

Peripheral Arterial Disease; What should we know?

Dr. Yopie Afriandi Habibie, SpBTKV, FIHA

Chief Division of Thoracic Cardiac & Vascular Surgery, Department of Surgery, Dr. Zainoel Abidin General Hospital – Medical Faculty of Syiah Kuala University, Banda Aceh, Indonesia

Abstrak

Peripheral arterial disease (PAD) merupakan penyakit vaskular perifer yang dapat mempengaruhi kualitas dan harapan hidup dengan meningkatkan kejadian kardiovaskular. PAD juga sering *underdiagnosed*, *undertreated*, dan kurang mendapat perhatian komunitas medis. Pasien dengan PAD sendiri sering mengalami gejala-gejala patognomonis seperti *claudication intermitten*, *ischemic rest pain*, luka/ulkus yang tidak sembuh. PAD sering terjadi pada pasien yang menderita faktor risiko aterosklerosis meliputi: ras, jenis kelamin, bertambahnya usia, merokok, diabetes mellitus, hipertensi, dislipidaemia, keadaan hiperkoagulitas dan hiperviskositas, hiperhomosisteinemia, kondisi inflamasi sistemik dan insufisiensi ginjal kronis.

Ankle brachial index (ABI) merupakan pemeriksaan fisik yang baik untuk screening dan diagnosis. Pemeriksaan dengan pencitraan (*duplex ultrasound*, *computed tomography angiography*, atau *magnetic resonance angiography*) juga bermanfaat dalam memberikan informasi tambahan struktur anatomis ketika tindakan revaskularisasi diperlukan. Tujuan tatalaksana PAD adalah untuk memperbaiki gejala klinis, mencegah kehilangan jaringan (amputasi), meningkatkan kualitas hidup, dan menurunkan angka kejadian kardiovaskular. Tatalaksana ini dimulai dengan modifikasi faktor risiko.

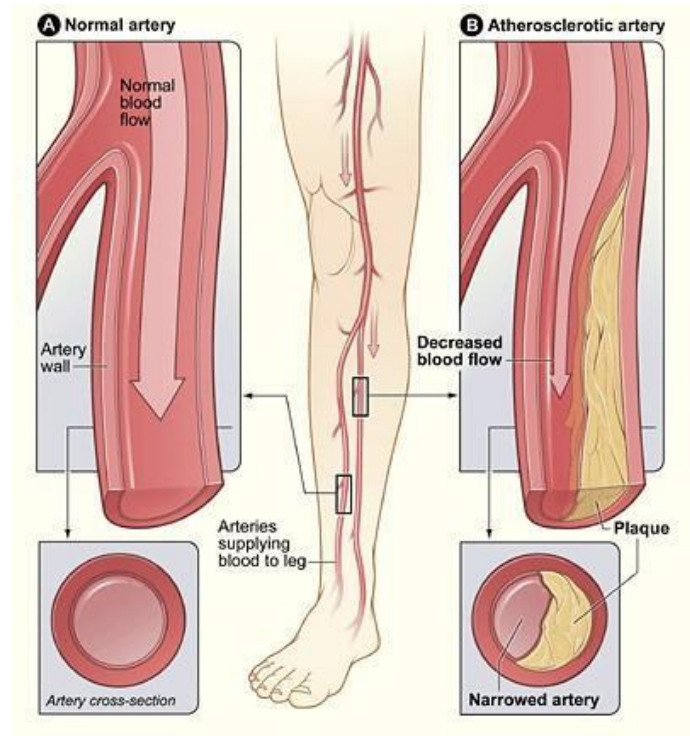
Tindakan revaskularisasi diperlukan ketika terapi medikamentosa berdasarkan algoritma tidak memberikan hasil yang adekuat. Tindakan revaskularisasi dengan *endovaskular* ataupun pembedahan *bypass* direkomendasikan pada PAD dengan penyakit pada aortoiliaca dan femoropopliteal. Selain itu, tindakan *endovaskular* dan pembedahan *bypass* juga diperlukan untuk mempertahankan fungsi tungkai, memperbaiki aliran darah ke kaki pada pasien dengan luka yang tidak sembuh atau gangrene.

