

Efek Rasio Kolesterol Total/Kolesterol *High Density Lipoprotein* (HDL) terhadap Nilai *Ankle Brachial Index* (ABI) pada Populasi dengan Risiko Penyakit Arteri Perifer (PAP)

Nita Khusnulzan, Nurhidayati, Yusra Pintaningrum

Abstrak

Latar Belakang: Prediktor utama terjadinya penyakit kardiovaskular ialah penyakit arteri perifer (PAP) yang patogenesis utamanya adalah aterosklerosis. Beberapa penelitian meneliti menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang kuat antara rasio kolesterol total/kolesterol *high density lipoprotein* (HDL) dan PAP. *Ankle brachial index* (ABI) merupakan rasio antara tekanan darah sistolik pada tungkai bawah dengan lengan atas dan merupakan tes skrining non invasif untuk mendeteksi terjadinya PAP.

Tujuan: Untuk mengetahui hubungan rasio kolesterol total/HDL terhadap nilai ABI pada populasi dengan faktor risiko PAP.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan menggunakan metode *cross sectional*. Pengambilan data penelitian dilakukan di RSUD Provinsi NTB, RS Harapan Keluarga, dan RS Risa Sentra Medika. Kadar kolesterol total dan HDL didapatkan melalui hasil pemeriksaan laboratorium.

Hasil: Total responden adalah 92, 17,4% memiliki nilai kolesterol total abnormal, 44,6% HDL abnormal dan 51,1% rasio kolesterol total/HDL abnormal. Hasil uji *chi-square* kolesterol total, HDL, dan rasio kolesterol total/HDL dengan nilai ABI ($p=0,525$), ($p=0,397$), ($p=0,278$). Hasil uji Rasio Odds kolesterol total, HDL, dan rasio kolesterol total/HDL dengan nilai ABI (RO=1,465), (RO=1,505), (RO=1,697).

Kesimpulan: Tidak terdapat hubungan yang signifikan antara kadar kolesterol total, HDL, dan rasio kolesterol total/HDL terhadap nilai ABI karena sebagian besar responden merupakan penderita dislipidemia yang telah mengonsumsi obat anti-dislipidemia dan abnormalitas nilai ABI dipengaruhi oleh banyak faktor risiko. Individu dengan kadar kolesterol total, kolesterol HDL, dan rasio kolesterol total/HDL abnormal mempunyai risiko 1,465, 1,505, dan 1,697 kali untuk memiliki nilai ABI abnormal.

Katakunci

Kolesterol Total, HDL, Rasio Kolesterol Total/HDL, ABI, PAP

Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

*e-mail: jurnal.kedokteran.unram@gmail.com

1. Pendahuluan

Penyakit kardiovaskular merupakan salah satu penyebab tersering terjadinya masalah kesehatan di dunia. Penyakit kardiovaskular adalah penyakit yang disebabkan oleh gangguan fungsi jantung dan pembuluh darah. Pada tahun 2008, terdapat sebanyak 17,3 juta kematian yang disebabkan oleh penyakit kardiovaskular. Lebih dari 3 juta kematian tersebut terjadi sebelum usia 60 tahun dan seharusnya dapat dicegah. Jenis dan penyebab dari penyakit kardiovaskular sangat beragam, salah satu penyakit vaskular yang merupakan prediktor utama terjadinya penyakit kardiovaskular ialah penyakit arteri perifer (PAP).^{1,2}

Penyakit arteri perifer (PAP) adalah penyakit yang disebabkan oleh proses aterosklerosis atau tromboemboli yang dapat mengganggu struktur maupun fungsi arteri pada ekstremitas bawah. Patogenesis utama terjadinya

PAP ialah aterosklerosis. PAP merupakan manifestasi penting dari terjadinya aterosklerosis sistemik. Oleh karena itu, skrining awal PAP sangatlah penting agar dapat menurunkan faktor risiko terjadinya penyakit kardiovaskular.^{3,4}

Risiko terjadinya aterosklerosis meningkat pada kondisi dimana terjadi peningkatan kadar kolesterol total yang diikuti dengan penurunan kadar kolesterol *high density lipoprotein* (HDL) dalam darah. Pada kondisi tersebut, rasio antara kadar kolesterol total/kolesterol HDL akan meningkat sehingga dapat memicu terjadinya aterosklerosis. Rasio kolesterol total/kolesterol HDL yang tinggi merupakan prediktor penyakit kardiovaskular. Rasio kolesterol total/kolesterol HDL lebih sensitif dalam mencerminkan morbiditas dan tingkat keparahan penyakit kardiovaskular seseorang dibandingkan dengan tingkat lipid yang lain.⁵

