

# Penyakit Arteri Perifer Disertai Klaudikasio Intermitten di Daerah Terpencil Kabupaten Sikka, Flores –Studi Potong Lintang dengan Metode Palpasi Nadi dan Faktor Risikonya

## *Peripheral Artery Disease Accompanied by Intermittent Claudication in Rural Areas of Sikka Regency – A Cross Sectional Study with Pulse Palpation Methods and Its Risk Factors*

Naldo Sofian<sup>1</sup>, Garry Prasetyo<sup>2</sup>, Stephanie Wibisono<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Puskesmas Magepanda, Kabupaten Sikka, Nusa Tenggara Timur

<sup>2</sup>Puskesmas Boganatar, Kabupaten Sikka, Nusa Tenggara Timur

<sup>3</sup>Puskesmas Wolofeo, Kabupaten Sikka, Nusa Tenggara Timur

### Korespondensi:

Naldo Sofian. Puskesmas Magepanda, Kabupaten Sikka. Jl. Permata Meruya 1 D12/4 Taman Meruya Ilir. e-mail: naldosofian89@gmail.com

### ABSTRAK

**Pendahuluan.** Belum banyak studi di Indonesia yang mengidentifikasi penyakit arteri perifer (PAP) pada orang dewasa dengan klaudikasio intermiten beserta faktor risikonya. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan dan perbandingan faktor risiko PAP dengan klaudikasio intermiten pada orang dewasa, terutama di daerah terpencil Kabupaten Sikka, Flores, diukur dengan metode palpasi nadi.

**Metode.** Studi potong lintang di 3 wilayah kerja Puskesmas di Kabupaten Sikka dilakukan dengan *consecutive sampling*. Identifikasi faktor risiko dilakukan melalui wawancara, pemeriksaan tekanan darah yang dilakukan pada keempat ekstremitas menggunakan sphygmomanometer setelah beristirahat pada posisi supinasi. *Ankle brachial index* (ABI) didapat dengan membagi tekanan darah per palpasi pada dorsalis pedis atau tibialis posterior dibagi dengan tekanan darah sistolik tertinggi dari kedua ekstremitas atas. PAP ditegakkan bila ada klaudikasio intermiten dengan salah satu ABI <0,9. Glukosa darah, kolesterol, dan asam urat sewaktu dilakukan dengan menggunakan Easytouch™. Pemeriksaan urin menggunakan tes celup urin.

**Hasil.** Sebanyak 333 subjek dihimpun dengan mayoritas subjek adalah wanita (64,9%), petani (71,2%), bekerja, dan berusia rerata 57,47 tahun, serta baru terdiagnosis hipertensi kurang dari 5 tahun terakhir (30,3%). Ada 135 subjek dengan klaudikasio intermiten pada penelitian ini dengan 39 subjek di antaranya mengalami PAP (28,89%). Sejumlah faktor risiko independen yang berhubungan secara signifikan ( $p < 0,05$ ), antara lain jenis kelamin (laki-laki vs. perempuan;  $p = 0,001$ ; OR 0,167 [0,056–0,497]) dan proteinuria ( $p = .000$ ; OR 6,612 [2,725–16,045]).

**Simpulan.** Proteinuria dan jenis kelamin merupakan faktor risiko independen yang berhubungan secara bermakna terhadap kejadian PAP disertai klaudikasio intermiten pada orang dewasa di daerah terpencil Kabupaten Sikka, Flores.

**Kata Kunci:** Ankle Brachial Index, Klaudikasio Intermitten, Penyakit Arteri Perifer

### ABSTRACT

**Introduction.** There are few studies regarding peripheral artery disease (PAD by intermittent claudication) on adults in Indonesia, including its risk factors. This study aims to determine relationship and comparison of PAD accompanied by intermittent claudication risk factors in adult, especially in rural areas of Sikka regency, Flores, measured by pulse palpation.

**Methods.** A cross sectional study in 3 primary healthcare working areas in Sikka regency and consecutive sampling had been done. Interview of risk factors was conducted and blood pressure was taken from all four extremities in supine position. Ankle brachial index (ABI) value was defined as systolic blood pressure of foot arteries (dorsalis pedis and posterior tibia) divided by highest systolic blood pressure among brachial artery. PAD was then defined by presence of both intermittent claudication and ABI <0.9. Random blood glucose, total cholesterol, and uric acid had been measured using Easytouch™ while urine examination was done using urine dipsticks.

**Results.** A total of 333 subjects had been participated in which woman (64.9%), farmers (71.2%), working, less-than-5-year-hypertension history (30.3%) and mean age 57.47 years old were our majority subjects' characteristics. There were 135 subjects had intermittent claudication and 39 (28.89%) of them had PAD. Several independent significant ( $p < 0.05$ ) risk factors include sex (man vs. female;  $p = 0.001$ ; OR 0.167 [0.056–0.497]) and proteinuria ( $p = .000$ ; OR 6.612 [2.725–16.045]).

**Conclusion.** Proteinuria and sex are independent risk factors and significantly related on PAD accompanied by intermittent claudication in adult of rural areas in Sikka regency.

**Keywords:** Ankle Brachial Index, Intermittent Claudication, Peripheral Artery Disease

## PENDAHULUAN

Indonesia mengalami peningkatan kasus kronik selama beberapa tahun terakhir. Hal ini tentunya menjadi awal efek domino yang membentuk berbagai macam penyakit, salah satunya hipertensi. Hipertensi ditemukan setidaknya pada 1 dari 5 penduduk Indonesia dengan prevalensi yang meningkat sesuai usia. Prevalensi hipertensi pada penduduk usia 55–64 tahun, 65–74 tahun, dan >75 tahun secara berturut-turut adalah 53,7%; 63,5%; dan 67,3%.<sup>1</sup> Adapun di tahun 2014, Kabupaten Sikka sendiri memiliki prevalensi hipertensi tertinggi se-Nusa Tenggara Timur yaitu sebesar 11,4%.<sup>2</sup>

Keberlangsungan hipertensi dapat mengakibatkan komplikasi makro- dan mikrovaskuler dengan Penyakit Arteri Perifer (PAP) sebagai salah satu manifestasinya. Thendria, dkk.<sup>3</sup> membuktikan bahwa terdapat hubungan antara hipertensi dengan prevalensi PAP yang mencapai 21% di antara penderita hipertensi. Studi oleh Framingham, dkk.<sup>4</sup> menyebutkan prevalensi PAP sebanyak 17% di negara Asia. Klaudikasio intermiten menjadi sebuah gejala utamanya dan dapat diidentifikasi menggunakan kuesioner Edinburg atau Rose dengan sensitivitas dan spesifisitas berturut-turut 91,3% (IK95 88,1–94,5) dan 99,3% (98,9–100) sebelum dilanjutkan dengan pemeriksaan *ankle brachial index* (ABI).<sup>5</sup> Faktor risiko PAP yang telah dikenal mencakup aterosklerosis akibat usia, merokok, dislipidemia, diabetes melitus (DM), dan hipertensi.<sup>4</sup>

Hanya saja, PAP baru dilaporkan oleh beberapa pusat kesehatan, padahal PAP turut berkontribusi terhadap morbiditas dan mortalitas penderitanya. Belum banyak studi yang membahas masalah PAP di Indonesia, khususnya di Nusa Tenggara Timur. Sihombing, dkk.<sup>5</sup> mendapatkan prevalensi PAP sebesar 44% di sebuah Puskesmas di Medan bagi para penderita DM.<sup>5</sup> Atas dasar itu, dilakukan penelitian mengenai faktor risiko yang berpengaruh terhadap keberadaan PAP di daerah terpencil pada populasi dewasa Kabupaten Sikka.