1. Latar belakang

Peripheral arterial disease (PAD) merupakan istilah yang digunakan untuk menjelaskan suatu penyakit yang menyebabkan gangguan aliran darah pada ekstremitas yang biasanya disebabkan oleh proses aterosklerosis.¹ Diperkirakan lebih dari 200 juta penduduk dunia menderita PAD.² Penyakit ini juga mempengaruhi kualitas dan harapan hidup dengan meningkatkan kejadian kardiovaskular.^{1,2}

Arteri yang paling sering terlibat adalah *femoralis* dan *popliteal* pada ekstremitas bawah, dan *brachiocephalica* atau *subclavia* pada ekstremitas bawah. Stenosis arteri atau sumbatan karena aterosklerosis, thrombo-embolism dan vasculitis dapat menjadi penyebab PAD.³

Aterosklerosis menjadi penyebab paling banyak dengan kejadiannya mencapai 4% populasi usia diatas 40 tahun, bahkan 15-20% pada usia lebih dari 70. Kondisi aterosklerosis tersebut terjadi sebagaimana pada kasus penyakit arteri koroner begitu juga dengan faktor resiko mayor seperti merokok, DM, dyslipidemia & hipertensi.³

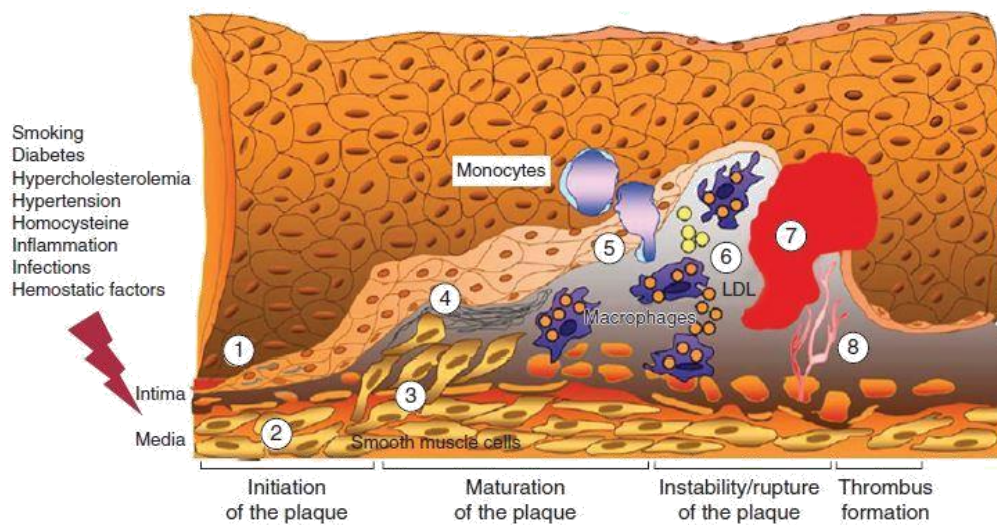


Gambar 1. Gambaran PAD dimana terjadi stenosis atau oklusi pada pembuluh arteri perifer akibat aterosklerosis.³

2. Patofisiologi dan faktor risiko

PAD dapat terjadi dari berbagai penyakit yang menyebabkan stenosis atau oklusi pada arteri ekstremitas bawah. Aterosklerosis merupakan penyebab utama dari PAD merupakan penyakit sistemik pada arteri dengan ukuran sedang sampai besar dimana lipid dan material fibrin terkumpul di dalam lapisan intimal.^{1,4}

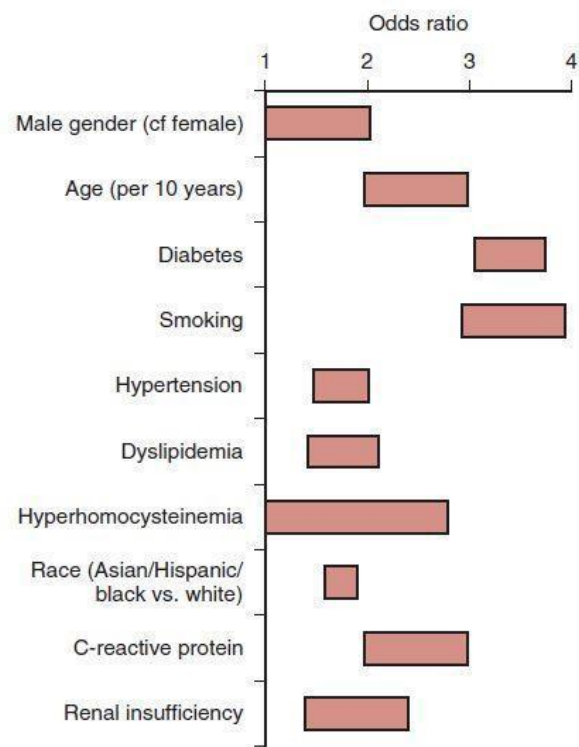
Faktor risiko aterosklerosis meliputi ras; jenis kelamin; bertambahnya usia; merokok; diabetes mellitus; hipertensi; dislipidaemia; keadaan hiperkoagulitas dan hiperviskositas; hiperhomosisteinemia; kondisi inflamasi sistemik (C-reactive protein yang tinggi) dan insufisiensi ginjal kronis.^{1,4,5}