Rasio kolesterol total/kolesterol *high density lipoprotein* (HDL) memiliki hubungan yang kuat dengan terja-

dinya penyakit arteri perifer (PAP) dibandingkan dengan lipid lainnya. Rasio kolesterol total/kolesterol HDL dihitung dengan membagi kolesterol total dengan kolesterol HDL. Rasio kolesterol total/kolesterol HDL diklasifikasikan menjadi dua, baik bila ≤ 4 dan buruk bila > 4 .^{6,7}

Ankle brachial index (ABI) merupakan tes skrining non invasif untuk mengidentifikasi terjadinya penyakit arteri perifer (PAP) dengan membandingkan tekanan darah sistolik pada tungkai bawah (arteri dorsalis pedis dan tibialis posterior) dengan tekanan darah sistolik pada lengan atas (arteri brakialis). *Ankle brachial index* (ABI) dapat juga digunakan sebagai skrining awal aterosklerosis dan dapat mengurangi risiko terjadinya penyakit kardiovaskular bila dilakukan sebagai skrining awal.^{8,9}

Nilai normal *ankle brachial index* (ABI) ialah 0,91 sampai 1,39. Nilai ambang yang digunakan sebagai prediktor untuk penyakit arteri perifer ialah $\leq 0,9$ dan $\geq 1,4$. Keuntungan dari pemeriksaan ABI dalam mende- teksi aterosklerosis adalah tidak dibutuhkan waktu yang lama untuk melakukan pemeriksaan, peralatan yang digunakan tidak mahal dan tidak harus dilakukan di rumah sakit.⁸

2. Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasio- nal dengan menggunakan metode *cross-sectional* (po- tong lintang). Pengambilan sampel penelitian dilakukan di Poli Penyakit Dalam dan Poli Jantung RSUD Provin- si NTB, Poli jantung RS Risa Sentra Medika dan Poli Jantung RS Harapan Keluarga. Penelitian ini dilakukan pada bulan September 2016.

Pengambilan sampel penelitian menggunakan tek- nik *consecutive random sampling* sehingga didapatkan jumlah sampel penelitian sebanyak 92 orang. Kriteria inklusi pada penelitian ini yaitu semua pasien di Poli Jantung dan Poli Penyakit Dalam RSUD Provinsi NTB, Poli Jantung RS Risa Sentra Medika, dan Poli Jantung RS Harapan Keluarga dan pasien yang bersedia menjadi responden. Kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah responden dengan ulkus pada plantar kaki, responden yang sudah melakukan amputasi kaki, dan responden dengan *diabetic foot*.

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah rasio ko- lesterol total/kolesterol *high density lipoprotein* (HDL). Cara untuk mendapatkan rasio tersebut ialah dengan membagi nilai kolesterol total dengan kolesterol HDL. Rasio tersebut dikategorikan menjadi dua yaitu normal dan abnormal, normal apabila rasio < 4 dan abnormal bila rasio ≥ 4 . Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah *ankle brachial index* (ABI). Skala data ABI adalah kategori, kategori normal apabila nilai ABI 0,91 sampai 1,39 serta abnormal bila $\leq 0,9$ dan $\geq 1,4$.

Uji normalitas pada penelitian ini menggunakan uji *Kolmogorov-Smirnov* karena pada penelitian ini jumlah sampel lebih dari 50 dengan nilai signifikansi $p > 0,05$. Uji statistik menggunakan uji *chi-square* dan uji kekuat- an hubungan menggunakan *odd ratio*.¹⁰

