel, dan sel otot polos pembuluh darah yang abnormal dibandingkan dengan pasien tanpa diabetes. Diabetes juga dikaitkan dengan peningkatan agregasi platelet dan gangguan fungsi fibrinolitik (Bartholomew JR and Olin JW, 2006 ; Olin JW and Sealove BA, 2010).

-Dislipidemia

Pada *Framingham Heart study*, kadar kolesterol tinggi dikaitkan dengan dua kali lipat peningkatan risiko klaudikasio intermiten. Dalam laporan NHANES, lebih dari 60% pasien dengan PAP memiliki hiperkolesterolemia, sementara dalam *PARTNERS programme*, prevalensi hiperlipidemia pada pasien dengan PAP yang diketahui sebesar 77%.

Dislipidemia meningkatkan kemungkinan terjadinya PAP sebesar 10% untuk setiap 10 mg/ dL kenaikan kolesterol total. Peningkatan total kolesterol, LDL (*Low Density Lipoprotein*) kolesterol, VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*) kolesterol dan trigliserida merupakan faktor risiko independen, dimana peningkatan HDL kolesterol dan apolipoprotein A-1 berperan sebagai faktor proteksi. Pada tahun 2001, *Third Report of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel* menyatakan bahwa merupakan PAP *risk equivalent* dari PJK (Bartholomew JR and Olin JW, 2006 ; Olin JW and Sealove BA, 2010).

-Hipertensi

Hampir setiap studi telah menunjukkan hubungan yang kuat antara hipertensi dan PAP, dan sebanyak 50% sampai 92% dari pasien dengan PAP memiliki hipertensi. Risiko terjadinya klaudikasio meningkat 2.5 hingga 4 kali lipat pada pria dan wanita dengan hipertensi.

Pada penelitian yang dilakukan oleh *Systolic Hypertension in the Elderly (SHEP)* didapatkan sekitar 25,5% dari partisipan memiliki nilai indeks ankle brachial (ABI) dibawah 0.90. Secara keseluruhan, penelitian ini menekankan tingginya prevalensi PAP pada pasien dengan hipertensi.

The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure menyatakan bahwa PAP merupakan *risk equivalent* dari penyakit jantung iskemik. Pasien dengan hipertensi dan PAP meningkatkan risiko terjadinya stroke dan infark miokard. Dalam studi SHEP orang dewasa usia tua dengan hipertensi sistolik, ABI 0,90 dikaitkan dengan peningkatan dua kali sampai tiga kali lipat mortalitas akibat kejadian kardiovaskular (Bartholomew JR and Olin JW, 2006 ; Olin JW and Sealove BA, 2010).

2.2.2.2 Overweight

Salah satu faktor risiko kardiovaskular penting yang sebelumnya tidak terkait dengan PAP adalah IMT. Kebanyakan studi epidemiologi menunjukkan tidak adanya hubungan atau menunjukkan hubungan yang terbalik antara PAP dan IMT. Tidak adanya hubungan atau hubungan yang terbalik antara PAP dan IMT didalilkan terjadi karena kesehatan yang buruk dan status merokok yang mungkin secara bersamaan dikaitkan dengan IMT yang lebih rendah dan prevalensi PAP yang lebih besar sehingga menutupi hubungan positif yang

mungkin ada antara IMT dan PAP. Dalam penelitian yang dilakukan oleh Joachim HI dkk juga didapatkan bahwa tidak adanya hubungan antara IMT dengan prevalensi atau insiden PAP. Namun, pada penelitian yang dilakukan oleh Ix dkk didapatkan asosiasi positif antara IMT dengan prevalensi dan insiden PAP pada pasien yang tua yang sehat dan tidak pernah merokok (Ix JH *et al.*, 2011). Dalam penelitian yang dilakukan di Belgrade juga didapatkan bahwa pasien dengan PAP memiliki IMT rata-rata sekitar 26,0 kg / m², rata-rata lemak tubuh sekitar 29,0% dan rata-rata lingkar pinggang sekitar 92.0 cm pada wanita dan 98,0 cm pada pria (Maksimovic M, 2013).

2.2.2.3 Faktor Risiko Non-Tradisional

Faktor risiko lain yang berhubungan dengan peningkatan prevalensi PAP termasuk ras dan etnis (Afrika-Amerika dan orang-orang asal Hispanik berada pada risiko yang lebih tinggi), penyakit ginjal kronis, sindrom metabolik, dan kadar dari *C-reactive protein* (CRP), β 2-mikroglobulin, sistatin C, lipoprotein (a), dan homosistein (Bartholomew JR and Olin JW, 2006 ; Olin JW and Sealove BA, 2010).