Gambar 2. Evolusi perubahan dinding arteri dan pembentukan plak pada hipotesis *response-to-injury*: 1. disfungsi endotel; 2. hipertrofi sel otot polos vaskular; 3. migrasi dan proliferasi sel-sel otot polos vascular; 4. elaborasi matriks; 5. adhesi molekul-molekul dan migrasi monosit; 6. pengambilan low-density lipoprotein (LDL) and pembentukan sel-sel busa (*foam cells*); 7. pembentukan trombus; 8. angiogenesis dan neovaskularisasi.⁵

Hipertensi ditemukan pada 55% pasien dengan PAD, selain itu hipertensi juga meningkatkan risiko berkembangnya gejala intermintent claudication sebanyak 2,5 kali lipat pada laki-laki dan 3,9 kali lipat pada perempuan. Prevalensi PAD juga 20% sampai 30% lebih tinggi pada penderita diabetes, dan risiko berkembangnya risiko menderita PAD berkorelasi dengan tingkat keparahan dan durasi penyakit diabetes. Pasien diabetes lebih mungkin untuk mempunyai gejala PAD, dengan risiko bertambah 3,5 kali lipat pada laki-laki dan 8,6 kali lipat pada perempuan.⁵

Sindroma metabolik diperkirakan dijumpai pada 25% populasi penderita PAD. Sebuah analisis data dari tiga *National Health and Nutrition Examination Surveys* (NHANES, 1999-2004), yang terdiri dari 5.376 subyek yang asimtomatik dengan usia ≥ 40 tahun, menunjukkan bahwa sindroma metabolik dijumpai pada 38% populasi dengan PAD. Prevalensi PAD (ABI $< 0,9$) adalah 7,7% pada penderita sindroma metabolik dan 3,3% pada populasi tanpa sindroma metabolik.⁵



Gambar 3. Odd rasio untuk faktor risiko pada penyakit PAD yang simptomatik.⁴

3. Klasifikasi dan presentasi klinis

3.1. Tanda Gejala → *Intermittent Claudication (IC)*

65-75% pasien dengan PAD tidak memiliki gejala (asimtomatik). Tanda gejala utama adalah nyeri (claudikasio) dan sensasi lelah (*fatigue*), kram, atau nyeri pada otot tungkai bawah yang secara konsisten dipengaruhi oleh aktivitas (seperti berjalan) dan membaik dengan istirahat (dalam waktu 10 menit).^{1,5,6,7} Saat penyakit bertambah buruk gejala mungkin terjadi saat aktivitas fisik ringan bahkan setiap saat meskipun beristirahat. Dengan proses penyakit yang terus berlanjut, gejala yang dirasakan dapat terjadi lebih sering dan dirasakan dengan aktivitas yang lebih ringan (jarak berjalan yang lebih pendek).⁴



Gambar 4. Perubahan warna kulit

Pada tahap yang parah kaki dan tungkai akan menjadi dingin dan kebas. Kulit akan menjadi kering dan bersisik bahkan saat terkena luka kecil dapat terjadi ulcer karena tanpa suplai darah yang baik maka proses penyembuhan luka tidak akan berjalan dengan baik. Pada fase yang paling parah saat pembuluh darah tersumbat akan dapat terbentuk gangren pada area yang kekurangan suplai darah.



Gambar 5. Kulit kering dan menghitam akibat kekurangan suplai darah

Pasien yang asimtomatik dengan *ankle-brachial index* (ABI) yang menurun, mungkin telah terjadi

perburukan yang signifikan fungsi kaki ketika dilakukan pemeriksaan yang secara objektif. Subyek PAD yang asimtomatik memiliki fungsi yang lebih buruk, kualitas hidup yang lebih buruk, dan gejala pada otot tungkai bawah yang lebih berat.⁵

3.2. Critical limb ischemia

Critical limb ischemia (CLI) merupakan bentuk yang paling parah dari PAD, dan diperkirakan sekitar 1% pasien PAD mengalami kondisi ini.⁴ CLI ditandai dengan kondisi kronis (≥ 2 minggu) nyeri saat istirahat (*ischemic rest pain*), luka/ulkus yang tidak sembuh, atau gangrene pada satu atau kedua kaki yang telah dibuktikan secara objektif mengalami oklusi pada arteri.^{1,2,6} CLI berhubungan dengan risiko yang lebih tinggi kehilangan tungkai bawah (amputasi) jika tidak dilakukan revaskularisasi, sedangkan *claudication* jarang memburuk hingga dibutuhkannya tindakan amputasi.^{3,6}

Ischemic rest pain biasanya dideskripsikan seperti sensasi terbakar atau seperti rasa dingin yang tidak nyaman atau paresthesia dengan intensitas yang cukup hingga dapat mengganggu tidur. Sensasi tersebut juga dirasakan semakin bertambah dengan elevasi tungkai.^{1,6}