## METODE

Studi potong lintang ini dilakukan terhadap orang dewasa (>18 tahun) selama periode bulan Januari–Mei

2017 di 3 wilayah kerja puskesmas yang ada di Kabupaten Sikka, Flores – Nusa Tenggara Timur. Subjek dipilih secara *consecutive sampling* pada pasien yang datang ke Puskesmas maupun program jejaring Puskesmas dengan atau tanpa hipertensi (Puskesmas Keliling dan Program Pengelolaan Penyakit Kronik). Pasien dengan kecurigaan hipertensi sekunder, batu ginjal, gagal ginjal, hamil, konsumsi obat anti-inflamasi non steroid (*Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs*, NSAID) dalam 24 jam terakhir, dan dengan klinis tidak stabil (infeksi simtomatik) dieksklusi dari penelitian ini. Kemudian dipilih seluruh pasien yang memiliki nyeri tungkai, dipastikan keluhan yang dimaksud bukan nyeri sendi. Pasien terdefinisi memiliki klaudikasio intermiten atas keluhan nyeri tungkai bawah difus (seperti terasa pegal, terutama pada paha atau betis) tanpa kekakuan, memberat saat bekerja dan berkurang saat istirahat secara kontinu. Definisi tersebut disederhanakan dari kuesioner Rose dan Edinburgh untuk mempermudah pemahaman subjek penelitian. Kriteria tersebut digunakan untuk membedakannya dengan klaudikasio neurogenik.

Diambil data dengan wawancara terarah, pemeriksaan fisik, serta pemeriksaan penunjang sederhana yang ada di Puskesmas. Pengambilan data dilakukan oleh tenaga terlatih dan dibantu penerjemah lokal untuk mengatasi kendala bahasa. Wawancara lisan terarah yang dilakukan mencakup riwayat hipertensi pada pasien (termasuk pengobatan dan riwayat penyakit) serta keluhan klaudikasio intermiten (nyeri tungkai yang memberat dengan berjalan, tetapi berkurang dengan istirahat). Wawancara tertulis tidak dilakukan untuk mengatasi kendala buta huruf yang banyak ditemui. Faktor risiko yang dinilai mencakup kebiasaan merokok, konsumsi alkohol, riwayat hipertensi pada keluarga kandung, komorbid, penggunaan NSAID rutin, riwayat manajemen hipertensi (kontrol ke rumah sakit dan konsumsi rutin obat antihipertensi), serta pekerjaan. Pemeriksaan fisik dilakukan berurutan pada kondisi pasien istirahat (tidak melakukan aktivitas fisik berat atau baru berjalan jauh) dengan memposisikan pasien supinasi terlebih dahulu, dilakukan pengambilan darah sebanyak  $\pm 10 \mu\text{l}$  yang langsung terhubung pada *blood monitor testing* (BMT) berupa *easytouch™*, palpasi pulsasi arteri di keempat

ekstremitas, dan diakhiri dengan pemeriksaan tekanan darah dengan menggunakan *sphygmomanometer* dewasa sambil melakukan palpasi arteri radialis. Manset dikembangkan perlahan setiap 20 mmHg dan ditambahkan 30 mmHg saat arteri radialis tidak lagi teraba sebelum dikempiskan perlahan (2 mmHg per detik). Tekanan sistolik dan diastolik didapat pada bunyi korotkoff 1 dan 5 yang terdengar dari stetoskop (Littmann™). Pada subjek dengan *auscultation gap* yang sangat jauh (>20 mmHg) antara bunyi sistolik pertama dengan kedua, bunyi sistolik pertama dianggap sebagai tekanan sistolik. Sesudah itu, subjek melakukan pemeriksaan tinggi badan dan berat badan dengan menggunakan alat ukur berat dan tinggi badan standar. Jarum penunjuk telah dipastikan berada di angka nol sebelum dilakukan pengukuran. Jika perbedaan tekanan darah kedua lengan lebih dari 10 mmHg, pengukuran diulang pada kedua lengan. Pemeriksaan urin untuk analisis urin menggunakan tes celup urin dengan minimal 3 parameter untuk mendeteksi protein dan glukosa urin. Tes celup urin telah dipastikan tidak kadaluarsa dan disimpan pada suhu kurang dari 25°C, tertutup rapat dalam wadah botol plastik hitam, dan dimasukkan dalam kotak. Tutup wadah tidak dibuka lebih dari 20 detik. Sampel urin yang digunakan merupakan urin pancar tengah yang ditampung dalam gelas plastik steril sesudah pasien minum air mineral sebanyak 240 ml. Selang waktu antara pengambilan sampel dan pemeriksaan kurang dari 3 menit.

Beberapa parameter didapat dari perhitungan pada pengukuran yang telah dilakukan. ABI diperoleh dari hasil pembagian tekanan sistolik arteri kaki yang diukur (baik kiri maupun kanan, arteri dorsalis pedis dan tibialis posterior) dengan tekanan sistolik tertinggi antara lengan kanan dan kiri. Deteksi tekanan darah sistolik pada ekstremitas bawah dilakukan secara palpasi. Palpasi menggunakan tiga jari dari tangan non-dominan pemeriksa: jari telunjuk, tengah, dan manis. Untuk area yang sulit diraba, palpasi menggunakan jari telunjuk yang diletakkan sejajar di sepanjang area arteri yang diperiksa. Tekanan darah ekstremitas atas pasien dikategorikan dalam 5 kategori: normal, pra-hipertensi, hipertensi derajat 1, hipertensi derajat 2, dan krisis hipertensi sesuai berbagai pedoman hipertensi yang ada. Indeks massa tubuh (IMT) didapat dari pembagian berat badan (kg) dengan kuadrat dari tinggi badan (meter). Gizi umum normal didefinisikan sebagai IMT dalam batas normal (18,5–22,9 kg/m<sup>2</sup>). Malnutrisi cukup mencakup pasien di luar batas IMT tersebut.

