

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
PERNYATAAN BEBAS PLAGIASI.....	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiii
INTISARI.....	xv
ABSTRACT.....	xvi
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
I.1. Latar Belakang.....	1
I.2. Masalah Penelitian.....	4
I.3. Pertanyaan Penelitian.....	4
I.4. Tujuan Penelitian.....	4
I.5. Manfaat Penelitian.....	4
I.6. Keaslian Penelitian.....	5
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	8
II.1. Penyakit Arteri Perifer.....	8
II.2. Hemodinamik dari penyakit arteri perifer.....	10
II.2.1. Gangguan hemodinamik dari penyakit arteri perifer.....	11
II.2.2. Respon aliran darah pada olahraga dalam keadaan intermiten klaudikasio.....	14
II.2.3. Kontributor lain yang mengganggu aliran darah pada penyakit arteri perifer.....	16
II.3. Inflamasi dan cedera oksidatif pada penyakit arteri perifer.....	17
II.3.1. Aterosklerosis dan regulasi endotel pada penyakit arteri perifer.....	17
II.3.2. Alterasi metabolisme otot skelet pada penyakit arteri perifer.....	20
II.4. Penyakit arteri perifer: evaluasi klinis.....	22
II.4.1 Tanda dan gejala penyakit arteri perifer.....	23
II.4.2 Diagnosis banding gejala klaudikasio.....	25
II.5. Nitrit Oksida.....	27
II.5.1 Jalur Nitrit Oksida.....	27
II.5.2 Nitrit Oksida dengan otot skelet.....	31
II.5.3 Peran endotel pada aktivitas nitrit oksida.....	32
II. 5. 4. Peran senyawa lain dalam peningkatan nitrit oksida.....	37
II. 5. 5. Peran plasma nitrat dalam manajemen penyakit arteri perifer.....	42
II.6. Evaluasi fungsi vaskular pada pasien penyakit arteri perifer.....	43
II.6.1. Perhitungan waktu bebas nyeri ketika jalan dan maksimum kapasitas olahraga.....	43

II.6.2. Pemeriksaan penunjang non invasif dalam penilaian hemodinamik penyakit arteri perifer.....	44
II.7. Kerangka Teori.....	46
II.8. Kerangka Konsep.....	47
II.9. Hipotesis Penelitian.....	47
BAB III. Metode Penelitian.....	48
III.1. Desain Penelitian.....	48
III.2. Tempat dan Waktu Penelitian.....	48
III.3. Populasi Penelitian.....	48
III.4. Subjek Penelitian.....	49
III.5. Kriteria Subjek Penelitian.....	49
III.5.1. Kriteria Inklusi.....	49
III.5.2. Kriteria Eksklusi.....	50
III.6. Estimasi Besar Sampel Penelitian.....	50
III.7. Identifikasi Variabel Penelitian.....	51
III.8. Definisi Operasional Variabel Penelitian.....	52
III.9. Alur Penelitian.....	55
III.10. Alat dan Bahan Penelitian.....	56
III.11. Tahapan Penelitian.....	56
III.12. Analisis Statistik.....	61
III.13. Pertimbangan Etik.....	61
BAB IV. Hasil dan Pembahasan.....	62
IV.1. Hasil Penelitian.....	62
IV.1.1. Karakteristik Dasar Sampel Penelitian.....	64
IV.1.2. Uji Reliabilitas Persetujuan Antara Pengamat Dalam Studi..	64
IV.1.3. Uji Hipotesis Pengaruh Pemberian Nitrat terhadap Fungsi Vaskular.....	65
IV.1.4. Analisis Efektivitas Dan Keamanan Nitrat Eksogen terhadap Fungsi Vaskular.....	72
IV.1.5. Analisis subgrup dengan <i>adjusted cohort</i> subjek dengan peningkatan kadar plasma nitrat dan penurunan kadar plasma nitrat.	73
IV.1.5. Analisis subgrup dengan <i>adjusted cohort</i> subjek dengan peningkatan kadar plasma nitrat dan penurunan kadar plasma nitrat.	74
IV.2. Pembahasan.....	74
IV.2.1. Karakteristik Subjek Penelitian.....	79
IV.2.2. Pengaruh Nitrat terhadap Fungsi Vaskular.....	82
IV.2.3. Keterbatasan Penelitian.....	83
BAB V. Simpulan Dan Saran.....	83
V.1. Simpulan.....	83
V.2. Saran.....	84
DAFTAR PUSTAKA.....	84
Lampiran 1. Tabel Dan Gambar Khusus.....	101
Lampiran 1. Persetujuan Komisi Etik.....	106
Lampiran II. <i>Case Report Form</i> .....	107
Lampiran III. Lembar Penjelasan Kepada Calon Subjek.....	109
Lampiran IV. <i>Form</i> Persetujuan Pasien.....	111

