

616-13

ARI

P

e-1

**PERANAN OBAT VASOAKTIF
TERHADAP PENINGKATAN EFEK HEMODINAMIK
PADA PERIPHERAL OCCLUSIVE ARTERIAL DISEASE (POAD)**



OLEH

MOHAMAD ARIFIN

Pembimbing :

Prof DR. Dr. H. A. Faik Heyder, Sp. BTV

BAGIAN ILMU BEDAH

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO

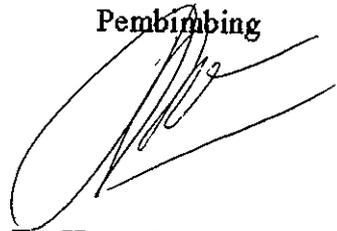
SEMARANG

2000

TULISAN INI TELAH SELESAI DIPERIKSA DAN DIKOREKSI

Semarang, Nopember 2000

Pembimbing



Prof DR. Dr. H. A. FAIK HEYDER, SpBTV

NIP. 130 329 446

Menyetujui

Ketua Program Studi

Laboratorium Ilmu Bedah

Fakultas Kedokteran UNDIP Semarang



Dr. Sidharta Darsojono, Sp.BU.

NIP. 131 757 921

KATA PENGANTAR

Dengan telah selesainya tulisan akhir dengan judul " *PERANAN OBAT VASOAKTIF TERHADAP PENINGKATAN EFEK HEMODINAMIK PADA PERIPHERAL OCCLUSIVE ARTERIAL DISEASE (POAD)* " yang merupakan syarat untuk menyelesaikan Pendidikan Dokter Spesialis I dalam bidang Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, maka penulis mengucapkan puji syukur pada Allah SWT karena hanya dengan berkah dan rahmat-Nya tulisan ini dapat terwujud. Dan tak lupa penulis ucapkan rasa terima kasih dan rasa hormat yang tulus kepada:

- Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang yang telah memberikan kesempatan pada penulis untuk mengikuti pendidikan dokter spesialis I di bagian Ilmu Bedah.
- Direktur RSUP Dr. Kariadi Semarang beserta staf yang telah memberikan kesempatan, dan fasilitas pada penulis dalam menyelesaikan pendidikan.
- Dr. H. Abdul Wahab, SpBO, FICS, Ketua Bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, atas waktu serta perhatian dalam mendidik, menanamkan rasa disiplin dan tanggung jawab sebagai dokter bedah.
- Dr. Sidharta Darsojono, SpBU, Ketua Program Studi bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, atas segala waktu dan bimbingan serta petunjuk dalam menyelesaikan pendidikan pada penulis.
- Prof. DR. Dr. H.A. Faik Heyder SpBTV, yang telah meluangkan waktu, perhatian serta bimbingan dan koreksi pada penulisan karya akhir ini.
- Para guru-guru kami yang penulis hormati yaitu : Dr. R. Saleh Mangunsudirdjo, SpBO, FICS (Almarhum); Prof. DR. Dr. I. Riwanto, Dr. Rudy Yuwana, SpBU; Dr. H. Rifki Muslim SpBU; Dr. Ardy Santoso SpBU; Dr. Bambang Sutedja SpBO, FICS; Dr. Andi Maleachi, SpBD; Dr. Darsito, SpBD; Dr. Johny Sjoeb, SpBD; Dr. M. Mulyono SpBD; Dr. Djoko Handojo, SpBOnk; Dr. H. Subianto, SpBOnk; Dr. Artisto Putro SpBOnk (almarhum); Dr. H. Yulianto Suwardi, SpBA; Dr. F. Sutoko, SpBP; Dr. Karsono

Mertowidjojo, SpBP; Dr. Sahal Fatah, SpBTV atas segala waktu perhatian dan bimbingan ilmu serta ketrampilan yang diberikan kepada penulis.

- Semua rekan residen yang senasib sepenanggungan seperti : dr. Juli Kunwijayanto, dr. Adi Nugroho, dr. Benarto, dr. Iwan Tristanto, dr. Hariyadi, dr. Aries Sudjarwo, dr. Hadi Pranoto dan semua residen ilmu Bedah yang mengalami masa suka serta duka bersama, karena tanpa bantuan dari semua rekan residen maka penulis tak akan mampu menyelesaikan pendidikan.
- Orang tua penulis Bapak Hardjo Damsi (almarhum) dan Ibu Marmu'ah, yang telah membesarkan, mendidik dan menanamkan rasa tanggung jawab, disiplin serta keberanian dalam menempuh kehidupan ini dengan dorongan dan do'a serta motifasi, penulis menghaturkan sembah bakti yang dalam dan tulus.
- Pada Istri tercinta Titien Prihatiningsih, dan anak tercinta Dewi Novitasari, yang dengan sabar mendampingi serta mendorong penulis dalam menyelesaikan pendidikan.
- Semua pihak yang tak mungkin kami sebutkan satu persatu yang telah memberikan bantuan dan dorongan pada penulis.

Semoga Allah SWT memberikan balasan dan imbalan yang tiada terkira pada semua pihak yang telah menghantarkan penulis bisa menyelesaikan tulisan ini.

Semarang, Nopember 2000

Penulis

DAFTAR ISI

Halaman Judul	I
Halaman Pengesahan	ii
Kata Pengantar	iii
Daftar isi	v
Daftar Tabel	vii
BAB I : PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Rumusan Masalah	2
C. Tujuan Penelitian	2
D. Manfaat Penelitian	2
BAB II : TINJAUAN PUSTAKA	3
A. Peripheral Occlusive Arterial Disease (POAD)	3
A. 1. Definisi	3
A. 2. Epidemiologi	3
A. 3. Patogenesis dan Patofisiologi	3
A. 4. Manifestasi Klinis	4
A. 5. Kriteria Diagnosa Klinis	10
A. 6. Penanganan	11
B. Cilostazol Sebagai Obat Anti Trombolik dan Vasodilator	16
B. 1. Toksikologi	16
B. 2. Farmakodinamik	16
B. 3. Efek Hemodinamik	17