Fontaine Grade	Rutherford Category	Clinical Description	Objective Criteria
I	0	Asymptomatic	Normal treadmill or reactive hyperemia test
IIa ⁺	1	Mild claudication	Completes treadmill exercise*; AP after exercise >50 mm Hg but at least 20 mm Hg lower than resting value
IIb ⁺	2	Moderate claudication	Between categories 1 and 3
III ⁺	3	Severe claudication	Cannot complete standard treadmill exercise*; AP after exercise <50 mm Hg
IV	4	Ischemic rest pain	Resting AP <30-50 mm Hg; ankle or metatarsal PVR flat or barely pulsatile; TP <30 mm Hg
	5	Minor tissue loss	Resting AP <50-70 mm Hg; ankle or metatarsal PVR flat or barely pulsatile; TP <40 mm Hg in nondiabetics, <50 mm Hg in diabetics; tcPO ₂ <30 mm Hg
	6	Major tissue loss ^{4,5}	Same as Rutherford 5 (Fontaine IV)

Gambar 6. Klasifikasi *critical limb ischemia*.⁵

3.3. Acute limb ischemia

Acute limb ischemia (ALI) dapat disebabkan baik oleh emboli atau trombus. Pada kondisi akut (<2 minggu) ini, gejala dapat terjadi dalam waktu menit sampai jam setelah oklusi arteri terjadi akibat penurunan perfusi yang buruk pada tungkai secara tiba-tiba. ALI dibagi menjadi akut (onset <24 jam) dan sub-akut (onset 24 jam – 2 minggu). Presentasi klinis klasik ALI ini biasa disebut dengan **6 P**, yaitu: *pain, pallor, pulselessness, paresthesia, paralysis, dan poikilothermia*. Semua kasus ALI suatu emegensi dan harus segera dirujuk untuk mendapat tatalaksana definitif dan pada pasien dengan tanda klasik ALI, revaskularisasi harus dilakukan dalam waktu 6 jam untuk mencegah kerusakan otot yang permanen. Angka mortalitas 30-hari dan amputasi tetap tinggi pada ALI (15-20 dan 10-30%).^{1,2,7}

4. Diagnosis

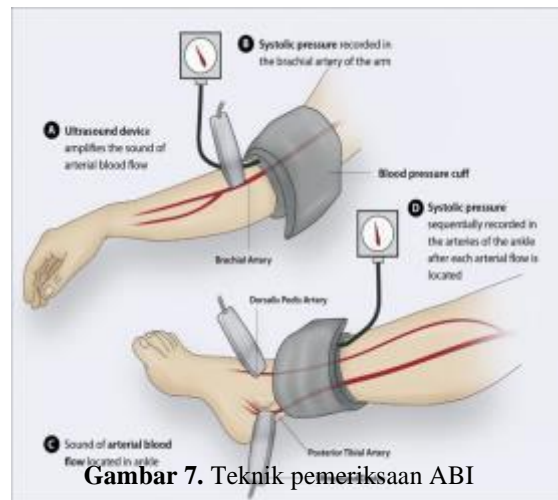
4.1. Riwayat klinis dan pemeriksaan fisik

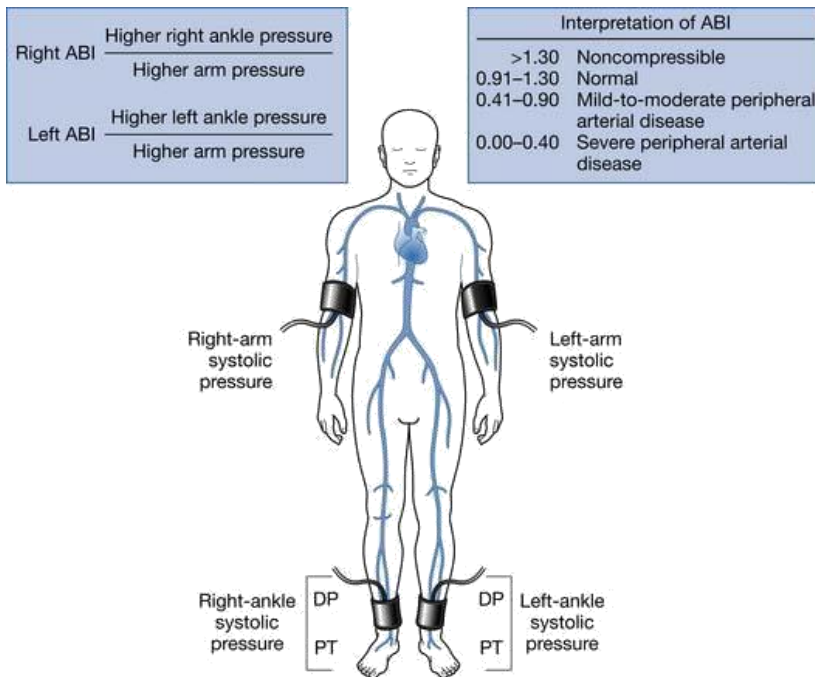
Pemeriksaan riwayat yang seksama pada umumnya dapat membedakan IC dari penyebab non-vaskular yang dapat menyerupai IC. Hal lain yang juga perlu untuk diperhatikan adalah tanda dan gejala aterosklerosis di pembuluh darah yang lain seperti koroner, cerebrovaskular dan renal.^{1,5}

