

Kriteria Diagnosis dan Tatalaksana pada *Buerger's Disease*

Dwita Oktaria¹, Renti K Samosir²

¹Bagian Pendidikan Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Mahasiswa Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Buerger's disease atau tromboangiitis obliterans adalah penyakit yang terjadi pada pembuluh darah berukuran kecil dan sedang pada dewasa muda berusia 20-45 tahun dengan riwayat merokok atau penyalahgunaan tembakau. Penyakit ini terjadi karena adanya proses inflamasi yang oklusif pada lumen pembuluh darah dan diidentifikasi sebagai respon autoimun terhadap nikotin. *Buerger's disease* memiliki insidensi yang cukup besar pada daerah Asia, seperti India, Korea, dan Jepang serta Israel. Penegakan diagnosis *Buerger's disease* dapat ditentukan dari kriteria diagnosis, namun belum ada kriteria yang diakui secara internasional. Salah satu kriteria yang sering digunakan adalah kriteria Shionoya. Gejala klinis dapat ditemukan adanya klaudikasio, nyeri pada distal ekstremitas, adanya ulkus atau gangren, fenomena Raynaud, dan hasil tes Allen yang abnormal. Temuan pada angiografi berupa tanda Martorell dan gambaran histopatologi berupa trombus dengan infiltrat leukosit polimorfonuklear, mikroabses, dan sel raksasa multinuklear dapat membantu penegakan diagnosis *Buerger's disease*. Terapi pada *Buerger's disease* dilakukan dengan penggunaan obat-obatan untuk mengurangi rasa sakit dan menyembuhkan ulkus. Golongan obat yang digunakan adalah vasodilator, inhibitor platelet antikoagulan, antiinflamasi, analog prostasiklin, dan trombolitik. Selain itu, simpatektomi, stimulasi medula spinalis, dan terapi gen faktor pertumbuhan vaskular endotel serta amputasi juga dapat dilakukan. Namun, tatalaksana awal yang paling penting untuk dilakukan adalah menghentikan konsumsi rokok. Hal ini bertujuan untuk mencegah progresi penyakit dan amputasi.

Kata Kunci: *Buerger's disease*, terapi, tromboangiitis obliterans

Diagnosis Criteria and Treatment in *Buerger's Disease*

Abstract

Buerger's disease or thromboangiitis obliterans is a disease that affected in small and medium blood vessel of 20-45 years old people with history of smoking or tobacco abuse. *Buerger's disease* occurs because of an occlusive inflammation in the lumen of blood vessels and is identified as an autoimmune respond to nicotine. *Buerger's disease* has high incidence in Asia, particularly India, Korea, Japan, and Israel. The diagnosis establishment can be made by some diagnostic criteria, however there is not the diagnostic criteria that is used internationally. The most used criteria are Shionoya criteria. The symptoms are claudication, pain in distal extremities, ulcer or gangrene, Raynaud's phenomenon, and an abnormal result of Allen test. There can be found Martorell's sign in angiographic. Histopathology findings are occlusive thrombus infiltrated with polymorphonuclear leukocytes, microabscess, and multinucleated giant cells. Both angiographic and histopathology findings can help the diagnosis establishment of *Buerger's disease*. Using drugs as therapy for the patient can relieve the pain and heal the ulcer. The drugs used are vasodilator, platelet inhibitor, anticoagulant, antiinflammation, prostacyclin analogue, and thrombolytic. Besides, sympathectomy, spinal cord stimulation and endothelial vascular growth factor gene therapy, also amputation are other ways of therapy for *Buerger's disease*. But, the most important in early treatment is smoking cessation, in order to prevent progression of the disease and avoid amputation.