B. 4. Efektifitas Klinik pada Penyakit Vaskuler Perifer	17
BAB III : KERANGKA TEORI	19
BAB IV : HIPOTESA PENELITIAN	20
BAB V : BAHAN dan CARA PENELITIAN	21
A. Tempat dan Waktu Penelitian	21
B. Rancangan Penelitian	21
C. Populasi Penelitian	21
D. Kriteria Inklusi	21
E. Kriteria Eksklusi	21
F. Perhitungan Jumlah Sampel	22
G. Bahan dan Alat	23
H. Variabel, Batas Operasional, Skala Ukurannya	23
I. Cara Kerja dan Pengumpulan Data	25
J. Terminasi Penelitian	26
K. Alur Penelitian	26
BAB VI : HASIL PENELITIAN	27
BAB VII : PEMBAHASAN	32
BAB VIII : KESIMPULAN dan SARAN	34
DAFTAR KEPUSTAKAAN	35

DAFTAR TABEL

Tabel 1 : Kelompok Usia	27
Tabel 2 : Faktor Resiko	27
Tabel 3 : Klaudikasi Intermiten	28
Tabel 4 : Rest Pain	28
Tabel 5 : API	28
Tabel 6 : Pulsasi a.dorsalis pedis atau tibialis posterior	29
Tabel 7 : Perubahan Variabel Setelah Pengobatan	29
Tabel 8 : Pengaruh Usia Dihubungkan dengan Perubahan Variabel	30
Tabel 9 : Jenis Kelamin/Sex dihubungkan dengan perubahan Variabel	30
Tabel 10 : Hasil Laboratorium	31

BAB I

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG MASALAH

Peripheral Occlusive Arterial Disease (POAD) adalah penyakit gangguan vaskuler yang berupa sumbatan pada arteri kecil dan sedang yang sering mengenai ekstremitas bawah. Penyakit ini merupakan masalah utama bagi penderitanya, karena menyebabkan morbiditas yang bersifat terus menerus, baik berupa luka yang lama sembuh, gangguan trofik pada jari kaki, rasa nyeri waktu berjalan maupun istirahat, sembab kaki dan tungkai. Bahkan banyak kasus dari penyakit ini berakhir dengan dilakukannya amputasi sebagian jari kaki, tungkai bawah maupun tungkai atas^(1,2,3).

Prinsip pengelolaan POAD didasarkan pada pengetahuan dasar mengenai penyebabnya, yang umumnya dilandasi dengan pendekatan hemoreologi, obat-obat anti trombotik dan tindakan bedah baik minimal maupun bedah rekonstruktif. Dari data-data yang ada menunjukkan bahwa bedah rekonstruksi hanya dapat dilakukan pada 20-30% penderita dengan penyakit pembuluh darah perifer, sedang sisanya 70-80% memerlukan terapi konservatif atau farmakologis. Tindakan rekonstruksi vaskuler merupakan tindakan yang ideal terhadap kelainan pembuluh darah perifer, terutama dalam hal mempercepat kesembuhan dari ulkus dan rest pain, akan tetapi kenyataannya banyak kasus yang mempunyai kontraindikasi terhadap tindakan tersebut baik kontraindikasi lokal maupun sistemik, sehingga diharapkan usaha-usaha konservatif atau farmakologis bisa membantu mengatasi masalah ini^(2,3,4,5).

Terapi farmakologi antara lain mempunyai sifat/cara kerja sebagai anti koagulan, defibrinisasi, trombolitik dan obat-obatan prostanoid. Beberapa obat tidak dapat diklasifikasikan berdasarkan cara kerjanya, digabungkan dalam obat vasoaktif yang mampu meningkatkan aliran darah dalam keadaan tertentu. Obat-obatan tersebut antara lain Calcium channel blockers, Pentoxifiline, Ketanserin, Naftidrofuryl dan Cilostazol.

Cilostazol adalah obat vasoaktif yang merupakan anti trombotik baru yang mempunyai sifat utama menghambat agregasi trombosit dan juga mempunyai sifat vasodilator.

Beberapa peneliti, telah melakukan percobaan dengan cilostazol terhadap penderita kelainan pembuluh darah perifer pada penderita DM.

Mengingat bahwa POAD memberikan kelainan khas pada pembuluh darah perifer dan insidennya di Indonesia cukup tinggi maka akan kami lakukan penanganan kelainan ini dengan cilostazol.

B. RUMUSAN MASALAH

Apakah obat vasoaktif efektif terhadap peningkatan efek hemodinamik pada POAD ?

C. TUJUAN PENELITIAN

1. Tujuan Umum :

Untuk mengetahui efektivitas obat vasoaktif terhadap peningkatan efek hemodinamik pada POAD

2. Tujuan Khusus

2.1. Mengetahui efektivitas obat vasoaktif (Cilostazol) dengan dosis 2 x 100 mg tiap hari secara oral selama 1 bulan, untuk menghilangkan keluhan dan perbaikan hemodinamik aliran darah perifer pada penderita POAD.

2.2. Mengetahui efek samping yang mungkin terjadi dari pemberian obat vasoaktif per oral.

D. MANFAAT PENELITIAN

Diharapkan hasil penelitian ini dapat dijadikan bahan pertimbangan dalam pengelolaan POAD.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. PERIPHERAL OCCLUSIVE ARTERIAL DISEASE (POAD)

A.1. DEFINISI

Peripheral Occlusive Arterial Disease (POAD) adalah penyakit akibat sumbatan arteri kecil dan sedang yang berawal dari proses aterosklerosis di sirkulasi perifer, yang menyebabkan stenosis dan oklusi vasa-vasa perifer^(2,5).

A.2. EPIDEMIOLOGI

Klaudikasi intermiten merupakan manifestasi awal tersering dari POAD, yang terjadi sebagai akibat dari iskemia otot skeletal yang bersifat reversibel. Prevalensi klaudikasi adalah sekitar 1% pada umur < 50 tahun, 3-5 % pada umur 50 an, 5-10% pada umur 60 an dan lebih dari 10% pada umur > 70 tahun. Bila POAD didefinisikan berdasarkan parameter yang obyektif, maka prevalensi penyakit ini adalah sekitar 12% pada umur > 50 tahun, dan meningkat menjadi 20% pada umur > 70 tahun⁽²⁾.

A.3. PATOGENESIS & PATOFISIOLOGI.