Terdapat sejumlah definisi penting yang perlu digarisbawahi. PAP didefinisikan pada subjek dengan

gejala klaudikasio intermiten disertai ABI <0,9. Adapun kelompok non-PAP didefinisikan sebagai subjek dengan gejala klaudikasio intermiten dan ABI ≥0,9. Pada uraian mengenai riwayat penyakit, rutinitas rujukan diartikan sebagai subjek yang secara periodik pergi untuk kontrol di rumah sakit. Pasien DM adalah mereka dengan riwayat gejala poliuria, polidipsia, atau polifagia dengan riwayat glukosa darah sewaktu >200 mg/dl tanpa keadaan stress akut (misalnya infeksi atau angina pectoris). Hiperurisemia dikategorikan sesuai batas setiap jenis kelamin (laki-laki >7,0 mg/dl; perempuan >6,0 mg/dl) yang diukur sewaktu. Batas 200 mg/dl juga digunakan untuk pengukuran kolesterol total. Pasien dengan riwayat hipertensi diketahui dari anamnesis bahwa terdapat riwayat beberapa kali pengukuran yang pernah dikatakan lebih dari 140/90 mmHg. Pada pasien dengan kunjungan rutin ke fasilitas kesehatan, temuan tersebut dikonfirmasi melalui rekam medis. Adapun alkohol yang dimaksud di sini adalah *moke*, yaitu minuman tradisional masyarakat Kabupaten Sikka yang mengandung alkohol.

Hasil pemeriksaan dan jawaban tercatat pada kertas yang berisi identitas subjek. Jawaban pertanyaan akan riwayat penyakit pasien berupa kumpulan pilihan ganda yang hanya diketahui oleh penanya. Lembar jawaban ditandatangani oleh subjek. Jawaban dimasukkan dalam tabel basis data di program SPSSv20.0 sebelum dimusnahkan sebagai upaya menjaga kerahasiaan subjek. Guna memudahkan analisis lebih lanjut, sejumlah variabel yang berisi beberapa kategori dibagi menjadi dua kategori, seperti riwayat merokok atau konsumsi alkohol (ya/tidak) dan semua parameter laboratorium (normal/abnormal-tinggi). Analisis statistik dilakukan menggunakan metode chi-square dengan alternatif Exact Fisher jika jumlah sel dengan nilai ekspektasi lebih dari 5 didapatkan lebih dari 20% jumlah sel. Odds ratio (OR) dinilai untuk menentukan besaran faktor risiko yang diteliti. Untuk menganalisis faktor independen, dilakukan analisis regresi logistik antar kelompok (PAP vs. non-PAP). Faktor yang dianalisis dalam regresi logistik mencakup semua faktor risiko bermakna ( $p < 0,25$ ), baik pada riwayat, pemeriksaan tekanan darah, maupun pemeriksaan laboratorium.

Penelitian ini telah diketahui oleh dinas kesehatan, camat, dan kepala Puskesmas setempat. Izin tertulis didapat dari Badan Kesatuan Bangsa dan Politik, kabupaten Sikka atas tema penelitian “Hubungan hipertensi dengan profil laboratorium sederhana”. Subjek yang mengikuti penelitian telah menandatangani lembar jawab yang hanya tertulis identitas dan pilihan gandanya sebelum lembar jawab dimusnahkan pasca pengolahan data.

## HASIL

Sebanyak 335 subjek dari 3 wilayah kerja puskesmas yang terjangkau mengikuti penelitian ini. Ada 2 subjek yang dieksklusi karena memiliki riwayat batu ginjal. Seluruhnya mendapatkan pemeriksaan lengkap sesuai parameter yang hendak diteliti baik pada wawancara, pemeriksaan tekanan darah, serta pemeriksaan darah sederhana oleh tenaga kesehatan terlatih. Subjek penelitian didominasi perempuan (laki-laki 117 orang [35,1%], perempuan 216 orang [64,9%]) dan mayoritas sudah menikah (98,5%). Mayoritas pekerjaan subjek adalah petani (71,2%) diikuti dengan guru (4,2%), pedagang (0,6%), tenaga kesehatan (2,1%), pegawai (1,8%), dan buruh 0,6%) tetapi masih banyak subjek yang tidak bekerja (18,3%). Pekerjaan lain adalah supir (2 orang) dan nelayan (2 orang).

Riwayat kesehatan yang dikaji mencakup kebiasaan merokok, alkohol, riwayat hipertensi, konsumsi analgetik (mencakup NSAID atau steroid oral) rutin, serta adanya komorbid. Setidaknya sepertiga dari total subjek memiliki riwayat merokok, minum alkohol, dan konsumsi NSAID (tabel 1). Sementara itu, Karakteristik demografis, riwayat penyakit, dan hasil pemeriksaan subjek penelitian dapat dilihat pada tabel 2.

Dari keseluruhan subjek, hanya ada 135 orang yang mengalami klaudikasio intermiten. Jika dilihat dari nilai ABI saja, didapati hanya ada 78 orang (23,4%) dengan ABI <0,9, sedangkan 255 orang (76,6%) lainnya memiliki ABI >0,9 dengan atau tanpa klaudikasio intermiten. Kelompok dengan klaudikasio intermiten kemudian dibagi menjadi mereka yang mengalami PAP (terbukti dari penurunan

**Tabel 1. Riwayat kesehatan subjek penelitian**

Riwayat Kesehatan	Ya, n (%)	Tidak, n (%)
Kebiasaan harian		
Merokok	104 (31,2)	219 (65,8)
Mengonsumsi alkohol	61 (18,3)	231 (69,4)
Konsumsi NSAID/steroid	193 (58)	140 (42,0)
Riwayat penyakit		
Hipertensi	67 (49,6)	68 (50,4)
Riwayat hipertensi dalam keluarga	96 (28,8)	237 (71,2)
Lama hipertensi		
<5 tahun	101 (30,3)	
5-10 tahun	44 (13,2)	
>10 tahun	25 (7,5)	
Pengobatan rutin	20 (6,0)	150 (45,0)
Rutinitas rujukan	25 (7,5)	296 (88,9)
Stadium hipertensi		
Normal	109 (32,7)	
Pra hipertensi	36 (10,8)	
Hipertensi derajat 1	86 (25,8)	
Hipertensi derajat 2	54 (16,2)	
Krisis hipertensi	48 (14,4)	
Komorbid		
Diabetes melitus	16 (4,8)	317 (95,2)
Hiperurisemia	16 (4,8)	317 (95,2)
Hiperkolesterolemia	41 (12,3)	292 (87,7)