3. Hasil dan Pembahasan

3.1 Karakteristik Responden

Distribusi jenis kelamin yang terbanyak adalah laki-laki dengan persentase sebesar 52,2% (48 orang). Distri- busi data kadar kolesterol total abnormal (berisiko) se- banyak 16 orang (17,4%), kadar kolesterol high densi- ty lipoprotein (HDL) yang abnormal (berisiko) adalah sebanyak 41 orang (44,6%), rasio kadar kolesterol to- tal/kolesterol HDL yang abnormal (berisiko) adalah se- banyak 47 orang (51,1%) yang diperlihatkan pada Tabel 1. Jumlah responden yang memiliki nilai *ankle brachial index* (ABI) yang abnormal (berisiko) adalah sebanyak 23 orang (25,0%) dan yang mengonsumsi statin adalah 44 orang (47,8%) yang diperlihatkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik	n (%)
Jenis Kelamin	
Laki-Laki	48 (52,2)
Perempuan	44 (47,8)
Kolesterol Total¹	
Berisiko	16 (17,4)
Tidak Berisiko	76 (82,6)
Kolesterol HDL²	
Berisiko	41 (44,6)
Tidak berisiko	51 (55,4)
Rasio Kolesterol Total dan HDL³	
Berisiko	47 (51,1)
Tidak Berisiko	45 (48,9)
Ankle Brachial Index (ABI)⁴	
Berisiko	23 (25,0)
Tidak Berisiko	69 (75,0)
Konsumsi Statin	
Ya	44 (47,8)
Tidak	48 (52,2)

¹Kolesterol Total: Berisiko bila ≥ 240 mg/dL

²Kolesterol HDL: Berisiko bila < 40 mg/dL (laki-laki) atau < 50 mg/dL (perempuan)

³Rasio Kolesterol Total dan HDL: Berisiko bila $\geq 4:1$

⁴ABI: Berisiko bila $\leq 0,9$ atau $\geq 1,4$

Data kadar kolesterol total, kolesterol high densi- ty lipoprotein (HDL), rasio kolesterol total/kolesterol HDL, dan nilai ABI tidak berdistribusi normal ($p=0,000$; $p=0,000$; $p=0,000$; $p=0,000$). Hasil uji *chi-square* kolester- ol total, HDL, dan rasio kolesterol total/HDL dengan nilai ABI ($p=0,525$), ($p=0,397$), ($p=0,278$), yang berarti tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara variabel- variabel tersebut diperlihatkan pada Gambar 1. Hasil uji *chi-square* kolesterol total, HDL, rasio kolesterol total/HDL dan ABI dengan konsumsi statin ($p=0,272$), ($p=0,093$), ($p=0,000$), ($p=0,640$), tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kadar kolester- ol total, kolesterol HDL dan nilai ABI dengan konsumsi statin. Namun terdapat perbedaan yang signifikan antara rasio kolesterol total/kolesterol HDL dengan konsumsi statin ($p < 0,05$).

Hasil uji Rasio Odds kolesterol total, HDL, dan rasio kolesterol total/HDL dengan nilai ABI (RO=1,465),

(RO=1,505), (RO=1,697). Hasil tersebut berarti individu dengan kadar kolesterol total, kolesterol HDL, dan rasio kolesterol total/HDL abnormal mempunyai risiko 1,465, 1,505, dan 1,697 kali untuk memiliki nilai ABI abnormal.

Penyakit arteri perifer (PAP) merupakan kondisi dimana terjadi oklusi aterosklerosis dan terdapat plak yang mengumpul pada arteri distal. Penyebab utama dari PAP adalah aterosklerosis. Aterosklerosis ditandai dengan adanya ateroma atau plak ateromatosa atau *fibrofatty plaques* pada tunika intima yang menonjol ke dalam lumen dan menyumbat lumen pembuluh darah dan memperlemah tunika media.^{11,12}

Terdapat banyak faktor risiko yang dapat menyebabkan terjadinya penyakit arteri perifer (PAP) yang akan berpengaruh terhadap nilai *ankle brachial index* (ABI). Faktor risiko tersebut adalah merokok, diabetes mellitus, hipertensi, dislipidemia, obesitas, gagal ginjal kronis, usia, jenis kelamin dan genetik.⁹

Tekanan darah tinggi (hipertensi) memiliki hubungan yang signifikan dengan terjadinya penyakit arteri perifer (PAP). Tekanan darah sistolik lebih memiliki hubungan yang signifikan daripada tekanan darah diastolik terhadap terjadinya PAP. Hipertensi bukanlah faktor risiko tunggal yang dapat menyebabkan terjadinya PAP, faktor risiko lain juga berperan terhadap terjadinya PAP.³

Faktor risiko yang diteliti dalam penelitian ini ialah kadar kolesterol total, kolesterol *high density lipoprotein* (HDL) dan rasio kolesterol total/kolesterol HDL. Peningkatan nilai rasio kolesterol total/kolesterol HDL dapat memprediksi terjadinya penyakit arteri koroner dan kejadian penyakit jantung. Pada beberapa penelitian ditemukan bahwa individu dengan nilai rasio kolesterol total dan kolesterol HDL ≥ 4 memiliki faktor risiko lebih besar untuk terjadinya penyakit arteri koroner. Rasio kolesterol total/kolesterol HDL memiliki hubungan yang kuat dengan terjadinya penyakit arteri perifer (PAP) dibandingkan dengan lipid lainnya.^{13,14}