Gambaran karakteristik penyakit oklusi arteri perifer adalah stagnasi sirkulasi arteri pada daerah paling perifer dari ekstremitas. Bila kerusakan perifer ini menetap maka terjadi kerusakan sistim mikrovaskuler dan jaringan mengalami iskemi kritis. Iskemi kritis merupakan iskemi yang mengancam ekstremitas keseluruhan atau sebagian. Patofisiologi iskemi kritis ini secara jelas belum diketahui, diduga hal ini akibat terjadinya kerusakan "Microvasculer flow regulating system" karena penurunan tekanan perfusi arteri dengan maldistribusi aliran darah dalam mikrosirkulasi khususnya kapiler nutrisi kulit⁽⁴⁾.

Tempat lesi awal kemungkinan tidak bermula di kapiler atau arteriol, tetapi mulai pada cabang-cabang ukuran sedang. Pada gambaran angiogram penderita simptomatis dan asimtomatis, menunjukkan penyakit ini mulai dari arteri-arteri

digital, metatarsal, tarsal, calcaneal, arcuata, arcus plantaris atau cabang-cabangnya pada ekstremitas inferior.

A.4. MANIFESTASI KLINIS

A.4.1. Gejala awal

Ditemukan gejala nyeri menusuk yang tak terlokalisir pada betis dan kaki diiringi dengan kesukaran berjalan, nyeri tekan pada betis dengan atau tanpa absennya pulsasi arteri dorsalis pedis atau arteri tibialis posterior dapat merupakan satu-satunya gejala. Pada ekstremitas inferior penyakit ini pertama menyerang arteri digital, metatarsal, tarsal, calcaneal, arcuata atau arcus plantaris dan cabang-cabangnya. Proses ini biasanya cepat menaik ke arteri infra poplitea, sehingga gejala klinis pertama yang dirasakan penderita berupa rasa dingin, baal, perubahan warna kulit, nyeri yang tak jelas, klaudikasi intermiten kaki atau lesi trofis.

A.4.1.a. Klaudikasi Intermiten.

Yaitu sakit waktu berjalan, hal ini terjadi bila aliran darah menuju otot tidak cukup untuk memenuhi kebutuhan metabolik pada waktu berkontraksi. Pada waktu istirahat, aliran darah ke otot skeletal pada penderita klaudikasi adalah normal, tetapi pada waktu kegiatan akan terjadi gangguan sirkulasi dalam usaha untuk memenuhi kebutuhan-kebutuhan metabolik. Aliran darah yang diperlukan untuk kerja otot pada waktu istirahat sekitar 2 ml / 100 g / menit, tetapi bila kerja otot maksimal diperlukan aliran darah 50-60 ml / 100 gr / menit. Keadaan ini terutama terjadi karena penimbunan sisa-sisa metabolik. Keluhan yang timbul bervariasi dari perasaan kejang, kesemutan, kelemahan,

kekakuan, perasaan panas hingga sakit. Yang khas adalah bahwa rasa sakit ini tidak terdapat selama istirahat, namun bila berjalan pada jarak tertentu, yang umumnya tetap, maka sakit mulai timbul dan keluhan ini berkurang atau hilang beberapa menit setelah istirahat. ^(4,5,7) Pada awal stadium POAD, klaudikasi intermiten timbul sering kali pada lengkung kaki karena lesi oklusif terlokalisir di daerah infrapoplitea bila oklusi arteri menjalar ke segmen suprapoplitea maka akan di dapatkan klaudikasi betis.

A.4.1.b. Rest Pain. (Nyeri istirahat).

Gejala nyeri istirahat biasanya digambarkan sebagai nyeri hebat atau baal yang mengganggu penderita selama tidur. Hal ini terjadi karena aliran darah masih kurang meskipun hanya untuk memenuhi kebutuhan metabolik yang rendah pada waktu otot beristirahat. Keluhan sakit dirasakan terutama di daerah distal dan tergantung pula pada posisi tungkai. Elevasi ekstremitas ke atas atau posisi horisontal memperberat nyeri dan posisi tergantung akan mengurangi rasa sakit. Rasa sakit biasanya hanya pada jari-jari dan kaki, sedangkan rasa sakit pada tungkai hanya terjadi bila disertai pula dengan rasa sakit pada kaki atau bila terdapat luka, sehingga terasa sakit pada daerah luka tersebut. Pada keadaan gangguan aliran darah yang berat keluhan sakit ini makin bertambah dan terutama waktu sedang tidur sehingga penderita terbangun dari tidurnya ⁽⁸⁾.

A.4.2. Pemeriksaan Fisik

A.4.2.a. Inspeksi.

Perubahan pada kulit terutama terlihat pada daerah yang paling distal yaitu jari-jari kaki. Perubahan ini berupa menipisnya kulit, penebalan kuku, kering dan hilangnya rambut pada jari. Akibat iskemi kronis pertumbuhan kuku melambat, menebal berwarna seperti lumpur dan berubah bentuk. Sebagai akibat resorpsi lemak subkutan dan kehilangan bulu, jari menjadi keriput dan mengkilat, otot menjadi atrofi karena iskemi dan tak dipakai. Maka timbul perubahan trofi ini. Disamping itu dengan posisi terlentang dan kaki diangkat maka terjadi perubahan warna menjadi keputihan pada telapak kaki⁽⁹⁾.

Lesi nekrosis yaitu ulserasi dan gangren adalah gejala iskemi yang paling berat pada POAD. Lesi ini bisa timbul pada jari terutama pada tepi kuku. Trauma kecil pada jaringan yang mengalami gangguan peredaran darah dapat menimbulkan nekrosis karena jaringan yang mengalami iskemi berat itu tidak dapat memberikan respon dengan reaksi peradangan. Penampakan luar dasar ulkus tergantung pada pasokan darah, biasanya putih kekuningan, ditutupi oleh masa purulen dan tepinya dapat membengkak oleh karena infeksi. Akibat infeksi sekunder lesi nekrotis menyebar ke proksimal dan dapat menjadi selulitis.

A.4.2.b. Palpasi.

Palpasi arteri sangat penting, sebagai cara yang cepat untuk menilai keadaan arteri. Pada tungkai yang diperiksa yaitu a. Femoralis, a. poplitea, a. dorsalis pedis, dan a. tibialis posterior. Pulsasi arteri perifer dapat dievaluasi waktu

istirahat dan segera sesudah latihan jalan. Bila terdapat penyempitan di sebelah proksimal maka pulsasi arteri tersebut menghilang sesudah latihan. Hal ini disebabkan karena vasodilatasi arteri yang menuju otot sehingga terjadi peningkatan aliran darah ke otot, akibatnya aliran darah ke distal berkurang sehingga pulsasi distal tak teraba.