**Tabel 2. Karakteristik demografis, riwayat penyakit, dan hasil pemeriksaan subjek penelitian**

Karakteristik	Median (rentang)
Usia (tahun)	57,47 (28-87)
Merokok	
Durasi merokok (tahun)	20 (1 – 76)
Jumlah konsumsi rokok (batang)	5 (1 – 56)
Indeks Brinkman	108 (1 – 1380 )
Status gizi	
Lingkar pinggang (cm)	75,00 (30,0 – 106,5)
Indeks Massa Tubuh (kg/m <sup>2</sup> )	19,79 (12,14 – 33,20)
Tekanan darah (mmHg)	
Tangan kanan	
Sistolik	140,0 (80 – 256)
Diastolik	80,0 (44 – 140)
Tangan kiri	
Sistolik	140,0 (90 – 260)
Diastolik	80,0 (20 – 150)
Kaki kanan	
Sistolik dorsalis pedis	140,0 (70 – 240)
Sistolik tibialis posterior	140,0 (10 – 250)
Kaki kiri	
Sistolik dorsalis pedis	140,0 (20 – 250)
Sistolik tibialis posterior	136,0 (10 – 260)
Laboratorium sederhana sewaktu	
Glukosa darah (mg/dl)	104,0 (56 – 490)
Kolesterol total (mg/dl)	196,0 (74 – 350)
Asam urat (mg/dl)	6,9 (3,1 – 13,9)
Ankle Brachial Index palpasi	
Dorsalis pedis	
Kanan	1,0 (0,50 – 1,33)
Kiri	1,0 (0,12 – 1,33)
Tibialis posterior	
Kanan	1,0 (0,36 – 1,33)
Kiri	1,0 (0,08 – 1,31)

ABI pada salah satu arteri yang diperiksa) dan non-PAP (ABI pada rentang 0,90–1,40). Hubungan antara temuan PAP dengan beberapa faktor demografisnya tertera pada tabel 3. Tampak bahwa pada mereka yang bekerja, menikah, dan laki-laki terlindung dari risiko PAP (OR<1,0), sedangkan umur tidak mempengaruhi kejadian PAP secara statistik ( $p>0,05$ ), baik menggunakan batas 65 tahun sesuai TIMI Risk score, maupun disesuaikan dengan jenis kelamin. Namun, temuan ini belum dilakukan penyesuaian statistik sebagai faktor risiko independen. Dari penelitian ini didapatkan subjek yang mengalami PAP sebanyak 39 orang (11,71%) dari seluruh subjek dan 28,89% dari seluruh subjek yang mengalami klaudikasio intermiten).

Perbandingan faktor risiko ditinjau dari riwayat kesehatan dan perilaku pasien dengan atau tanpa PAP dapat dilihat di tabel 4. Sejumlah faktor berhubungan secara bermakna ( $p<0,05$ ), antara lain merokok ( $p=0,005$ ) dan konsumsi rutin NSAID ( $p=0,004$ ), selain penggunaan aspirin. Keduanya memiliki OR berturut-turut 0,260 dan 0,305. Didapatkan bahwa subjek dengan atau tanpa riwayat hipertensi hampir sama jumlahnya dan mereka

jarang kontrol rutin tekanan darah. Adanya suatu komorbid, tanpa melihat jumlahnya, tidak mempengaruhi prevalensi PAP pada penelitian ini. Hasil lain didapatkan

bahwa masalah kesehatan pasien seperti riwayat hipertensi dan penyakit metabolik juga tidak berhubungan dengan kejadian PAP ( $p>0,05$ ). Namun, hasil ini masih

**Tabel 3. Hubungan PAP dengan berbagai faktor risiko demografis (tanpa *adjustment*)**

Karakteristik	PAP, n (%) n = 39	Non-PAP, n (%) n = 96	Jumlah, n (%) n = 135	Nilai p; OR (95% IK)
Umur				
>65 tahun	11 (28,2)	25 (26)	36 (26,7)	0,797; 1,116 (0,485-2,567)
65 tahun	28 (71,8)	71 (74,0)	99 (73,3)	
Kategori usia PJK				
Berisiko	27 (69,2)	65 (67,7)	92 (68,1)	0,863; 1,073 (0,481-2,396)
Tidak berisiko	12 (30,8)	31 (32,3)	43 (31,9)	
Bekerja				
Ya	24 (61,5)	79 (82,3)	103 (76,3)	0,010; 0,344 (0,150-0,790)
Tidak	15 (38,5)	17 (17,7)	32 (23,7)	
Status				
Menikah	39 (100)	94 (97,9)	133 (98,5)	0,002; 0,215 (0,077-0,598)
Tidak menikah	0 (0)	2 (2,1)	2 (1,5)	
Jenis kelamin				
Laki-laki	5 (12,8)	39 (40,6)	44 (32,6)	0,002; 0,215 (0,077-0,598)
Perempuan	34 (87,2)	57 (59,4)	91 (67,4)	

**Tabel 4. Hubungan PAP dengan berbagai faktor risiko riwayat kesehatan (tanpa *adjustment*)**

Karakteristik	PAP, n (%) n = 39	Non-PAP, n (%) n = 96	Jumlah, n (%) n = 135	Nilai p; OR (95% IK)
Riwayat hipertensi				
Ya	20 (51,3)	47 (49,0)	67 (49,6)	0,807; 1,097 (0,521-2,311)
Tidak	19 (48,7)	49 (51,0)	68 (50,4)	
Rutinitas kontrol				
Ya	6 (15,4)	13 (13,5)	19 (14,1)	0,780; 1,161 (0,407-3,311)
Tidak	33 (84,6)	83 (86,5)	116 (85,9)	
Komorbid				
Ya	11 (28,2)	20 (20,8)	31 (23,0)	0,356; 1,493 (0,636-3,506)
Tidak	28 (71,8)	76 (79,2)	104 (77,0)	
Diabetes melitus				
Ya	2 (5,1)	7 (7,3)	9 (6,7)	1,000; 0,687 (0,136-3,464)
Tidak	37 (94,9)	89 (92,7)	126 (93,3)	
Hiperurisemia				
Ya	5 (12,8)	6 (6,2)	11 (8,1)	0,295; 0,221 (0,632-7,705)
Tidak	34 (87,2)	90 (93,8)	124 (91,9)	
Hiperkolesterolemia				
Ya	7 (17,9)	15 (15,6)	22 (16,3)	0,559; 1,273 (0,567-2,858)
Tidak	32 (82,1)	81 (84,4)	113 (83,7)	
Merokok				
Ya	6 (15,4)	39 (40,6)	45 (33,3)	0,005; 0,260 (0,102-0,694)
Tidak	33 (94,6)	57 (59,4)	90 (66,7)	
Alkohol				
Ya	9 (23,1)	32 (33,3)	41 (30,4)	0,240; 0,600 (0,255-1,414)
Tidak	30 (76,9)	64 (66,7)	94 (69,6)	
Konsumsi NSAID rutin				
Ya				0,004; 0,305 (0,135-0,706)
Tidak	23 (59,0)	79 (82,3)	102 (75,6)	
	16 (41,0)	17 (17,7)	33 (24,4)	
Antihipertensi rutin				
Ya	2 (10,0)	5 (10,6)	7 (10,4)	1,000; 0,933 (0,165-5,266)
Tidak	18 (90,0)	42 (89,4)	60 (89,6)	
Riwayat aspirin				
Ya	3 (7,7)	4 (4,2)	7 (5,2)	0,412; 1,917 (0,409-8,992)
Tidak	36 (92,3)	92 (95,8)	128 (94,8)	
Gizi umum				
Normal	12 (30,8)	35 (36,5)	47 (34,8)	0,529; 1,291 (0,582-2,864)
Malnutrisi	27 (69,2)	61 (63,5)	88 (65,2)	