2.2.3 Patofisiologi PAP

PAP sering kali merupakan bagian dari proses penyakit sistemik yang berpengaruh terhadap kelainan arteri multipel. Proses patofisiologi sistemik diantaranya aterosklerosis, penyakit degeneratif, kelainan displasia, inflamasi vaskuler (arteritis), thrombosis in situ dan tromboemboli. Penyebab utama PAP yang terbanyak diseluruh dunia adalah aterosklerosis. Secara epidemiologi dan konsekuensi klinis PAP sangat erat hubungannya dengan faktor risiko aterosklerosis, yaitu : hipertensi, diabetes mellitus, merokok, hiperlipidemia,

genetik/ riwayat keluarga, kondisi post menopause dan penyebab lain yaitu hiperhomosisteinemia dan inflamasi. Penyakit arteri oklusi akibat tromboemboli dapat disebabkan oleh makro atau mikroemboli. Makroemboli biasanya berasal dari jantung, dapat berasal dari LAA (*left atrial appendages*), fibrilasi atrial, thrombus pada ventrikel sekunder akibat infark miokard atau gagal jantung. Mikroemboli juga dapat berasal dari jantung, dapat berasal dari penyakit katub jantung atau protesa yang berpotensi trombogenik, atau berasal dari arteri yang paling sering akibat plak kolesterol yang ruptur dan menyebabkan aterotromboemboli distal (Rangkuti, 2008).

Mekanisme terjadinya aterosklerosis sama seperti yang terjadi pada arteri koronaria. Lesi segmental yang menyebabkan stenosis atau oklusi biasanya terjadi pada pembuluh darah berukuran besar atau sedang. Pada lesi tersebut terjadi plak aterosklerotik dengan penumpuk kalsium, penipisan tunika media, destruksi otot dan serat elastis disemua tempat, fragmentasi lamina elastika interna, dan dapat terjadi thrombus yang terdiri dari trombosit dan fibrin. Lokasi yang terkena terutama pada aorta abdominal dan arteri iliaka (30% dari pasien yang simtomatik), arteri femoralis dan popliteal (80-90%), termasuk arteri tibialis dan peroneal (40-50%). Proses aterosklerosis lebih sering terjadi pada percabangan arteri, tempat yang turbulensinya meningkat, yang diawali oleh kerusakan tunika intima (Rangkuti, 2008). Faktor risiko seperti peningkatan usia, diabetes mellitus, merokok, peningkatan kolesterol total dan LDL kolesterol dan hipertensi berperan penting dalam proses inisiasi dan akselerasi aterosklerosis (Bartholomew JR and Olin JW, 2006).

Secara patologis, tahapan aterosklerosis dibagi menjadi lesi inisiasi, pembentukan lapisan lemak, pembentukan ateroma fibroproliferatif, dan

perkembangan lesi yang lebih *advanced*. Lesi inisiasi terbentuk karena disfungsi endotel, sedangkan lapisan lemak merupakan lesi inflamasi yang pertama kali mempengaruhi intima arteri, dan menyebabkan pembentukan sel busa. Lapisan lemak sebagian besar terdiri dari sel-sel otot polos, monosit, makrofag, dan sel T dan sel B. Ateroma fibroproliferatif berasal dari lapisan lemak, yang terdiri dari sejumlah besar sel-sel otot polos yang terisi penuh dengan lipid. Lesi *advanced* terbentuk akibat akumulasi lanjutan dari sel-sel yang membentuk lapisan lemak dan ateroma fibroproliferatif. Lesi *advanced* mengandung inti lipid ditutupi oleh fibrosa, sel-sel dinding pembuluh darah intrinsik (endotel dan otot polos) dan sel-sel inflamasi seperti monosit, makrofag, dan limfosit T (Bartholomew JR and Olin JW, 2006).

2.2.4 Diagnosis PAP

Penilaian PAP harus dimulai dengan anamnesa untuk dapat mengetahui faktor risiko, adanya klaudikasio intermiten, nyeri saat istirahat, dan atau adanya gangguan fungsi. Anamnesis yang menyeluruh dan pemeriksaan fisik diindikasikan dalam mengevaluasi individu terhadap adanya PAP. Informasi tentang onset dan durasi gejala, karakteristik nyeri, dan faktor-faktor meringankan gejala sangat membantu dalam menegaskan diagnosis PAP (Rangkuti, 2008; Mukherjee D, 2009).