A.4.3. Pengukuran tekanan darah.

Pengukuran tekanan darah ini pada umumnya dilakukan dengan manset yang diletakkan disebelah proksimal dari arteri dan disebelah distalnya aliran darah dapat dideteksi. Ada beberapa alat untuk deteksi pulsasi ini antara lain Doppler Ultrasound, Photo electric Plethysmography, Strain gauge dan Clearance zat radio aktif. Doppler ultrasound merupakan cara yang paling mudah untuk menentukan aliran darah dan cara ini juga mempunyai keuntungan lain yaitu data yang diperoleh dapat diubah menjadi suara yang dapat diukur.

Beberapa data yang didapatkan dari pengukuran tekanan darah adalah :

- Tekanan darah pergelangan kaki (Ankle Pressure atau ankle blood flow).
Merupakan tekanan sistolik pada a. dorsalis pedis atau a. tibialis posterior. Pengukuran ini merupakan cara yang mudah dan dapat untuk membantu diagnosis penyempitan atau penyumbatan pembuluh darah ke kaki dan karena caranya cukup mudah maka dilakukan pula untuk evaluasi. Meskipun pengukuran ini kurang peka dibandingkan dengan pengukuran tekanan darah jari, tetapi masih dapat untuk meramalkan penyembuhan luka komplikasi dari operasi yang akan dilakukan serta untuk menentukan tingginya amputasi yang akan dilakukan ^(7,10).

- Ankle Pressure Index (API).

API yaitu suatu perbandingan antara tekanan sistolik di kaki pada a. dorsalis pedis atau a. tibialis posterior dengan tekanan sistolik di lengan atas pada a. brachialis.

$$\text{API} = \frac{\text{Tekanan darah pergelangan kaki}}{\text{Tekanan darah lengan atas}}$$

Indek ini bila lebih besar atau sama dengan satu menunjukkan keadaan pembuluh darah di kaki normal atau baik, karena tekanan darah di kaki lebih besar atau sama dengan tekanan darah pada lengan atas (Yao dan Bergan 1974). Pada penderita dengan klaudikasi intermiten menunjukkan indeks 0,6 - 0,8 sedangkan penderita dengan rest pain indeksnya < 0,5 (Gerlock et al, 1988). Seino pada penelitiannya selama 10 tahun, melaporkan bahwa kriteria pasien dengan API lebih rendah dari 0,75 dianggap mengidap POAD (Periperial Occlusive Arterial Disease) (11,12,13)

- Tekanan darah kaki pasca latihan / tes jalan.

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa meskipun terdapat kelainan atau penyempitan pada arteri, tetapi aliran darah pada waktu istirahat tetap normal karena kebutuhan darah relatif rendah dan adanya kompensasi penurunan tahanan di sebelah distal penyempitan tersebut (Strandness, 1989). Pada waktu latihan terjadi dilatasi pembuluh darah ke otot maka aliran darah banyak menuju otot tersebut. Bila pembuluh darah tungkai sebelah distal normal, sehingga mempunyai tahanan perifer yang rendah,

maka aliran darah yang banyak menuju otot tidak mengurangi aliran darah ke distal, sedang bila terdapat penyempitan atau penyumbatan aliran darah maka tahanan yang tinggi dari sirkulasi kolateral akan membatasi peningkatan aliran darah hanya menuju otot yang bekerja dan ini akan mengurangi aliran ke distal dari penyumbatan⁽¹⁴⁾.

A.4.4. Arteriografi

Arteriografi merupakan cara pemeriksaan integritas vaskuler yang invasif, komplikasi yang terjadi dapat berupa perdarahan, atau infeksi. Beberapa indikasi arteriografi yaitu rest pain, hasil pemeriksaan non-invasif yang abnormal, ulkus dan infeksi yang sukar sembuh dengan pengobatan dan gangren pada kaki sebelah distal⁽¹⁵⁾.

Arteriografi merupakan patokan emas pada pemeriksaan vaskuler karena dengan jelas akan memberikan informasi mengenai ada tidaknya sumbatan dan penyempitan, luas sumbatan atau penyempitan, iregularitas dinding arteri, serta ada tidaknya kolateral. Kelemahan arteriografi yaitu tidak bisa memberikan keterangan tentang keadaan hemodinamik, sehingga bila ditemukan kelainan pada arteria lebih dari satu tempat, maka tempat yang menyebabkan keluhan tidak dapat diterangkan dengan cara arteriografi ini .

A.5. KRITERIA DIAGNOSA KLINIS

Klaudikasi intermiten merupakan gejala tersering pada POAD, yang dapat berupa nyeri, kram dan kesemutan atau keletihan otot, yang terjadi selama bergerak atau berjalan, namun gejala tersebut mereda sewaktu istirahat.

Pada penyakit oklusi yang berat, nyeri sewaktu istirahat (Rest Pain) bisa muncul dan bisa menjadi menetap. Pembuluh darah yang paling sering terkena adalah arteri femoralis dan poplitea, sehingga gambaran tersering dari POAD adalah klaudikasi betis⁽²⁾. Letak keluhan dapat di paha, betis maupun ditelapak kaki sehingga dapat diperkirakan kemungkinan letak kelainan arteri yang bersangkutan.

Metode diagnosis yang mudah adalah palpasi untuk membandingkan denyut pembuluh darah kanan dan kiri serta auskultasi. Namun dengan suara bising pembuluh darah saja diagnosis tidak bisa dilakukan, sehingga jika ditemukan ada perbedaan denyut nadi kiri dan kanan lewat palpasi, dilanjutkan dengan pemeriksaan API⁽¹³⁾.

Palpasi terhadap nadi perifer diikuti pengukuran tekanan darah pada keempat anggota gerak memberikan informasi yang cukup untuk penilaian awal. Bentuk gelombang doppler dan tes jalan diatas tread mill akan memberikan informasi yang cukup untuk menentukan secara tepat ada tidaknya oklusi maupun berat dan lokasi dari penyakit oklusi arteri di ekstremitas bawah pada lebih dari 90 % penderita⁽⁹⁾.