\*PJK = penyakit jantung koroner (laki-laki >45 tahun; perempuan >55 tahun)



Tabel 5. Hubungan hasil pemeriksaan laboratorium terhadap PAP

Karakteristik	PAP, n (%) n = 39	Non-PAP, n (%) n = 96	Jumlah, n (%) n = 135	Nilai p; OR (95% IK)
Proteinuria				
Ya	29 (74,4)	34 (35,4)	63 (46,7)	0,000; 5,288 (2,302-12,147)
Tidak	10 (25,6)	62 (64,6)	72 (53,3)	
Glukosuria				
Ya	2 (5,1)	3 (3,1)	5 (3,7)	0,626; 1,676 (0,269-10,439)
Tidak	37 (28,5)	93 (96,9)	130 (96,3)	
Hiperglikemia				
Ya	3 (7,7)	5 (5,2)	8 (5,9)	0,690; 1,517 (0,344-6,679)
Tidak	36 (92,3)	91 (94,8)	127 (94,1)	
Hiperurisemia				
Ya	19 (48,7)	51 (53,1)	70 (51,9)	0,642; 0,838 (0,398-1,766)
Tidak	20 (51,3)	45 (46,9)	65 (48,1)	
Hiperkolesterolemia				
Ya	24 (61,5)	41 (42,7)	65 (48,1)	0,047; 2,146 (1,002-4,596)
Tidak	15 (38,5)	55 (57,3)	70 (51,9)	

Tabel 6. Faktor risiko independen PAP pada penelitian

Faktor Risiko	Nilai p	Adjusted OR (IK 95%)
Jenis kelamin	0,001	0,167 (0,056-0,497)
Status pernikahan	0,999	0,000*
Bekerja	0,244	0,564 (0,215-1,479)
Konsumsi NSAID	0,107	0,457 (0,177-1,184)
Merokok	0,976	1,027 (0,177-5,956)
Hiperkolesterolemia	0,371	0,622 (0,220-1,758)
Proteinuria	0,000	6,612 (2,725-16,045)

\*tidak bisa dihitung

mungkin dipengaruhi faktor-faktor risiko lain yang diteliti sehingga dilakukan penyesuaian (adjustment) terhadap faktor risiko lainnya.

Nilai OR faktor risiko PAP dapat dilihat pada tabel 4 dan 5. Faktor risiko yang bermakna mencakup bekerja (OR 0,344 [IK95% 0,150–0,790]), status pernikahan (OR 0,215 [0,077–0,598]), jenis kelamin (OR 0,215 [IK95% 0,077–0,598]), merokok (OR 0,26 [IK95% 0,102–0,694]), konsumsi NSAID (OR 0,305 [0,135–0,706]). Agar mempermudah analisis, dilakukan analisis dikotom gizi umum untuk melihat masalah nutrisi secara umum dan tidak didapatkan kemaknaan pada studi ini. Dari seluruh pemeriksaan laboratorium sederhana, proteinuria dan hiperkolesterolemia dinyatakan bermakna secara statistik dengan OR berturut-turut 5,288 dan 2,146.

Analisis lebih lanjut menunjukkan bahwa PAP pada penelitian ini hanya dipengaruhi oleh beberapa faktor risiko (tabel 6). Faktor risiko PAP independen mencakup jenis kelamin dan proteinuria ( $p < 0,001$ ) dengan OR berturut-turut 0,167 [IK95% 0,056–0,497] dan 6,612 [IK95% 2,725–16,045], Status pernikahan tidak dapat dinilai OR-nya karena sangat kecil dan nilai  $p = 0,999$  menunjukkan tidak bermaknanya hubungan antara PAP dengan status pernikahan.

## DISKUSI

Identifikasi PAP masih belum rutin dilakukan dengan tidak banyaknya studi di Indonesia. Padahal,

kecacatan yang diakibatkan PAP menjadi ancaman dan termasuk dalam penentuan mortalitas dan morbiditas pasien selanjutnya. Ada beberapa metode pemeriksaan, yaitu ABI, *Doppler and Ultrasound (DUPLEX) Imaging*, *Computed Tomography (CT) Angiography*. Angiografi konvensional merupakan standar baku emas.<sup>6</sup> Namun, keterbatasan alat tersebut di daerah terpencil menjadikan pemeriksaan manual, yaitu pemeriksaan tekanan darah keempat ekstremitas secara manual dan berurutan, menjadi alternatif. Metode pemeriksaan dengan meraba pulsasi arteri ekstremitas bawah cukup dapat dipercaya. Studi Ranasinghe, dkk.<sup>7</sup> mendapatkan sensitivitas dan spesifisitas ABI dengan cara palpasi berturut-turut sebesar 62% dan 90%, tetapi masih dapat digunakan di daerah dengan sarana terbatas karena berkorelasi positif terhadap pemeriksaan ABI dengan menggunakan Doppler ( $r = 0,657$ ). Kedua modalitas ini pun sama-sama tergantung dari interpretasi operator atas temuan ABI dan klinisnya.<sup>7</sup> Lain halnya dengan studi Collins, dkk.<sup>8</sup> yang menunjukkan bahwa ketiadaan pulsasi yang dideteksi per palpasi pada subjek tidak memastikan adanya PAD. Studi tersebut mendapati sensitivitasnya hanya berkisar pada 18–32% dengan spesifisitas 98–99% dan perbedaan ini terjadi antara ABI pada kaki kanan dan kiri.<sup>8</sup> Pada penelitian ini, tidak digunakan alternatif pemeriksaan ABI yang juga cukup mudah, yaitu dengan menggunakan stetoskop. Hal itu disebabkan oleh ruangan kerja yang tidak kedap suara serta pertimbangan tidak ratanya membran stetoskop untuk menutup semua permukaan perabaan pulsasi sehingga berisiko meningkatkan kesalahan pengukuran akibat bunyi artefak atau bising.