Berdasarkan analisis data pada penelitian ini, didapatkan hasil bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kolesterol total, *kolesterol high density lipoprotein* (HDL), dan rasio kolesterol total/kolesterol HDL dengan nilai *ankle brachial index* (ABI). Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Mitu et al (2014) yang menunjukkan bahwa kadar kolesterol total dan kolesterol HDL yang normal pada nilai ABI yang memiliki faktor risiko (abnormal) yaitu $\leq 0,9$ dan kadar kolesterol total dan kolesterol HDL yang abnormal pada nilai ABI yang tidak memiliki faktor risiko yaitu $> 0,9$.¹⁵

Dalam penelitian yang dilakukan oleh Lee et al (2007) menunjukkan nilai *ankle brachial index* (ABI) yang rendah berhubungan dengan gejala penyakit arteri perifer (PAP). Nilai ABI yang rendah tidak hanya menunjukkan adanya PAP, namun dapat juga menunjukkan adanya aterosklerosis koroner dan kejadian stroke iskemik. Rasio kolesterol total/kolesterol *high density lipoprotein* (HDL) merupakan prediktor penting dalam perubahan nilai ABI selama periode *follow-up* 3 tahun.

Kesimpulan yang didapatkan dari penelitian yang dilakukan oleh Lee et al. (2007) adalah rasio kolesterol total/kolesterol HDL secara signifikan berhubungan dengan penurunan nilai ABI pada populasi di Asia dengan diagnosis DM tipe 2 yang di *follow-up* selama 3 tahun.¹⁶

Dalam penelitian ini, didapatkan hasil bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara rasio kolesterol total/kolesterol *high density lipoprotein* (HDL). Hal tersebut dipengaruhi karena sebagian besar responden adalah pasien yang sudah didiagnosis dengan dislipidemia dan telah mendapatkan terapi farmakologi. Salah satu terapi farmakologi yang banyak digunakan ialah obat golongan statin.

Statin adalah obat yang dapat menurunkan kadar kolesterol, dan paling efektif untuk menurunkan kolesterol *low density lipoprotein* (LDL). Selain dapat menurunkan kadar kolesterol LDL statin juga mempunyai efek meningkatkan kolesterol *high density lipoprotein* (HDL) dan menurunkan trigliserida. Obat golongan statin ini terbukti aman tanpa efek samping yang berarti. Berbagai jenis statin dapat menurunkan kolesterol LDL sebesar 18-55%, meningkatkan kolesterol HDL 5-15% dan menurunkan kadar trigliserida sebesar 7-30%. Cara kerja statin adalah dengan menghambat kerja HMG-CoA reduktase. Efeknya dalam regulasi CETP menyebabkan penurunan konsentrasi kolesterol LDL dan VLDL. Di hepar, statin meningkatkan regulasi reseptor kolesterol LDL sehingga meningkatkan pembersihan kolesterol LDL. Dalam keadaan hipertrigliseridemia, statin membersihkan kolesterol VLDL.¹⁷

Perkembangan aterosklerosis pada arteri koroner dapat menyebabkan berbagai penyakit jantung (angina pectoris, sindrom koroner akut hingga kematian), HMG-CoA *reduktase inhibitor* (statin) telah terbukti dapat mereduksi terjadinya aterosklerosis. Penelitian lain juga telah membuktikan efek statin dalam pengurangan aterosklerosis pada arteri koroner. Menurut penelitian yang dilakukan Takashima et al (2007) penggunaan pitavastatin yang merupakan golongan baru statin signifikan dalam regresi aterosklerosis arteri koroner yang dinilai dengan analisis 3D-IVUS (*Intravascular Ultrasound*). Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa statin lainnya dapat menghambat perkembangan plak yang dinilai dengan pemeriksaan IVUS. Dosis pitavastatin yang digunakan ialah dosis umum yang sering digunakan (2 mg perhari).¹⁸