Beberapa data yang didapatkan pada pengukuran tekanan darah dengan dopler yaitu:

1. Tekanan darah pergelangan kaki.
2. Ankle Pressure Indeks (API) atau Ankle Brachial Indeks (ABI).
3. Tekanan darah segmental tungkai.
4. Tekanan darah ibu jari (toe pressure).
5. Tekanan darah kaki paska latihan / tes jalan.

Sedangkan arteriografi walaupun merupakan patokan emas pada pemeriksaan vaskuler, karena dengan jelas memberi informasi ada atau tidaknya sumbatan / penyempitan, namun mempunyai kelemahan yaitu tidak bisa memberi keterangan tentang keadaan hemodinamik.

A.6. PENANGANAN

Penyebab pasti POAD sampai saat ini belum diketahui, sehingga belum ada pengobatan kausalnya tetapi hanya pengobatan simptomatis. Bila menemukan kasus POAD maka pertama kali harus diperiksa luas dan status lokalis proses oklusi, karena oklusi arteri disertai dengan pembentukan kolateral, derajat insufisiensi sirkulasi tergantung pada fungsi kompensasi kolateral⁽²⁾.

A.6.1. Syarat utama penanganan :

- Berhenti merokok.

Prosedur terapi apapun tak berguna dalam usaha penyembuhan insufisiensi arterial tanpa berhenti merokok, walaupun arteri tersebut direkonstruksi.

A.6.2. Terapi Konservatif.

Tujuan pengobatan ini adalah mengembangkan aliran darah melalui arteri yang masih paten dan jaringan kompensasi kolateral. Sehingga penting sekali upaya

meningkatkan vasodilatasi dan harus dihindari vasokonstriksi seperti exposure terhadap dingin.

Metode fisik untuk meningkatkan sirkulasi :

Terapi ini diarahkan pada lingkungan yang hangat, peningkatan sirkulasi, prevensi trauma dan penanganan lesi lokal, tungkai yang terkena dielevasi dengan sudut 60-90⁰ selama 30 detik - 3 menit. Setelah warna kulit memucat penderita disuruh menggantung tungkai di tepi tempat tidur selama 2-5 menit sampai timbul hiperemia atau rubor. Kemudian tungkai diletakkan dalam posisi horizontal selama 3-5 menit dan selama itu diberikan bantal/kantung pemanas.

Siklus ini secara keseluruhan berlangsung 8-10 menit atau diulangi sebanyak 6-7 kali dalam periode 1 jam. Secara umum dilakukan 6-7 jam setiap hari.

Penanganan infeksi

Bila ulkus terinfeksi atau terkontaminasi maka perlu diberikan antibiotik sistemis bila ada sellulitis, antibiotik topikal biasanya tidak dipakai pada penyakit ini karena kemungkinan iritasi pada kulit. Penggunaan cairan seperti iodine solution atau salep kolagenase efektif untuk mengurangi inflamasi dan sebagai debridemen kimia, bila debridement kimia tidak efektif, dilakukan debridement operatif. Pada tindakan ini harus dihindari trauma mekanis pada daerah sekitar ulkus dimana terdapat iskemi. Bila demarkasi jelas bagian tersebut dapat dieksisi. Tujuan debridement disini adalah : melakukan nekrotomi, memperbaiki drainase dan memelihara suasana kering.

A.6.3.FARMAKO TERAPI

- *Anti platelet*

Obat anti platelet yang telah digunakan untuk arterosklerosis adalah aspirin (ASA) dan ticlopidine, yang mempunyai efek utama mencegah agregasi platelet akibat adanya kerusakan permukaan endotel.

- *Antikoagulasi (heparin atau antikoagulasi oral).*

Heparin digunakan secara luas untuk mencegah pembekuan selama pembuluh darah diklem. Akan tetapi terdapat bukti jangka panjang pemakaian heparin pada pencegahan hiperplasi intima. Kretschmer dkk menunjukkan bahwa rekonstruksi femoropopliteal penderita CLI (critical limb ischemia) yang diikuti pengobatan anti koagulan oral memberi hasil lebih baik akan peningkatan sedikit angka survival⁽¹⁶⁾.

- *Obat Defibrinasi*

Derivat enzim ancrod (arwin) dari bisa ular murni yang dihilangkan plasma fibrinogennya dengan cara membuang fibrin non cross linked. Bentuk antibodi ini hanya bekerja efektif selama 3-5 minggu.

- *Trombolitik*

Pengobatan sistemik dengan obat seperti streptokinase telah dilakukan dengan hasil yang berbeda-beda, dengan terjadinya trombolisis arteri lokal diharapkan trombosis akut lebih mudah lisis dibandingkan dengan trombosis kronik. Pada beberapa penelitian angka keberhasilannya sekitar 50-70% pada oklusi kronik.

- *Prostanoids.*

Terapi intra arterial dengan PGE₁, memberikan harapan pada kasus tunggal Critical Limb Iskhemia. Pemberian intra vena secara infus kadang-kadang meningkatkan penyembuhan ulkus iskemik.

- *Obat-obat Vasoaktif.*

Jika suatu obat tidak dapat diklasifikasikan berdasarkan cara kerjanya biasanya digabungkan dalam vasoaktif, yang mampu meningkatkan aliran darah dalam keadaan tertentu.

Obat-obat tersebut adalah :

- ◆ *Calcium Channel Blockers.*

Obat-obat seperti nifedipine yang memiliki potensi vasodilator pada sistem pembuluh darah perifer, akan tetapi efek kliniknya meragukan.

- ◆ *Pentoxifiline.*

Obat ini bekerja dengan meningkatkan fleksibilitas sel darah merah sehingga terjadi perbaikan aliran nutrisi.

- ◆ *Ketanserin.*

Lebih sesuai di klasifikasikan sebagai obat anti platelet, tetapi karena efek lainnya, maka sama sesuainya jika di kelompokkan dalam golongan vasoaktif. Efek penghambat serotonin pada kolateral diperkirakan penting pada oklusi trombosis akut.

◆ Naftidrofuryl

Sebagai anti konstriktor & bukan vasodilator, juga memperbaiki suplai darah serta kerusakan iskemik pada dinding pembuluh darah dengan menghambat reseptor 5-HT₂ secara spesifik.

◆ Cilostazol.