Mengingat subjek penelitian ini adalah pasien yang berkontak dengan layanan kesehatan secara insidental dengan *consecutive sampling* sebagai metode rekrutmen subjek, didapatkan ketimpangan pada beberapa data

demografis, terutama jenis kelamin dan pekerjaan. Namun, hal tersebut menunjukkan kemampuan subjek untuk mengakses layanan kesehatan guna manajemen penyakit yang mereka alami meski hal tersebut tidak dikaji langsung dalam penelitian ini. Selain itu, keluhan PAP tampak rendah dilihat dari hanya 135 dari 333 subjek yang mengalami keluhan klaudikasio intermiten.

Masalah hipertensi menjadi perhatian utama pada penelitian ini mengingat kabupaten Sikka memiliki prevalensi hipertensi sebesar 11,4% dan merupakan kabupaten dengan prevalensi hipertensi tertinggi di Flores.<sup>2</sup> Oleh karena itu, cukup banyak subjek dengan hipertensi dan berbanding seimbang dengan pasien tanpa riwayat hipertensi. Secara khusus dirinci masalah hipertensi subjek mengingat hipertensi menggambarkan sistem kardiovaskuler secara keseluruhan, mulai dari kontraktilitas jantung hingga resistansi vaskuler. Gambaran manajemen hipertensi diperkirakan akan berpengaruh terhadap insidens PAP pada penelitian ini mengingat hal ini dapat menjadi faktor risiko bermakna sebagaimana ditemukan pada studi Collins, dkk.<sup>8</sup>, meskipun subjek penelitian mereka terbatas pada usia lebih dari 50 tahun. Suatu studi menunjukkan bahwa ada 21% subjek dengan PAP yang juga mengalami hipertensi. Namun, peneliti mendapatkan hanya 5 subjek di antaranya (42%) yang mengalami gejala klaudikasio intermiten berdasarkan kuesioner klaudikasio intermiten Edinburgh.<sup>8</sup> Lain halnya dengan penelitian Fatayati<sup>9</sup> yang mendapatkan prevalensi hipertensi mencapai 170 dari 224 orang dengan 17,05% di antaranya mengalami PAP dengan menggunakan stetoskop dan *sphygmomanometer* sebagai alat periksa.<sup>9</sup> Berbeda dengan hasil penelitian ini yang mendapatkan 51,3% subjek memiliki riwayat hipertensi mengalami PAP. Namun, hipertensi pada penelitian ini belum menjadi faktor risiko disebabkan perbedaan pembandingan terhadap penelitian Collins, dkk.<sup>8</sup> Penelitian tersebut meneliti khusus pada kelompok hipertensi, sedangkan penelitian ini turut menyertakan subjek tanpa hipertensi dengan populasi perempuan yang lebih tinggi sehingga ada kemungkinan terdapat faktor perancu lainnya. Selain itu, penelitian ini sengaja mengambil kriteria PAP dengan menyertakan ABI dan klaudikasio intermiten sebagai gambaran tidak langsung adanya risiko penyempitan arteri perifer simptomatik yang berpotensi mengancam kecacatan.

Ada beberapa faktor risiko lain yang turut dipertimbangkan menjadi determinan adanya PAP. Studi Verma, dkk.<sup>10</sup> terhadap populasi Amerika-India mendapatkan usia, perokok aktif saat ini, *pack-years smoking*, tekanan darah sistolik, mikro- dan

makroalbuminuria, fibrinogen, status alkoholik, dan kadar LDL menjadi penentu risiko PAP terdahulu. Faktor risiko lainnya yaitu, diabetes melitus, kadar CRP, hiperhomosisteinemia, dan hiperkolesterolemia. Faktor risiko pada penelitian ini mendapati proteinuria dan jenis kelamin sebagai faktor risiko independen yang dipertimbangkan. Riwayat merokok dan alkohol tidak menjadi faktor risiko pada penelitian ini karena perbedaan rutinitasnya. Jika penelitian lain menilai pada mereka yang aktif atau pasif atau rutin, penelitian ini hanya menilai subjek berdasarkan adanya riwayat pernah mengonsumsi rokok atau alkohol. *Recall bias* akan terjadi jika hal tersebut dirinci lebih jauh dan tidak rutinnya kebiasaan tersebut dilakukan. Hal itu akan menyulitkan analisis data terkait pengaruh *dose-dependent* rokok dan alkohol. Kesulitan lain adalah jenis alkohol yang digunakan adalah *moke* (tuak tradisional kabupaten Sikka) dan tidak ada penelitian yang khusus menjelaskan pengaruh *moke* terhadap kesehatan karena kandungan etanol dalam *moke* hanya berkisar antara 9,32%-13%. Hal ini menunjukkan bahwa zat lain sebagai kandungan *moke* belum jelas dampaknya terhadap kesehatan.<sup>10</sup>

Keterbatasan sarana penunjang diagnostik menjadikan laboratorium yang diperiksa meliputi glukosa darah, asam urat, dan kolesterol sewaktu. Selain itu diperiksa pula tes celup urin untuk melihat gambaran filtrasi glomerulus subjek, tetapi terbatas pada glukosa dan protein dalam urin. Studi hubungan asam urat terhadap PAP belum ada sejauh yang diketahui penulis. Saat ini diketahui hanya hiperkolesterolemia yang menjadi faktor risiko PAP walaupun faktor ini bukanlah faktor independen (OR 2,146 [IK 95% 1,002–4,596]; *adjusted* OR 0,622 [IK 95% 0,220–1,758]). Hasil ini menyerupai penelitian lainnya yang menyatakan bahwa hiperkolesterolemia menjadi faktor risiko bermakna dengan *relative risk* (RR) meningkat.<sup>11</sup> Namun, peningkatan kadar kolesterol tidak menjadi faktor risiko pada studi Collins, dkk.<sup>8</sup> ( $p=0,91$ ). Keterbatasan pemeriksaan juga dialami pada pemeriksaan glukosa darah karena pada penelitian ini hanya sedikit yang mengetahui bahwa mereka mengalami diabetes (6,7%). Padahal, diabetes turut menjadi faktor risiko pada studi-studi lainnya dengan perbedaan bermakna.<sup>8,10,11</sup> Oleh karena itu penelitian ini tidak bisa menilai adanya kemungkinan pradiabetes, disebabkan keterbatasan waktu pemeriksaan mengingat subjek hendak bekerja dan berlokasi di tempat terpencil. Yang menarik adalah pada pemeriksaan tes celup urin sewaktu didapatkan bahwa proteinuria menjadi faktor risiko independen pada penelitian ini yang belum ditemukan pada berbagai studi