Ischemic rest pain merupakan tanda CLI yang mengkhawatirkan dan sering muncul di malam hari saat suplai darah ke kaki dipengaruhi oleh gravitasi dan meningkatnya kebutuhan metabolisme yang disebabkan oleh suhu yang hangat. Hal ini hampir selalu dialami di bagian paling distal dari tungkai seperti sensasi mati rasa (kebas) atau sensasi terbakar. Penderita sering tidur dengan tungkai yang sakit menggantung di sisi tempat tidur, atau di kursi dengan tujuan untuk memperbaiki suplai darah.^{1,6,7}

Pedoman tatalaksana terhadap pasien dengan PAD AHA/ACC tahun 2016 merekomendasikan pasien dengan risiko untuk menderita PAD harus melalui pemeriksaan yang menyeluruh untuk riwayat dan gejala untuk menilai gejala pada tungkai yang berhubungan aktivitas, yaitu meliputi claudication, ischemic rest pain, dan luka yang tidak sembuh.⁷ Pasien dengan risiko PAD juga harus melalui pemeriksaan vaskular, termasuk palpasi denyut pada ekstremitas bawah (seperti femoral, popliteal, dorsalis, pedis, dan tibialis posterior), auskultasi bruit pada femoral, dan inspeksi terhadap tungkai dan kaki. Sedangkan pasien dengan PAD harus melalui pemeriksaan tekanan darah noninvasif pada kedua lengan setidaknya sekali selama pemeriksaan awal.⁶

Pemeriksaan ABI direkomendasikan untuk menegakkan diagnosis pada pasien yang dicurigai PAD. Pemeriksaan dilakukan dengan mengukur tekanan darah sistolik pada lengan (arteri brachialis) dan pergelangan kaki (arteri dorsalis pedis dan arteri tibialis posterior) dalam posisi supine. ABI pada setiap kaki dihitung dengan membagi tekanan yang lebih tinggi dari arteri dorsalis pedis atau arteri tibialis posterior dengan tekanan yang lebih tinggi dari tekanan pada lengan kiri atau kanan.⁶

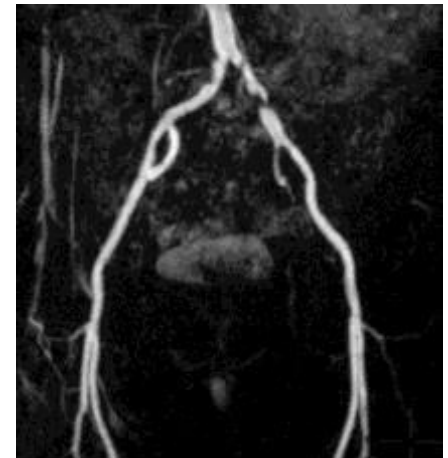




Gambar 8. Interpretasi Hasil ABI

Gambar 9. Skema diagnosis pada pasien yang dicurigai PAD.⁷

Pemeriksaan dengan pencitraan untuk penilaian struktur anatomis, seperti *duplex ultrasound*, *computed tomography angiography* (CTA), atau *magnetic resonance angiography* (MRA) berguna dalam hal mendiagnosis lokasi anatomis dan keparahan stenosis pada ekstremitas bawah terhadap pasien dengan PAD simptomatis yang memerlukan tindakan revaskularisasi. Ketiga pemeriksaan noninvasif ini memiliki nilai sensitivitas dan spesifisitas yang baik. Sedangkan angiografi invasif bermanfaat bagi pasien dengan CLI yang memerlukan tindakan revaskularisasi. Pemeriksaan angiografi invasif dan noninvasif (seperti CTA, MRA) tidak direkomendasikan pada pasien PAD yang tidak memiliki gejala.⁷



Gambar 10. MRA menunjukkan stenosis 98% pada a. iliaka komunis kiri.