Gejala yang paling umum adalah klaudikasio intermiten, yang didefinisikan sebagai nyeri, sakit, kram, kesemutan, atau rasa kelelahan pada otot yang terjadi selama latihan (*exercise*) dan hilang saat istirahat. Tempat terjadinya klaudikasio adalah pada daerah distal lokasi dari lesi oklusif. Sebagai contohnya, klaudikasio pada pantat, pinggul, dan paha terjadi pada pasien dengan lesi oklusif pada aortoiliac, sedangkan klaudikasio pada betis terjadi

pada pasien dengan lesi oklusif pada femoralis-popliteal (Creager MA and Loscalzo J, 2012).

Penyebab alternatif nyeri tungkai saat berjalan bermacam-macam, termasuk stenosis spinal, artritis, saraf yang tertekan, sindrom kompartemen kronis, kongesti vena sehingga penyebab-penyebab lain tersebut harus disingkirkan. Perbedaan karakteristik antara klaudikasio intermiten dan pseudoklaudikasio dapat dilihat pada tabel 2.2 :

Tabel 2. 2 Perbedaan Karakteristik Antara Klaudikasio Intermiten dan Pseudoklaudikasio

	Klaudikasio Intermiten	Pseudokladikasio
Karakteristik	Kram, <i>tightness</i> , keletihan	Sama atau <i>tingling</i> , kelemahan, kaku
Lokasi	Pantat, pinggul, paha, betis, kaki	Sama
Diinduksi oleh <i>exercise</i>	Ya	Ya atau Tidak
Jarak untuk menimbulkan klaudikasio	Konsisten	Bervariasi
Terjadi ketika berdiri	Tidak	Ya
Nyeri mereda saat	Berhenti berjalan	Sering kali harus duduk atau merubah posisi tubuh

Sumber : White JC Dan Gray WA, 2007

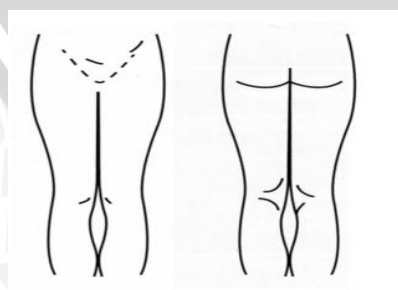
Terdapat beberapa jenis kuisiomer untuk mengidentifikasi PAP. Kuisiomer Edinburgh merupakan salah satu jenis kuisiomer untuk intermiten klaudikasio yang dikenal. Kuisiomer ini merupakan modifikasi dari kuisiomer WHO/Rose. Isi kuisiomer Edinburgh sama dengan kuisiomer WHO/Rose namun ditambahkan

gambar atau skets pada responden dalam melokalisasi area yang sakit. Penilaian IC dikatakan positif bila semua jawaban positif. Kuisioner ini memiliki sensitivitas 91,3 % (88.1-94.5%) dan spesifitas 99.3% (98.9-100%) (Leng GC, Fowkes FG, 1992; Sihombing B, 2008).

Tabel 2. 3 Kuisioner Edinburgh Untuk Kuisioner Klaudikasio

	Karakteristik	Ya	Tidak
1	Apakah dirasakan sakit/kram ketika berjalan?		
2	Apakah dirasakan sakit/kram ketika berdiri/duduk?		
3	Apakah dirasakan sakit/kram ketika berjalan mendaki?		
4	Apakah dirasakan sakit/kram ketika dengan langkah teratur?		
5	Bagaimanakah rasa sakit/kram ketika berdiri posisi tegak?	Berlanjut > 10 menit	
		Hilang dalam 10 menit/kurang	
6	Dimana dijumpai rasa sakit/kram ? Mohon di X pada diagram yang tersedia		

Sumber : Roussin A, 2005



Depan

Belakang

Pemeriksaan fisik yang lengkap juga sangat penting untuk diagnosis PAP. Pada inspeksi diperhatikan adanya *rubor*, *pallor*, tidak adanya bulu kaki, distrofi kuku ibu jari dan rasa dingin pada tungkai bawah, kulit kering, *fissure* pada kulit, hal ini merupakan tanda- tanda iskemia perifer. Pemeriksaan fisik juga harus mencakup pengukuran tekanan darah, palpasi denyut nadi perifer, dan auskultasi pulsasi dan *bruit* (Mukherjee D, 2009).