sebelumnya. Dengan OR 5,288 (IK 95% 2,302–12,147;  $p=0,000$ ), proteinuria menggambarkan adanya komplikasi pada fungsi ginjal mengingat nefron hanya memiliki batas maksimum yang rendah terhadap reabsorpsi protein. Albumin menjadi produk paling sensitif untuk dideteksi pada reagen tes celup urin.<sup>12</sup> Kemungkinan positif dan negatif palsu sudah coba dikurangi sehingga hasilnya dapat dipercaya menggambarkan fungsi nefron. Dengan menimbang adanya beragam faktor risiko kardiovaskuler, timbulnya proteinuria ini menjadi tanda tidak langsung adanya kerusakan nefron akibat iskemia yang dipredisposisi oleh aterosklerosis makrovaskuler arteri renalis hingga mikrovaskuler percabangannya. Hal ini turut diperberat dengan aktifnya sistem renin-angiotensin serta penurunan *vascular endothelial growth factor* (VEGF) sehingga tekanan darah sistemik turut meningkat tanpa adanya pembentukan aliran darah kolateral sebagai komplikasi lanjutan kerusakan nefron tersebut.<sup>13</sup> Konsumsi NSAID dimasukkan sebagai faktor risiko yang hendak diteliti karena pertimbangan kemungkinan adanya perubahan keseimbangan COX-1 dan COX-2 yang berimbas pada agregasi trombosit. Agregasi trombosit menyeluruh ini dapat meningkatkan resistansi vaskuler sehingga NSAID, selain aspirin, tidak boleh diberikan seperti pada pasien dengan penyakit jantung koroner, terutama golongan COX-2.<sup>14</sup> Namun, hal tersebut tidak terbukti bermakna sebagai faktor risiko independen pada penelitian ini. Selain rutinitas konsumsinya yang tidak ditelusuri lebih lanjut, banyaknya aktivitas kerja dimana subjek kebanyakan merupakan petani, dipikirkan sebagai penyebab tidak bermaknanya faktor tersebut. Kemungkinan pengaruh dari aspirin tidak ada karena subjek penelitian ini hanya ada 3 orang yang pernah mengonsumsi aspirin. Namun, rupanya antiplatelet memang tidak bermakna terhadap kejadian PAP dan non-PAP pada studi Collins, dkk.<sup>8</sup> meskipun dengan jumlah pengguna yang cukup.

Sejumlah riwayat kesehatan dan pengobatan tidak berpengaruh pada subjek sebagai pertimbangan akibat rendahnya *compliance* subjek serta tidak diketahuinya faktor risiko tersebut. Hal ini tampak pada, salah satunya, hiperkolesterolemia yang hanya dijumpai pada 22 subjek (16,3%) dengan riwayat hiperkolesterolemia, tetapi ternyata didapatkan 65 subjek (48,1%) dengan temuan pemeriksaan sewaktu mengalami hiperkolesterolemia. Meski hanya sewaktu, tetapi mengingat terjadi perbedaan bermakna antara mereka dengan atau tanpa PAP, pemeriksaan kolesterol total berpotensi tetap digunakan sebagai indikator faktor risiko PAP. Begitu pula dengan kontrol hipertensi, dari 49,6% subjek yang menderita

hipertensi, hanya ada 10,4% subjek yang rutin kontrol dan mendapatkan terapi antihipertensi rutin. Menurut Verma, dkk. sebetulnya PAP dapat mengalami perbaikan dengan terapi *angiotensin converting enzyme inhibitor* (ACE-I) sehingga ada baiknya pasien dimotivasi untuk pengobatan rutin.<sup>8</sup> Tidak rutinnya terapi hipertensi pada kebanyakan subjek penelitian ini membuat variabel terapi antihipertensi tidak dapat dirinci sekalipun tertulis terapi yang didapatkan. Efek terapi tersebut tidak bisa dinilai, baik dengan *intention-to-treat* maupun *per protocol* analisis karena berakibat banyaknya *drop out* subjek penelitian.

Masalah status gizi terhadap penilaian ABI rupanya tidak banyak diteliti mendalam. Cui, dkk.<sup>15</sup> mendapati temuan ABI berkorelasi positif dengan IMT ( $p<0,001$ ) dengan membagi ABI subjek penelitian dalam tiga kelompok tertil (rendah: 0,54–1,07; menengah: 1,08–1,17; tinggi: 1,18–1,47). Semakin rendah IMT, semakin rendah pula ABI subjek dan hal ini meningkatkan risiko kejadian penyakit kardiovaskuler. Bozkurt, dkk.<sup>11</sup> tidak secara khusus melihat pengaruh IMT terhadap kejadian PAP, tetapi meneliti dalam kelompok sesuai jumlah faktor risiko subjek. Pada penelitian ini status gizi dibagi menjadi dua kelompok saja guna melihat pengaruh status gizi secara umum terhadap kejadian PAP. Hubungan tersebut diduga terbukti karena studi Cui, dkk. mendapatkan subjek dengan PAP justru pada mereka dengan IMT normal, padahal telah banyak studi pula yang telah mendapati hubungan obesitas dengan berbagai kejadian kardiovaskuler sehubungan dengan progresi plak aterosklerosis intralumen serta kelainan kadar profil lipid yang sudah terbukti bermakna pada penelitian-penelitian lain, baik pada kolesterol total maupun LDL. Dengan demikian, masalah status gizi ini memerlukan penelitian lebih lanjut.

Glukosuria menjadi salah satu faktor risiko yang patut dikaji. Glukosuria bukanlah menjadi dasar diagnostik diabetes melitus, tetapi dapat digunakan untuk melihat filtrasi ginjal. Keberadaan glukosuria menunjukkan dekompensasi nefron untuk melakukan reabsorpsi glukosa. Nefron mengalami hipertrofi dan dapat turut meningkatkan kadar sistem renin-angiotensin-aldosteron sehingga berpotensi meningkatkan resistansi vaskuler secara sistemik.<sup>16</sup> Belum ada studi yang secara tegas mengaitkan glukosuria dengan PAP, tetapi potensial untuk diteliti lebih lanjut.

Mengingat tingginya prevalensi PAP pada hipertensi, maka penilaian adanya PAP diperlukan. Pengkajian bersama seluruh faktor risiko lainnya diperlukan dan dijadikan bahan edukasi bagi pasien, menunjukkan adanya komplikasi vaskuler yang berpotensi mengganggu fungsi kerja sehari-hari.