Merupakan anti trombotik baru dengan sifat utama menghambat agregasi trombosit tetapi juga punya sifat vasodilator. Cilostazol disebut sebagai "Specific Inhibitor of platelet cAMP-Phosphodiesterase (PDE) atau PDE₃. Penggunaan cilostazol pada arteriosclerosis obliteran (ASO), perubahan sudah terlihat dalam 2 minggu pengobatan dalam hal perbaiki aliran darah kaki. Dalam pengobatan klaudikasi intermiten terlihat pula bahwa terjadi perbaikan pada jarak klaudikasi, kecepatan berjalan dan kesulitan jalan, serta perbaikan ankle brachial indeks secara bermakna⁽¹⁶⁾.

A.6.4. OPERASI

Bila terapi konservatif tidak berhasil maka dilakukan tindakan pembedahan.

Tindakan ini dapat berupa :

- Denervasi simpatis regional untuk meningkatkan sirkulasi ke kulit dan prosedur untuk memperbaiki aliran darah arteri.
- Denervasi saraf perifer. Tujuannya untuk mengurangi rasa nyeri yang tak teratasi dan bukan untuk memperbaiki sirkulasi daerah iskemi.
- Revaskularisasi otot dengan implantasi vaskuler atau rekonstruksi arteri.

B. CILOSTAZOL SEBAGAI OBAT ANTI TROMBOTIK & VASODILATOR

Cilostazol (6-[4- (1- cyclohexyl-1H- tetrazol-5-yl) butoxyl-3,4 -dihydro-2 (1H)-quinolinone) adalah obat anti trombotik baru yang menghambat agregasi trombosit dan mempunyai aksi sebagai vasodilator, obat ini telah digunakan di Jepang dan negara-negara lain untuk pengelolaan penyakit oklusi arteri kronik dalam pengelolaan klaudikasi intermitten .

B.1. TOKSIKOLOGI

Tidak ada tanda klinis toksisitas/keracunan pada tikus dan anjing yang diteliti, dengan pemberian oral dosis tinggi. Ditemukan peningkatan ringan protein, trigliserid, kolesterol & phospholipid pada pemberian lebih dari 52 minggu.

Penelitian pada kera hingga dosis 1800 mg/kg/hr , tidak menimbulkan lesi pada jantung. Juga tidak mempengaruhi fertilitas/reproduksi, serta tidak ditemukan efek kelainan kongenital ⁽¹⁷⁾.

B.2. PHARMAKO DINAMIK

Cilostazol telah menunjukkan potensinya sebagai anti agregasi platelet pada sel endotelial manusia in vitro melalui interaksi dengan prostacyclin dan adenosine yang di lepaskan dari sel endotelial. Dalam penelitian dilaporkan bahwa Cilostazol secara signifikan sebagai penghambat agregasi platelet, dengan menghambat induksi ADP dan Asam arachidonat dengan dosis 200 mg sehari selama 7 hari. Tidak seperti aspirin, Cilostazol menghambat tidak hanya agregasi platelet sekunder, tetapi juga ADP dan agregasi platelet primer yang dipengaruhi oleh kolagen ⁽¹⁸⁾.

Beberapa peneliti melaporkan bahwa pasien-pasien penyakit arteri perifer dengan klaudikasi intermiten yang mempunyai kadar kolesterol dan triglycerid plasma tinggi yang dikelola dengan cylostazol menunjukkan secara signifikan kadar HDL dan triglycerid plasma lebih rendah sedangkan kadar LDL tidak berubah ⁽¹⁷⁾.

B.3. EFEK HEMODINAMIK

Penelitian yang dilakukan pada pasien dengan oklusi arteri kronik pada ekstremitas, dengan Cilostazol dosis 100 mg/hari diukur dengan menggunakan alat strain-gauge plethysmograph ternyata didapatkan hasil peningkatan “ankle blood flow” yang bermakna. Pada penelitian lain, pasien-pasien ASO (arterio sclerosis obliterans) diekstrematas bawah yang dikelola dengan Cilostazol 200 mg/hari, dimana aliran darah jaringan pada tungkai diukur sebelum dan setelah 2 minggu pengobatan dengan metode pengukuran yang sama, juga didapatkan peningkatan aliran darah jaringan. Juga pada dosis 100-200 mg/hari Cilostazol mampu meningkatkan temperatur kulit dan aliran darah dikulit pada pasien-pasien dengan oklusi arteri kronik. Mengenai interaksi obat, tidak ada laporan klinik mengenai pemberian Cilostazol disertai dengan obat antiplatelet lain seperti ticlopidine, aspirin dan anti platelet prostanoid ^(17,18).