Untuk menetapkan diagnosis PAP, seringkali cukup hanya dengan anamnesis dan pemeriksaan fisik. Penilaian objektif dari PAP dan tingkat keparahan penyakit diperoleh dengan teknik non-invasif (Creager MA and Loscalzo J, 2012). ABI merupakan salah satu tes non-invasif, sederhana dan murah yang dapat digunakan untuk mendiagnosis PAP secara objektif.

ABI dapat mendeteksi lesi stenosis minimal 50% pada pembuluh darah tungkai. Tes ini memiliki sensitivitas 79-95% dan spesifisitas 95-96%. ABI merupakan perbandingan tekanan darah sistolik tertinggi pada pergelangan kaki terhadap tekanan darah sistolik tertinggi pada lengan (Thendria T, 2014). Pasien harus ditempatkan dalam posisi terlentang, dengan tangan dan kaki pada tingkat yang sama dengan jantung, selama minimal 5-10 menit sebelum pengukuran (Park CW *et al.*, 2013). Tekanan darah sistolik dapat diperoleh secara non-invasif di kaki dengan penempatan manset *sphygmomanometric* pada pergelangan kaki dan penggunaan perangkat Doppler untuk auskultasi atau melihat aliran darah dari dorsalis pedis dan arteri tibialis posterior. Biasanya, tekanan darah sistolik di kaki dan tangan hampir sama (Creager MA and Loscalzo J, 2012). Nilai ABI normal adalah 0.91-1.3 dan nilai ABI $\leq 0,9$ menandakan adanya PAP (Thendria T, 2014). Interpretasi nilai ABI dapat dilihat pada tabel 2.4 berikut :

Tabel 2. 4 Interpretasi Nilai ABI

Nilai ABI	Interpretasi
> 1,30	Kalsifikasi pembuluh darah
0,91 – 1,30	Normal
0,70 – 0,90	Oklusi ringan
0,40 – 0,69	Oklusi sedang
< 0,40	Oklusi berat