Kelemahan penelitian ini mencakup beberapa hal. Pengunjung yang didominasi perempuan merupakan salah satu akibat dilakukannya *consecutive sampling* sehingga dapat berakibat perbedaan karakteristik yang diduga bermakna. Penelitian ini tidak dapat dilakukan secara randomisasi karena subjek yang dicari seringkali tidak menetap, melainkan bekerja di sawah. Hal tersebut dapat turut mempengaruhi variasi tekanan darah yang diukur sehingga metode *consecutive sampling* tersebut lebih dipilih dibandingkan yang lain.

Metode pemeriksaan terbatas oleh karena adanya keterbatasan sarana dan prasarana serta kemampuan subjek untuk mengikuti protokol seharusnya. Penilaian ABI dengan menggunakan palpasi pulsasi berisiko positif palsu karena perabaan pada arteri subjek yang terlalu lemah cenderung membuat pemeriksa sedikit menekan kulit subjek yang justru membuat pulsasi arteri pemeriksa teraba. Namun, hal ini sudah diatasi dengan penempatan jari subjek sepanjang arteri yang bisa diraba sehingga area pulsasi tidak terbatas pada titik tertentu saja. Selain itu, pemeriksaan kimia darah dan tes celup urin sebetulnya tidak ideal dimana seharusnya pemeriksaan profil lipid dan asam urat dilakukan dalam keadaan puasa, serta identifikasi pasien DM dengan lebih sensitif melalui pemeriksaan glukosa darah puasa dan 2 jam setelah makan. Penilaian ini dilakukan sewaktu sehingga nilai yang dipakai masih memungkinkan akibat variasi harian dan belum mencerminkan risiko sesungguhnya.

## SIMPULAN

Pada penelitian ini didapatkan beberapa faktor risiko yang berhubungan dengan kejadian PAP dengan klaudikasio intermiten. Subjek perempuan, tidak bekerja, tidak menikah, merokok, mengonsumsi NSAID, atau mengalami hiperkolesterolemia maupun proteinuria berisiko lebih tinggi terhadap kejadian PAP. Hanya saja, proteinuria dan jenis kelamin merupakan faktor risiko independen yang berhubungan secara bermakna terhadap kejadian PAP dengan klaudikasio intermiten pada orang dewasa di daerah terpencil kabupaten Sikka, Flores. Populasi orang dewasa di daerah terpencil kabupaten Sikka memerlukan pemeriksaan proteinuria, terutama pada perempuan sebagai penapisan awal keberadaan PAP.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Kementerian Kesehatan RI. Riset Kesehatan Dasar 2013. Jakarta: Kemenkes RI; 2013. p.88-90.
2. Seran SB, Hala KK, Simanjuntak EMF, Hermanus L, Sinaga ME, Ralo T, et al. Profil Kesehatan Provinsi Nusa Tenggara Timur Tahun 2014 [Internet]. Kupang: Dinas Kesehatan Propinsi NTT; 1 Juni 2015 [Diakses 2 Juli 2017]. Tersedia di: [http://www.depkes.go.id/resources/download/profil/PROFIL\\_KES\\_PROVINSI\\_2014/19\\_NTT\\_2014.pdf](http://www.depkes.go.id/resources/download/profil/PROFIL_KES_PROVINSI_2014/19_NTT_2014.pdf)
3. Thendria T, Toruan IL, Natalia D. Hubungan hipertensi dan penyakit arteri perifer berdasarkan nilai ankle-brachial index. *eJkl*. 2014;2(1):281-8.
4. Kannel WB, Mc Gee DL. Update on some epidemiologic features of intermittent claudication: the Framingham study. *J Am Geriatr Soc*. 1985;33(1):13-8.
5. Sihombing B. Prevalensi penyakit arteri perifer pada populasi penyakit diabetes mellitus di puskesmas kota medan [Internet]. Medan: Universitas Sumatera Utara; 2008 [Diakses 3 Agustus 2017]. Tersedia di: [http://library.usu.ac.id/index.php?option=com\\_journal\\_review&id=9870&task=view](http://library.usu.ac.id/index.php?option=com_journal_review&id=9870&task=view)
6. Begelman SM, Jaff MR. Noninvasive diagnostic strategies for peripheral arterial disease. *Cleve Clin J Med*. Oktober 2006;73(Suppl 4):S22-9.
7. Ranasinghe LD, Somasundaram NP, Wickramasinghe SWADA, Ranawake N, Jayasena KRC. Reliability of ankle-brachial pressure index measured by pulse palpation method in diagnosing peripheral artery disease among patients with diabetes mellitus. *Sri Lanka J Diabet Endoc Metabol*. 2015;5(2):65-8.
8. Collins TC, Suarez-Almazor M, Peterson NJ. An absent pulse is not sensitive for the early detection of peripheral artery disease. *Fam Med*. 2006;38(1):38-42.
9. Fatayati I. Hubungan hipertensi dengan penyakit arteri perifer di posyandu lanjut usia kelurahan pucangan – tinjauan terhadap nilai ankle brachial index [Internet]. Solo: Universitas Muhammadiyah Surakarta; 2017 [Diakses 8 Juli 2017]. Tersedia di: <http://eprints.ums.ac.id/49849/1/NASKAH%20PUBLIKASI.pdf>
10. Verma A, Prasad A, Elkadi GH, Chi YW. Peripheral arterial disease: evaluation, risk factor modification, and medical management. *JCOM*. 2011;18(2):74-84.
11. Bozkurt AK, Tasci I, Tabak O, Gumus M, Kaplan Y. Peripheral artery disease assessed by ankle brachial index in patients with established cardiovascular disease or at least one risk factor for atherothrombosis – CAREFUL Study: a national, multi-center, cross sectional observational study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2011;11:4.
12. Riley RS, McPherson RA. *Basic examination of urine*. Dalam: McPherson RA, Pincus MR. *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. Edisi ke-23; 2017. p.447-9.
13. Verma EV. Proteinuria [Internet]. New York: Medscape; 12 Desember 2016 [Diakses 10 Agustus 2017]. Tersedia di: <http://emedicine.medscape.com/article/238158-overview#a1>
14. Vonkeman HE. Understanding the NSAID related risk of vascular events. *BMJ*. 2006;332(7546):895-8.
15. Cui R, Yamagishi K, Imano H, Ohira T, Tanigawa T, Hitsumoto S, et al. Relationship between ankle brachial index and the risk of coronary heart disease and stroke: the circulatory risk in communities study. *J Atheroscler Thromb*. 2014;21(12):1283-9.
16. Bhimma R. Renal glucosuria [Internet]. New York: Medscape; 17 Oktober 2016 [Diakses 19 Juli 2017]. Tersedia di: <http://emedicine.medscape.com/article/983678-overview#a6>