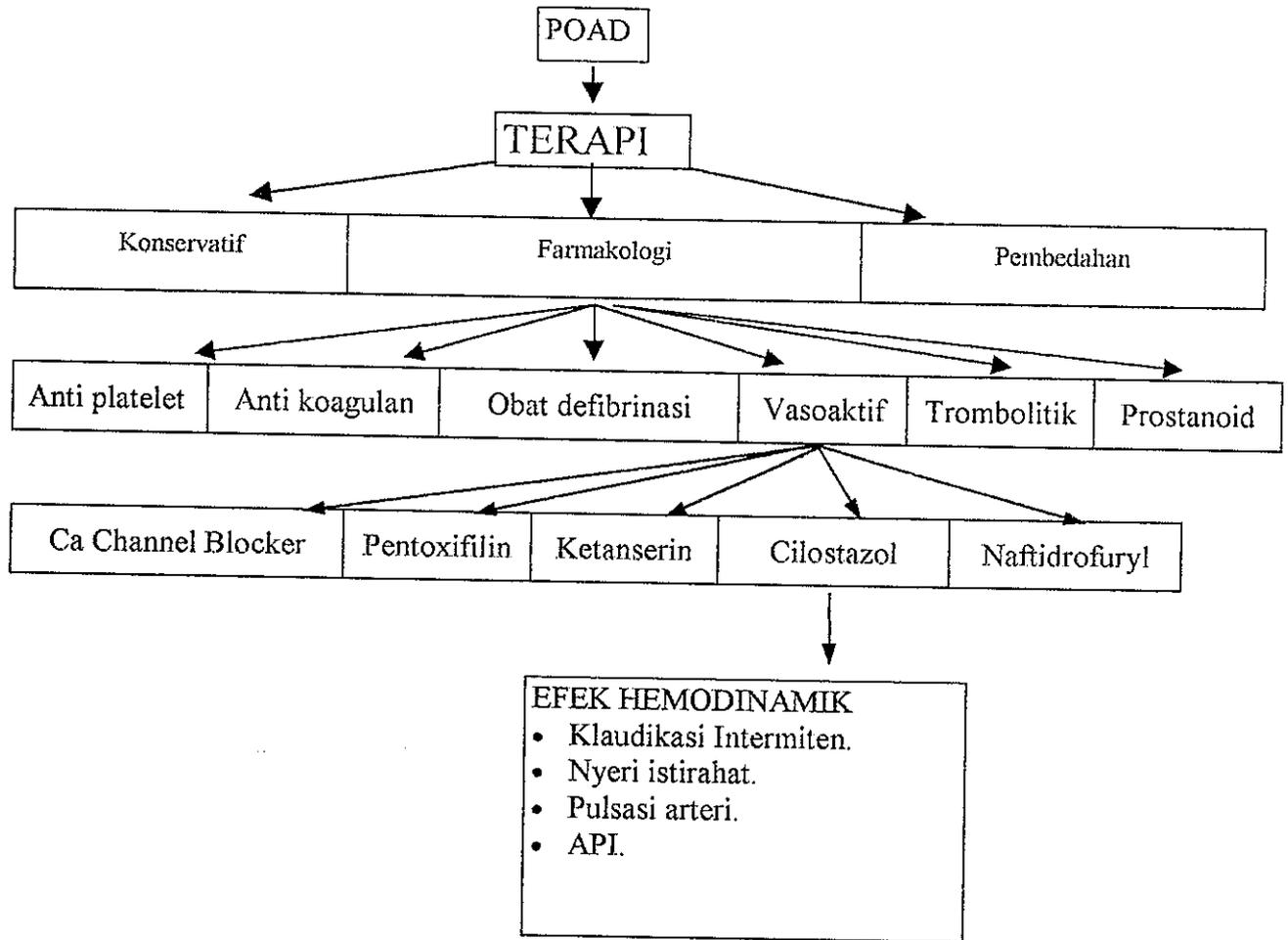
B.4. EFEKTIFITAS KLINIK PADA PENYAKIT VASCULAR PERIFER.

Pada pasien dengan oklusi arterial kronik, efek klinik dan keamanan Cilostazol dibanding dengan ticlopidine dalam study komparatif double-blind, dilakukan pengamatan tentang granuloma, rest pain, sensasi dingin serta ulkus, setiap 2 minggu

perubahan dicatat. Efek diukur dan dievaluasi rata-rata perbaikan secara global. Dari jumlah total 176 pasien oklusi arteri kronik yang disertai adanya ulkus pada ekstremitas sebanyak 88 pasien dikelola dengan Cilostazol dan 88 pasien dengan Ticlopidine. Perbaikan granuloma dan nyeri yang menghilang sebesar 89% pada kelompok Cilostazol. Cilostazol lebih baik dari pada Ticlopidine dengan perbedaan yang bermakna ($p < 0,01$). Pengamatan secara global didapatkan Cilostazol secara bermakna lebih baik dari pada Ticlopidine.

Adapun efek samping / keluhan 12 pasien dari 88 total pasien pada kelompok Cilostazol yang didapatkan adalah sakit kepala, sakit kepala dengan pusing, sakit kepala dengan muntah, palpitasi, tidak nyaman pada gaster, nyeri epicardial/abdomen bagian atas dengan insomnia dan edema, erupsi kulit, dan muka kering.

BAB III
KERANGKA TEORI



BAB IV

HIPOTESA PENELITIAN

Cilostazol akan menimbulkan perbaikan terhadap efek hemodinamik pada Peripheral Occlusive Arterial Disease (POAD).

BAB V

BAHAN DAN CARA PENELITIAN

A. TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN

Penelitian dilakukan di sub bagian bedah Thorax Vasculer FK UNDIP/SMF bedah RSUP Dr. Kariadi Semarang, mulai bulan Desember 1999 - oktober 2000.

B. RANCANGAN PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan “one group pre and post test design”.

C. POPULASI PENELITIAN

Populasi penelitian ini adalah wanita dan pria dengan POAD yang memenuhi kriteria.

D. KRITERIA INKLUSI

- Penderita wanita dan pria, onset awal sebelum 50 tahun.
- Keadaan umum baik.
- Riwayat merokok (aktif/pasif).
- Lesi oklusi infra poplitea, bukan termasuk “Critical Limb Ischaemi “
- Mengisi surat pernyataan bersedia mengikut penelitian.

E. KRITERIA EKSKLUSI

- Wanita hamil, menyusui.

- Penderita hemophili, fragilitas kapiler, perdarahan saluran cerna bagian atas, perdarahan saluran kencing, hemoptysis, perdarahan organ lainnya.
- Penderita yang sedang mendapat pengobatan dengan obat anti koagulasi, kortikosteroid, anti inflamasi non steroid, anti platelet lain, analgetik.
- Penderita yang sedang mendapat obat penelitian lain dalam 3 bulan terakhir.
- Menderita faal ginjal atau hati, dalam keadaan penyakit berat lainnya.
- Riwayat alergi obat (Cilostazol)
- Tidak mematuhi aturan / protokol penelitian.

F. PERHITUNGAN JUMLAH SAMPEL

$$n = \frac{(Z_{\alpha} \sqrt{P_0 Q_0} + Z_{\beta} \sqrt{P_a Q_a})^2}{(P_a - P_0)^2}$$

Keterangan :

$\alpha = 5\%$	$Z_{\alpha} = 1,96$
$\beta = 20\%$	$\text{Power} = (1 - \beta) = 80\%$
$Z_{\beta} = 0,842$	$P_0 = 0,89$
$P_a = 0,75$	$Q_0 = 1 - P_0$
$Q_a = 1 - P_a$	

$$n = \frac{(1,96 \sqrt{0,89 \times 0,11} + 0,842 \sqrt{0,75 \times 0,25})^2}{(0,75 - 0,89)^2}$$

$$n = 48,78$$

Jadi jumlah sampel = 50 orang

G. BAHAN DAN ALAT

- Bahan : Cilostazol (pletaal^R) 100 mg, tablet
- Alat :
 - Status penderita
 - Surat pernyataan kesediaan mengikuti penelitian
 - Lembar jadwal pelaksanaan penelitian
 - Timbangan berat badan
 - Tensimeter dan Stetoskop
 - Doppler ultrasound
 - Alat tulis