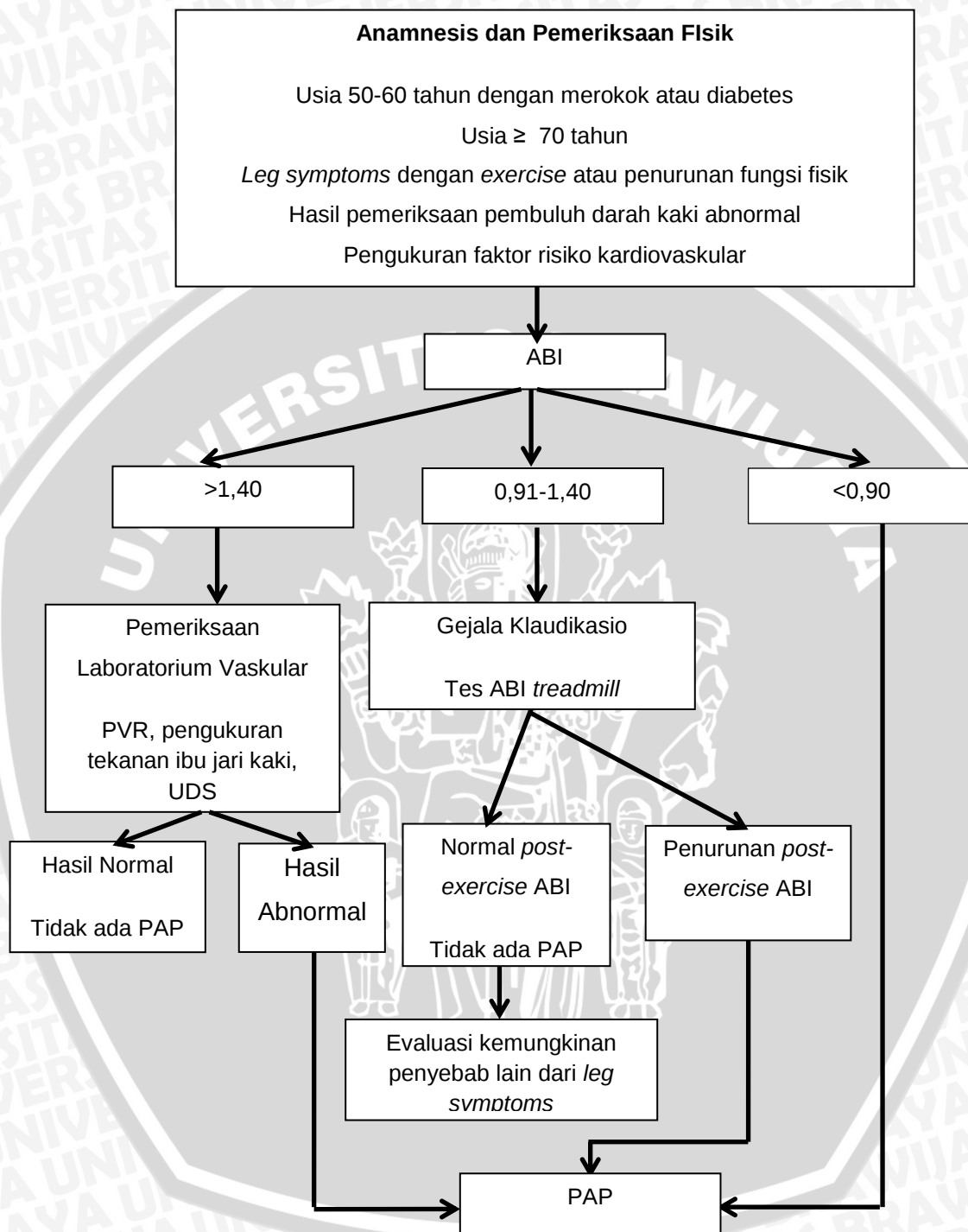
Sumber : ADA, 2003

ABI biasanya harus > 0,9. Pengukuran ini sangat berharga untuk deteksi dini PAP, dan juga untuk stratifikasi yang lebih baik dari risiko kardiovaskular secara keseluruhan pasien dengan atau dicurigai aterosklerosis sistemik. ABI <0,5 merupakan indikasi sirkulasi kaki sangat terganggu. ABI > 1,4 juga abnormal dan menunjukkan pembuluh darah tidak kompresibel sebagai akibat dari kekakuan dinding arteri karena aterosklerosis dan kalsifikasi pada lapisan dinding media arteri. Temuan ini sering dikaitkan dengan diabetes melitus. Dalam situasi dimana hasil pengukuran ABI diperoleh nilai yang tinggi atau nilai dicurigai pseudonormal, tekanan darah juga harus diukur pada tingkat jari kaki dengan minicuff dan teknik yang cocok untuk deteksi aliran darah di jari kaki. Ini disebut *toe brachial index* (TBI) (Mukherjee D, 2009).

Pemeriksaan non-invasif lainnya yang dapat dilakukan termasuk *segmental pressure measurements*, *segmental pulse volume recordings*, dupleks ultrasonografi, oksimetri transkutan, dan *stress testing* (biasanya menggunakan treadmill). Penempatan manset pneumatik memungkinkan penilaian tekanan sistolik seluruh daerah kaki. Adanya gradien tekanan antara manset berurutan

menunjukkan lokasi dan adanya stenosis hemodinamik yang signifikan. Selain itu, amplitudo dari *pulse volume contour* pada PAP akan terlihat jelas.

Dupleks ultrasonografi digunakan untuk menggambarkan dan mendeteksi lesi stenosis pada arteri asal dan cangkok pintas (*bypass grafts*). Pengujian treadmill memungkinkan dokter untuk menilai keterbatasan fungsional secara obyektif. Penurunan ABI segera setelah latihan memberikan informasi yang mendukung untuk diagnosis PAP pada pasien dengan gejala dan temuan pada pemeriksaan fisik yang samar-samar atau masih belum jelas. *Magnetic resonance angiography* (MRA), *computed tomografi angiografi* (CTA), dan angiografi kontras konvensional tidak boleh digunakan untuk pengujian diagnostik rutin tetapi dilakukan sebelum upaya untuk revaskularisasi. Setiap pemeriksaan tambahan diatas tersebut berguna dalam menentukan lokasi anatomi untuk membantu dalam merencanakan prosedur berbasis kateter (*catheter-based*) dan revaskularisasi dengan tindakan operasi (Creager MA and Loscalzo J, 2012).



Gambar 2. 1: Protokol Umum Pemeriksaan ABI pada Individu yang Dicurigai PAP

Sumber : Debabrata Mukherjee dalam *Peripheral and cerebrovascular atherosclerotic disease in diabetes mellitus*, 2009