5. Tatalaksana

5.1. Modifikasi gaya hidup

Beberapa penelitian merekomendasikan olahraga 3 kali seminggu dengan berjalan kaki selama 30 menit dalam jangka waktu selama 6 bulan.^{1,2,8} Secara keseluruhan dijumpai peningkatan dalam kemampuan berjalan sekitar 50-200%.¹ Pada pasien dengan *claudication*, olahraga direkomendasikan karena dapat memperbaiki status fungsional, kualitas hidup, dan mengurangi gejala pada tungkai.⁶

5.2. Berhenti merokok

Rokok merupakan faktor risiko yang dominan dalam perkembangan dan perburukan PAD, selain itu rokok juga meningkatkan risiko amputasi, oklusi graft dan mortalitas.^{1,2,7,8} *Trans-Atlantic inter-society consensus* (TASC II) merekomendasikan untuk berhenti merokok sebagai bagian dalam tatalaksana PAD.¹ AHA/ACC 2016 merekomendasikan pasien dengan PAD yang merokok harus disarankan untuk berhenti.⁶

5.3. Hiperlipidemia

Terapi menggunakan statin dapat memperbaiki outcome kardiovaskular dan tungkai pada pasien dengan PAD, sehingga penggunaan statin diindikasikan pada semua pasien dengan PAD.⁶

5.4. Hipertensi

Target tekanan darah pada pasien PAD adalah <140/90 mmHg (<130/80 mmHg pada pasien DM atau gagal ginjal). Terapi antihipertensi harus diberikan kepada pasien dengan hipertensi dan PAD untuk menurunkan risiko infark miokard, stroke, gagal jantung, dan kematian akibat kardiovaskular. Penggunaan ACE-I atau ARB dapat digunakan untuk menurunkan risiko kejadian iskemik kardiovaskular pada pasien PAD.^{5,7}

5.5. Diabetes mellitus

Diabetes mellitus meningkatkan risiko PAD sebanyak 3 sampai 4 kali, dan meningkatkan risiko *claudication* menjadi 2 kali.¹ Diabetes mellitus juga meningkatkan risiko outcome yang lebih buruk pada pasien PAD, termasuk perburukan menjadi CLI, amputasi dan kematian.^{1,2,6} Tatalaksana DM pada pasien dengan PAD harus dikoordinasikan antar sesama tim kesehatan.⁷

5.6. Antiplatelet

Terapi antiplatelet dengan aspirin (75-325 mg per hari) atau clopidogrel (75 mg per hari) direkomendasikan pada pasien PAD yang simtomatik.⁷ Pada pasien PAD (ABI ≤0,90) yang tidak memiliki gejala, antiplatelet masih dapat diberikan untuk menurunkan risiko MI, stroke / kematian akibat vaskular.⁷

5.7. Antikoagulan

Manfaat penggunaan antikoagulan untuk mempertahankan patensi setelah bypass, dan tidak direkomendasikan untuk menurunkan risiko kejadian MI pada pasien dengan PAD.⁷

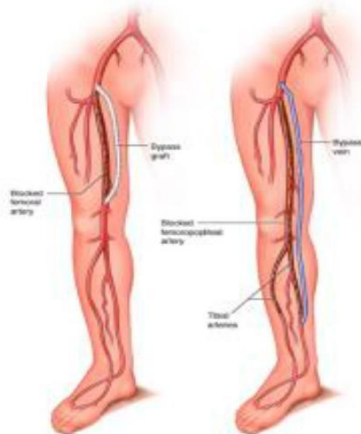
5.8. Cilostazol

Cilostazol merupakan terapi yang efektif untuk memperbaiki gejala dan meningkatkan jarak dalam berjalan pada pasien dengan claudication.⁷

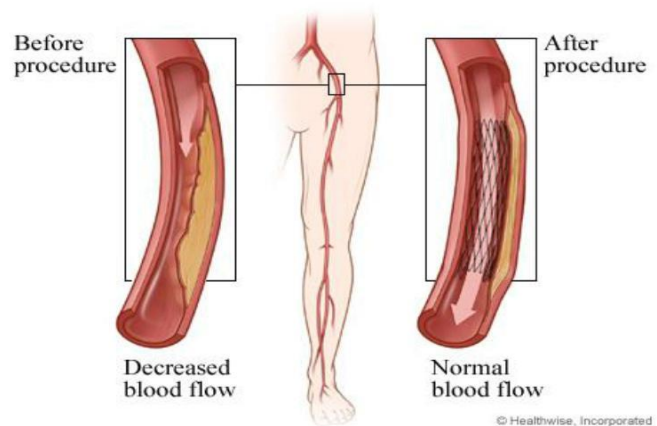
5.9. Revaskularisasi

Revaskularisasi pada *claudication* direkomendasikan bagi setiap pasien untuk mengoptimalkan outcome. Pasien yang akan direncanakan untuk menjalani revaskularisasi harus berdasarkan tingkat keparahan dari gejala yang mereka miliki karena gejala tungkai iskemik yang bervariasi dan dampak gejala-gejala ini terhadap status fungsional dan kualitas hidup. Hal-hal yang perlu dipertimbangkan termasuk disabilitas yang signifikan, respon yang adekuat terhadap terapi medis dan program latihan, dan kondisi komorbid.⁷