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Keaslian Penelitian .....	6
Tabel 2. Klasifikasi Penyakit Arteri Perifer .....	10
Tabel 3. Penyebab nonaterosklerotik dari nyeri kaki terkait olahraga.....	26
Tabel 4. Peran Nitrit Oksida pada Penyakit Arteri Perifer.....	35
Tabel 5. Karakteristik Dasar Penderita Penyakit Arteri Perifer dalam Studi.....	65
Tabel 6. Uji Reliabilitas Antara Dua Pengamat.....	65
Tabel 7. Kadar Plasma Nitrat dalam Darah.....	71
Tabel 8. Fungsi vaskular terhadap paparan nitrat pasca pemberian 4 jam.....	72
Tabel 9. Fungsi vaskular terhadap paparan nitrat pasca pemberian 7 hari.....	
Tabel 10. Analisis Tabel 2x2 dalam Melihat Perbaikan Nyeri.....	72
Tabel 11. Analisis Tabel 2x2 dalam Melihat Keluhan Nyeri Kepala.....	73
Tabel 12. Analisis subgrup antara <i>cohort</i> dengan kadar plasma nitrat meningkat dibanding kadar plasma nitrat menurun pada <i>visit</i> 1.....	74
Tabel 13. Analisis subgrup antara <i>cohort</i> dengan kadar plasma nitrat meningkat dibanding kadar plasma nitrat menurun pada <i>visit</i> 2.....	74

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Fungsi Arteri Normal.....	15
Gambar 2.	Patogenesis aterosklerosis.....	19
Gambar 3.	Mekanisme aksi nitrit oksida.....	29
Gambar 4.	Mekanisme kerja dari pemberian nitrat.....	30
Gambar 5.	Terapi yang memberi dampak pada jalur NO dan mekanisme aksinya.....	40
Gambar 6.	Alur kerangka teori penelitian.....	46
Gambar 7.	Kerangka konsep penelitian.....	47
Gambar 8.	Alur penelitian.....	55
Gambar 9.	Alur rekrutmen subjek penelitian.....	63
Gambar 10.	<i>Barline</i> dan <i>line chart</i> rerata kadar plasma nitrat.....	68
Gambar 11.	<i>Barline</i> dan <i>line chart</i> rerata rasio PSV.....	69
Gambar 12.	<i>Barline</i> dan <i>line chart</i> rerata jarak jalan bebas nyeri (meter)..	71

## DAFTAR SINGKATAN

ABI	: <i>Ankle brachial index</i>
ACC/AHA	: <i>The American College of Cardiology/American Heart Association</i>
ACE	: <i>Angiotensin Converting Enzyme</i>
Ach	: <i>Acetylcholine</i>
ADMA	: <i>Asymmetric dimethylarginine</i>
ADP	: <i>Adenosine diphosphate</i>
ALI	: <i>Acute Limb Ischemia</i>
ATP	: <i>Adenosine triphosphate</i>
Ca	: <i>Kalsium</i>
cGMP	: <i>Cyclic guanosine monophosphate</i>
CLI	: <i>Critical Limb Ischemia</i>
COT	: <i>Claudication onset time</i>
CRP	: <i>Calcium reactive protein</i>
DALYs	: <i>Disability adjusted life years</i>
DDAH	: <i>Dimethylarginine dimethylaminohydrolase</i>
DUS	: <i>Doppler ultrasound</i>
EC	: <i>Endothelial cell</i>
EDRF	: <i>Endothelial-derived relaxing factor</i>
eNos	: <i>Endothelial nitric oxide synthase</i>
FFR	: <i>Fractional Flow Reserve</i>
FGF	: <i>Fibroblast growth factor</i>
FMD	: <i>Flow-mediated vasodilation</i>
GC	: <i>Guanyl Cyclase</i>
GCA	: <i>Giant cell arteritis</i>
GMP	: <i>Guanosine monophosphate</i>
GTP	: <i>Guanosine triphosphate</i>
Hb	: <i>Haemoglobin</i>
IMT	: <i>Indeks massa tubuh</i>
iNos	: <i>Inducible nitric oxide synthase</i>
ISDN	: <i>Isosorbide dinitrate</i>
ISMN	: <i>Isosorbide mononitrate</i>
LDL	: <i>Low-density lipoprotein</i>
MLA	: <i>Minimal Luminal Area</i>
MMHg	: <i>milimeter air raksa</i>
NO	: <i>Nitric oxide atau nitrit oksida</i>
NOS	: <i>Nitric oxide synthase</i>
nNos	: <i>Neuronal nitric oxide synthase</i>
NTG	: <i>Nitroglycerin</i>
PAD	: <i>Peripheral Artery Disease</i>
PAR-1	: <i>Protease activated receptor 1</i>
PJK	: <i>Penyakit Jantung Koroner</i>
PSV	: <i>Peak systolic velocity</i>



PWT	: <i>Peak walk time</i>
ROS	: <i>Reactive oxygen species</i>
SC	: <i>Satelite cells</i>
TAO	: <i>Tromboangitis obliterans</i>
ULJ	: <i>Uli latih jalan</i>
VEGF	: <i>Vascular endothelial growth factor</i>