Endotel berperan penting terhadap terjadinya aterosklerosis dimana endotel berfungsi sebagai barier antara darah dan pembuluh darah. Hiperkolesterolemia sangat berhubungan dengan terganggunya fungsi endotel. Disfungsi endotel memiliki nilai prediktif terhadap kejadian penyakit kardiovaskular di masa depan. Disfungsi endotel bersifat reversibel selama tahap awal aterosklerosis. Penggunaan terapi dengan statin telah terbukti dapat meningkatkan fungsi endotel. Penggunaan statin pada pasien dengan penyakit arteri koroner dan hiperlipidemia dapat memperbaiki fungsi endotel dan perfusi miokard. Efek ini juga telah dilaporkan pada pengobatan menggunakan simvastatin selama 4 minggu

terapi dan 6 minggu dengan menggunakan pravastatin (40 mg/dL).^{11,19}

Terapi menggunakan atorvastatin dapat menurunkan tingkat stres oksidatif pada proses aterosklerosis. Efek terapi yang ditimbulkan ialah perbaikan fungsi endotel pada pasien yang didiagnosis dengan penyakit arteri perifer (PAP) sebagai pengobatan awal. Fungsi dari atorvastatin ialah memperbaiki fungsi endotel. Statin dapat meningkatkan vasodilatasi endotel melalui peningkatan bioavailabilitas nitrit oksida dan mengurangi terjadinya proses stres oksidatif dan peradangan.¹⁹

Jadi dalam penelitian ini, hasil analisis menunjukkan bahwa hipotesis nol (H0) diterima. Hipotesis nol (H0) diterima berarti tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kadar kolesterol total, kolesterol *high density lipoprotein* (HDL), dan rasio kolesterol total/HDL terhadap nilai *ankle brachial index* (ABI).

Kekurangan dalam penelitian ini adalah responden penelitian sebagian besar merupakan pasien dislipidemia terkontrol, meminum obat antidislipidemia, dan tidak diketahui lama responden mengonsumsi obat kolesterol khususnya obat golongan statin dan lama responden telah di diagnosis dislipidemia. Peneliti tidak memperhatikan faktor risiko lain yang dapat mempengaruhi hasil hasil pengukuran nilai ABI. Peneliti tidak memperhatikan faktor perancu lain yang merupakan faktor risiko terjadinya PAP seperti berat badan, tinggi badan, indeks massa tubuh (IMT), merokok, diabetes mellitus, tekanan darah, kadar kreatinin, dan usia dimana semua faktor risiko ini juga dapat mempengaruhi nilai ABI. Penelitian ini dilakukan di 3 rumah sakit yang berbeda, dimana alat yang digunakan juga tidak sama sehingga dapat mempengaruhi hasil pengukuran yang didapatkan. Pengambilan data yang dilakukan hanya pada suatu periode waktu tertentu (metode *cross sectional*).

Manfaat dari penelitian ini ialah penelitian yang sederhana namun jarang dilakukan, khususnya di Nusa Tenggara Barat. Penelitian tidak membutuhkan waktu yang lama, dengan penelitian ini penulis dan pembaca dapat mengetahui bahwa *ankle brachial index* (ABI) merupakan metode sederhana dalam mendiagnosis penyakit arteri perifer (PAP), dimana pasien dengan PAP memiliki risiko yang besar untuk menderita penyakit kardiovaskular seperti penyakit arteri koroner dan penyakit serebrovaskular seperti stroke. Jadi, skrining awal PAP melalui pengukuran nilai ABI sangatlah penting untuk dapat mencegah terjadinya penyakit kardiovaskular di masa mendatang.

4. Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kadar kolesterol total, kolesterol *high density lipoprotein* (HDL), dan rasio kolesterol total/kolesterol *high density lipoprotein* (HDL) terhadap nilai *ankle brachial index* (ABI) pada populasi dengan risiko penyakit arteri perifer (PAP). Individu dengan kadar kolesterol, kolesterol *high density lipoprotein* (HDL) dan rasio ko-

lesterol total/kolesterol *high density lipoprotein* (HDL) abnormal memiliki risiko 1,465, 1,505, dan 1,697 kali untuk memiliki nilai *ankle brachial index* (ABI) abnormal.