Revaskularisasi dapat dilakukan sebagai pilihan tatalaksana bagi pasien dengan claudication yang tidak memiliki respon adekuat terhadap GDMT (*guideline-directed management and therapy*). Prosedur endovaskular merupakan pilihan revaskularisasi yang efektif terhadap pasien dengan claudication dan secara hemodinamik mengalami penyakit oklusi aortoiliaca yang signifikan. Prosedur endovaskular juga dapat menjadi pilihan revaskularisasi terhadap pasien dengan claudication dan secara hemodinamik mengalami penyakit femoropopliteal yang signifikan. Tetapi, prosedur endovaskular tidak direkomendasikan untuk dilakukan pada pasien dengan PAD dengan tujuan hanya untuk mencegah perburukan menjadi CLI.⁶



Gambar 11. Revaskularisasi dengan menggunakan autogenous vena dan



Gambar 12. Prosedur endovaskular untuk tatalaksana PAD

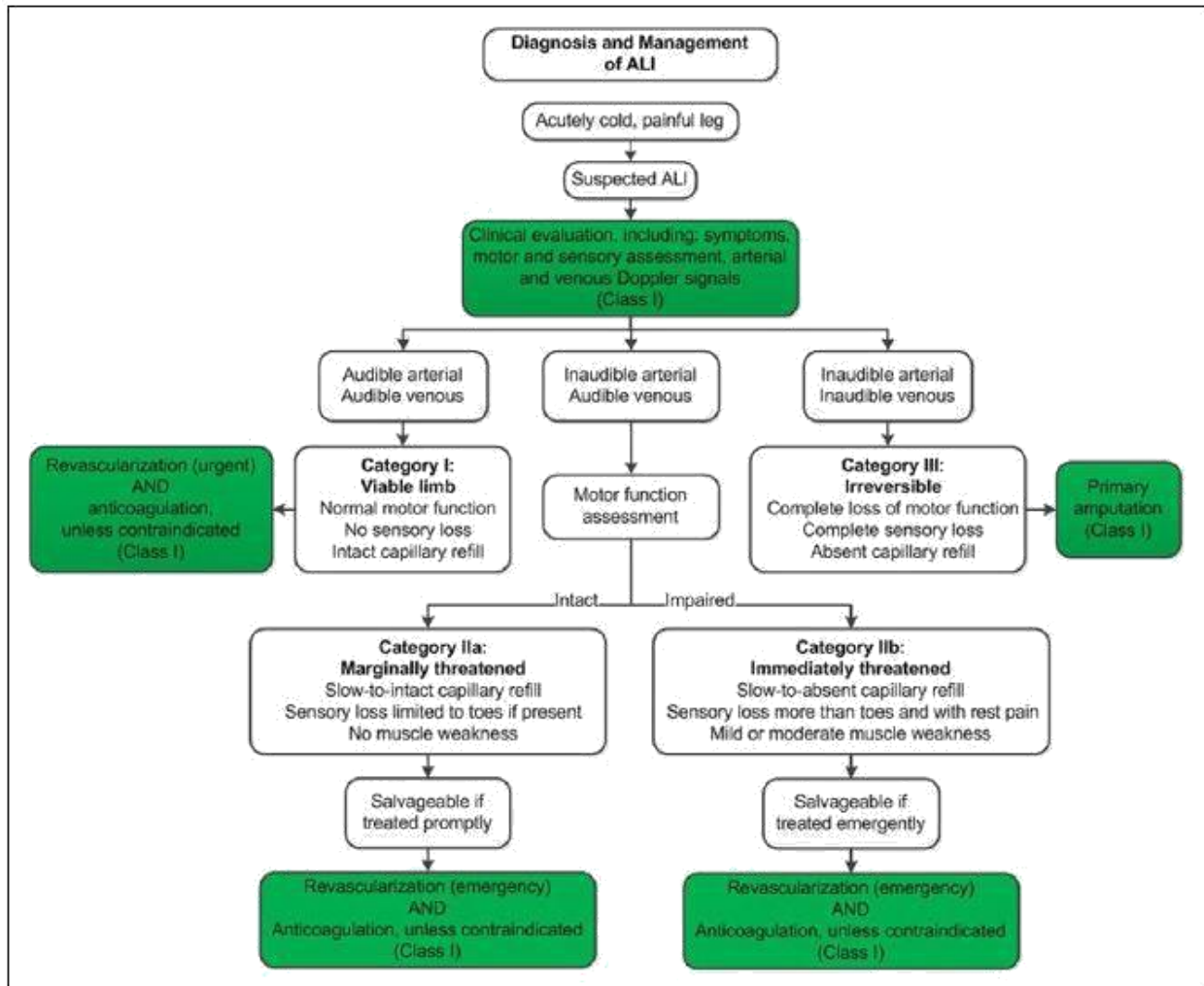
Ketika revaskularisasi secara pembedahan dilakukan, bypass terhadap arteri popliteal dengan menggunakan vena autogenous direkomendasikan daripada *prosthetic graft material*.⁸