H. VARIABEL, BATASAN OPERASIONAL, SKALA UKURANNYA

- Jenis kelamin : wanita dan pria (data berskala nominal)
- Umur : ≥ 20 tahun (data berskala rasio)
- klaudikasi intermiten (KI). Variabel ini diperoleh dengan wawancara yaitu keluhan sakit pada telapak kaki, betis atau paha waktu penderita berjalan dan hilang bila istirahat. Penilaian sakit ini diklasifikasikan sebagai berikut :
 - KI 1 : tidak sakit.
 - KI 2 : Sakit bila penderita berjalan dengan jarak yang sama, setelah istirahat sakit hilang atau berkurang dan dapat berjalan lagi.
 - KI 3 : sakit yang sangat bila berjalan, sehingga mengganggu aktivitas atau kegiatan sehari-hari karena sakit bila berjalan lagi.(Data bersekala ordinal).
- Rest pain (RP) Variabel ini juga diperoleh dengan wawancara yaitu sakit yang terus menerus pada kaki, betis atau paha yang bertambah bila penderita berjalan. Penilaian sakit ini diklasifikasikan sebagai berikut :
 - RP 1 : tidak sakit.
 - RP 2 : sakit yang terjadi meskipun penderita istirahat atau tidak berjalan.
 - RP 3 : sakit yang sangat sehingga mengganggu tidur atau sampai terbangun waktu tidur.(Data berskala ordinal)

- Pulsasi arteri / nadi (PA). Penderita tidur terlentang pada meja periksa setelah 10 menit istirahat maka diraba pulsasi a.dorsalis pedis dan atau a.tibialis posterior pada tungkai yang sakit atau luka. Intensitas perabaan pulsasi arteria ini diklasifikasikan sebagai berikut :

PA 1 : pulsasi arteri teraba kuat dan baik.

PA 2 : pulsasi arteri teraba meragukan.

PA 3 : pulsasi arteri tidak teraba.

(Data berskala ordinal)

- Ankle Pressure Index (API). Dengan memakai alat sfigmomanometer air raksa dan manset ukuran 12 cm pada lengan kiri, dihitung tekanan sistolik a.brakhialis dengan menggunakan probe Doppler frekuensi 8 - 10 MHz. Tekanan sistolik pergelangan kaki diukur dengan memasang manset tepat sebelah proksimal dari sendi kaki dan probe dipasang pada a.tibialis posterior setinggi maleolus medialis, pengukuran ini diulangi dengan memasang probe pada a.dorsalis pedis. Tekanan yang terbesar diantara kedua arteri tersebut dianggap sebagai tekanan sistolik pergelangan kaki, maka akan didapatkan indeks antara tekanan sistolik pergelangan kaki dibanding tekanan sistolik lengan atas. Penilaian indeks ini diklasifikasikan sebagai berikut :

API 1 : bila ankle pressure indeks lebih besar dari 1.

API 2 : bila ankle pressure indeks sama dengan 1.

API 3 : bila ankle pressure indeks kurang dari 1.

(Data berskala ordinal)

- Lokasi kelainan :
 - a. Tungkai kanan
 - b. Tungkai kiri
 - c. Tungkai kanan dan kiri

(Data bersekala nominal)

- Penilaian laboratorium (data berskala ratio) :

Darah :- Hb, Ht, hitung jenis, LED, Leucosit, Eritrosit, Trombosit, CT, BT

- Fungsi hati (SGOT, SGPT), kolesterol, trigliserid, HDL,LDL, GD I/II

-Fungsi ginjal (ureum, creatinin)

- Penilaian efek samping :

Efek samping dinilai secara klinis dengan kriteria :

- ⇒ Ringan : keluhan dan gejala klinis ringan, misal : mual, sakit kepala, pruritus, palpitasi, muka kemerahan, tachycardia, yang hilang sendiri tanpa pengobatan, tanpa menghentikan penelitian.
- ⇒ Sedang : keluhan yang lebih nyata dan mengganggu, misalnya : nyeri epigastrium, muntah, insomnia, diare, chest pain, memerlukan pengobatan tanpa menghentikan penelitian.
- ⇒ Berat : gejala dan keluhan yang sangat mengganggu sehingga penelitian perlu dihentikan dan diberikan pengobatan

I. CARA KERJA & PENGUMPULAN DATA

I.1. Seleksi penderita

- Sesuai kriteria inklusi dan eksklusi
- Menjadi responden setelah menyetujui untuk diberikan pengobatan peroral serta menandatangani lembar persetujuan
- Diberikan jadwal pelaksanaan

I.2. Pengumpulan data dasar

- Data subyektif dan obyektif sesuai dengan status penderita.
- Dilakukan sebelum diberi pengobatan (Ho).

I.3. Pemberian pengobatan dengan tablet Cilostazol (pletaal^R), 2 tablet per hari secara oral masing-masing 100 mg pada pagi hari dan 100 mg pada sore hari, selama 1 bulan (4 minggu).

Penderita diharuskan menyerahkan blister obat yang sudah terpakai sebelum diberi obat lagi. Penderita diberi nomer urut 1-50, penderita yang droup out sebelum selesai pengobatan dengan alasan selain kegagalan pengobatan atau efek samping harus diganti.

I.4. Evaluasi / Pengamatan :

- Pada hari ke 7, ke 28
- Berupa gejala subyektif dan obyektif serta efek samping.

I.5. Tabulasi

J. TERMINASI PENELITIAN

- Timbul efek samping / komplikasi yang berat setelah minum obat
- Penderita tidak dapat mengikuti jadwal kontrol yang telah ditetapkan
- Penderita tidak menghendaki penelitian diteruskan
- Pemberian obat telah selesai pada waktunya sesuai jadwal yang diberikan

Data yang tercatat pada status penderita diberi kode, kemudian ditabulasi dan dianalisa dengan menggunakan personal komputer dan perangkat lunak yang dipakai dalam analisis adalah SPSS / PC + Versi 7.5.

Untuk pengambilan kesimpulan statistik dilakukan uji kemaknaan.

Uji pasangan tanda Pair T-test.

K. Alur penelitian