Daftar Pustaka

1. PMHDEV. Peripheral Artery Disease—Legs. NIH Public Access; 2014.
2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Situasi Kesehatan Jantung. Jakarta: Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2014. Available from: <http://www.depkes.go.id/download.php?file=download/pusdatin/infodatin/infodatin-jantung.pdf>.
3. Hennion DR, Siano KA. Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Disease. *American Family Physician*. 2013;88(5):306–10. Available from: <https://www.aafp.org/afp/2013/0901/p306.html>.
4. Thendria T, Toruan I, Natalia D. Hubungan Hipertensi dan Penyakit Arteri Perifer Berdasarkan Nilai Ankle-Brachial Index. *eJournal Kedokteran Indonesia*. 2014;2(1). Available from: <http://journal.ui.ac.id/index.php/eJKI/article/view/3188/3406>.
5. Zhou Q, Wu J, Tang J, Wang JJ, Lu CH, Wang PX. Beneficial Effect of Higher Dietary Fiber Intake on Plasma HDL-C and TC/HDL-C Ratio among Chinese Rural-to-Urban Migrant Workers. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2015 May;12(5):4726–4738. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4454936/>.
6. Arifnaldi MS. Hubungan Kadar Trigliserida Dengan Kejadian Stroke Iskemik Di RSUD Sukoharjo [s1]. Universitas Muhammadiyah Surakarta; 2014. DOI: http://eprints.ums.ac.id/28323/10/BAB_IV.pdf. Available from: <http://eprints.ums.ac.id/28323/>.
7. Zhang Y, Huang J, Wang P. A Prediction Model for the Peripheral Arterial Disease Using NHANES Data. *Medicine*. 2016 Apr;95(16). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4845850/>.
8. WOCN Clinical Practice Wound Subcommittee. Ankle Brachial Index: Quick Reference Guide for Clinicians. *Journal of Wound Ostomy & Continence Nursing*. 2012 Apr;39(2S):S21. Available from: https://journals.lww.com/jwocnonline/Fulltext/2012/03001/Ankle_Brachial_Index_Quick_Reference_Guide_for.6.aspx.

9. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, et al. Measurement and Interpretation of the Ankle-Brachial Index: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2012 Dec;126(24):2890–2909. Available from: <http://circ.ahajournals.org/content/126/24/2890>.
10. Dahlan MS. *Statistik untuk Kedokteran dan Kesehatan*. 5th ed. Jakarta: Salemba Medika; 2013.
11. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic): A Collaborative Report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery,* Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): Endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation*. 2006 Mar;113(11):e463–e654. Available from: <http://circ.ahajournals.org/content/113/11/e463>.
12. Kumar, Cotran, Robbins. *Buku Ajar Patologi*. 7th ed. Jakarta: EGC;.
13. Nair D, Carrigan TP, Curtin RJ, Popovic ZB, Kuzmiak S, Schoenhagen P, et al. Association of total cholesterol/ high-density lipoprotein cholesterol ratio with proximal coronary atherosclerosis detected by multislice computed tomography. *Preventive Cardiology*. 2009;12(1):19–26.
14. Huang H, Zeng C, Ma Y, Chen Y, Chen C, Liu C, et al. Effects of Long-Term Statin Therapy in Coronary Artery Disease Patients with or without Chronic Kidney Disease. *Disease Markers*. 2015;2015. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4617877/>.
15. Mitu F, Mitu O, Leon MM, Jitaru A. The correlation between the ankle-brachial index and the metabolic syndrome. *Revista Medico-Chirurgicala a Societatii De Medici Si Naturalisti Din Iasi*. 2014 Dec;118(4):965–970.
16. Lee IT, Huang CN, Lee WJ, Lee HS, Sheu WHH. High total-to-HDL cholesterol ratio predicting deterioration of ankle brachial index in Asian type 2 diabetic subjects. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2008 Mar;79(3):419–426.
17. Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia. *Pedoman Tatalaksana Dislipidemia*. Jakarta: Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia; 2013. Available from: http://www.inaheart.org/upload/file/Pedoman_tatalaksana_Dislipidemia.pdf.
18. Takashima H, Ozaki Y, Yasukawa T, Waseda K, Asai K, Wakita Y, et al. Impact of Lipid-Lowering Therapy With Pitavastatin, a New HMG-CoA Reductase Inhibitor, on Regression of Coronary Atherosclerotic Plaque. *Circulation Journal*. 2007;71(11):1678–1684. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/71/11/71_11_1678/_article.
19. Yildiz A, Cakar MA, Baskurt M, Okcun B, Guzelsoy D, Coskun U. The effects of atorvastatin therapy on endothelial function in patients with coronary artery disease. *Cardiovascular Ultrasound*. 2007 Dec;5:51. Available from: <https://doi.org/10.1186/1476-7120-5-51>.