Pasien dengan CLI memiliki risiko yang tinggi terhadap amputasi dan kejadian iskemik kardiovaskular. Hal yang perlu diperhatikan pada pasien dengan CLI termasuk didalamnya evaluasi terhadap tindakan revaskularisasi dan terapi perawatan luka dengan tujuan untuk meminimalkan kehilangan jaringan, penyembuhan luka yang sempurna, dan mempertahankan fungsi tungkai.^{2,7}

Evaluasi terhadap pilihan revaskularisasi harus dilakukan sebelum tindakan amputasi dilakukan pada pasien dengan CLI, dengan menggunakan duplex ultrasound, CTA, MRA, atau *catheter based angiogram*. Tujuannya adalah untuk meminimalkan kehilangan jaringan dan mempertahankan fungsi tungkai dengan revaskularisasi. Prosedur endovaskular direkomendasikan untuk memperbaiki aliran darah ke kaki pada pasien dengan luka yang tidak sembuh atau gangrene. Pendekatan yang bertahap terhadap prosedur endovaskular dapat dilakukan pada pasien dengan *ischemic rest pain*. Ketika revaskularisasi dengan pembedahan dilakukan terhadap pasien dengan CLI, bypass terhadap arteri popliteal atau arteri infrapopliteal (seperti tibialis atau pedal) harus dilakukan dengan menggunakan vena autogenous yang sesuai. Prosedur pembedahan juga direkomendasikan untuk memperbaiki aliran darah ke kaki pada pasien dengan luka yang tidak sembuh atau gangrene. Perawatan luka harus dilakukan setelah tindakan revaskularisasi dengan tujuan mencapai penyembuhan luka yang menyeluruh.⁷

Acute limb ischemia (ALI) merupakan salah satu presentasi PAD yang paling berbahaya dan dapat ditangani. ALI dibagi menjadi 3 kategori. *Kategori I* merujuk pada tungkai yang viabel dan tidak mengancam secara langsung. *Kategori II* merupakan suatu keadaan yang sudah mengancam. *Kategori IIa* merupakan batas antara tungkai dengan kondisi berbahaya dan masih dapat diselamatkan, jika ditangani secara baik. *Kategori IIb* merupakan kondisi tungkai yang berbahaya dan memerlukan tindakan revaskularisasi segera. *Kategori III* merupakan kerusakan tungkai yang sudah permanen, dimana sudah terdapat kehilangan jaringan yang luas dan kerusakan saraf yang permanen. Pasien dengan ALI harus segera dievaluasi oleh dokter untuk menilai viabilitas tungkai dan mendapat terapi yang sesuai. Pasien yang dicurigai ALI harus segera dilakukan penilaian awal untuk menilai viabilitas tungkai, dan pencitraan tidak perlu dilakukan pada pasien ini. Hal ini karena waktu yang dapat ditoleransi oleh otot skeletal sekitar 4-6 jam. Pemberian antikoagulan direkomendasikan pada pasien dengan ALI, kecuali terdapat

kontraindikasi. Tindakan revaskularisasi harus dipertimbangkan dengan sumber daya yang ada dan faktor pasien (seperti etiologi dan tingkat keparahan dari iskemia).⁷



Gambar 13. Diagnosis dan algoritma tatalaksana *acute limb ischemia*.⁷

Daftar pustaka

1. Abdulhannan P, Russell D A dan Homer-Vanniasinkam S. Peripheral arterial disease: a literature review. *British Medical Bulletin* 2012; 104:21-39.
2. Kullo I J dan Rooke T W. Peripheral artery disease. *N ENG J MED* 2016; 374:861-71.
3. American Heart Association. Management of patients with perhiperal artery disease. —2011; Dallas.
4. Liapis C dan Kakisis J. 2014. Atherosclerotic risk factors: general considerations. *Rutherford's vascular surgery*. Ed J L Cronenwett dan K W Johnston. Edisi ke-8. Philadelphia: Elsevier Saunders. Bab 26. Hlm. 400-15.
5. Dosluoglu H H. 2014. Lower extremity arterial disease: general considerations. *Rutherford's vascular surgery*. Ed J L Cronenwett dan K W Johnston. Edisi ke-8. Philadelphia: Elsevier Saunders. Bab 108. Hlm. 1660-74.
6. Goodney P P. 2014. Patient clinical evaluation. *Rutherford's vascular surgery*. Ed J L Cronenwett dan K W Johnston. Edisi ke-8. Philadelphia: Elsevier Saunders. Bab 14. Hlm. 202-13.
7. Gerhard-Herman M D, Gornik H L, Barrett C, Barshe N R, Corriere M A, Drachman D E, et al. 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *Circulation* 2017;135:e726-e779.
8. Olin J W dan Sealove B A. Peripheral artery disease: current insight into the disease and its diagnosis and management. *Mayo clin Proc* 2010; 85(7):678-92.