Keywords: *Buerger's disease*, therapy, thromboangiitis obliterans

Korespondensi: Renti Kusumaningrum Samosir, alamat Kota Sepang Indah Blok G No. 6, HP 08117221001, e-mail rentiknsamosir@gmail.com

Pendahuluan

Buerger's disease atau disebut juga sebagai tromboangiitis obliterans adalah penyakit inflamasi oklusif pada pembuluh darah arteri dan vena yang sering mengenai bagian ekstremitas. Etiologi dari *Buerger's disease* masih belum diketahui, namun sebagian besar individu yang terkena penyakit ini adalah perokok berat. Penyakit ini diidentifikasi sebagai respon autoimun terhadap nikotin, sehingga penyalahgunaan tembakau adalah faktor risiko utama.¹

Tromboangiitis obliterans diperkenalkan tahun 1879 oleh Von Winiwarer. Tahun 1908, Leo Buerger mendeskripsikan penyakit ini menurut evaluasi patologikal dari ekstremitas yang telah diamputasi dan dipublikasikan dalam bukunya pada 1924.^{2,3} Umumnya, *Buerger's disease* terjadi pada orang dewasa muda usia 20-45 tahun. Rasio antara laki-laki dan perempuan yang menderita penyakit ini adalah 3:1.⁴ Beberapa studi melaporkan bahwa terdapat peningkatan prevalensi pada wanita dari 11% ke 23%.³

Buerger's disease jarang terjadi pada individu keturunan Eropa Utara dan Amerika Serikat, namun individu asli India, Korea, dan Jepang serta Israel memiliki insidensi penyakit *Buerger's disease* yang tertinggi.⁴ Prevalensi penyakit ini pada populasi di Jepang diestimasikan sebanyak 5/100.000 orang pada tahun 1985.⁵ Prevalensi penyakit arteri perifer berkisar antara 0.5-5.6% di Eropa Barat, 45%-63% di India, 16-66% di Korea dan Jepang, dan 80% pada orang Yahudi di Israel.³

Sebagian besar kasus, gejala awal yang muncul adalah rasa yang sangat sakit pada lengan bawah dan kaki pada saat istirahat. Individu yang terkena juga akan merasakan kram pada kaki ketika berjalan yang dapat menyebabkan pincang. Pada kasus berat, individu dengan *Buerger's disease* dapat terjadi kematian jaringan (gangren) pada ekstremitas yang terkena. Tidak ada pemeriksaan penunjang yang spesifik untuk mendiagnosis *Buerger's disease*, sehingga akan sulit untuk mendiagnosis pada awal perkembangan penyakit.⁵

Terapi awal pada *Bueger's disease* sangatlah penting, karena penyakit ini dapat menimbulkan masalah sosial yang akan menurunkan kualitas hidup pasiennya. Terapi awal juga berguna untuk mencegah amputasi ekstremitas yang terkena. Risiko amputasi pada tatalaksana *Buerger's disease* jangka panjang adalah 25% per 5 tahun, 38% per 10 tahun, dan 46% per 20 tahun.³ Berdasarkan beberapa studi, insidensi amputasi mayor pada pasien di Asia yang umumnya adalah perokok muda adalah 12-31%.⁶ Kekambuhan penyakit ini sering terjadi seiring dengan pengonsumsi rokok kembali dengan lebih dari 20% pasien di Amerika utara memerlukan amputasi mayor.⁷

Terapi medikamentosa secara umum tidak efektif dan pantangan terhadap penggunaan tembakau hanya mencegah progresi penyakit. Manajemen awal untuk pasien *Buerger's disease* harus konservatif karena sebagian arteri mungkin tidak terkena.

Isi

Penyakit tromboangiitis obliteran atau yang lebih dikenal dengan nama *Buerger's disease* adalah suatu penyakit inflamasi non-aterosklerotik yang etiologinya masih belum diketahui, namun erat kaitannya dengan riwayat pemakaian tembakau atau merokok.

Buerger's disease sering mengenai pembuluh darah berukuran kecil atau sedang pada distal ekstremitas atas dan bawah.²

Secara umum, penegakan diagnosis suatu penyakit dapat dilakukan dengan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Anamnesis pada *Buerger's disease* akan ditemukan riwayat merokok serta rasa nyeri, klaudikasio pada kaki atau juga tangan saat beraktivitas dan istirahat.⁸ Sebagian besar individu yang terkena *Buerger's disease* merupakan perokok. *Buerger's disease* juga dapat terjadi pada individu yang mengonsumsi bentuk lain dari tembakau, seperti tembakau yang dikunyah atau *chewing tobacco*. Perokok yang setiap harinya mengonsumsi satu setengah bungkus rokok atau lebih per harinya sangat mungkin berkembang menjadi *Buerger's disease*.⁹ Perokok berat didefinisikan sebagai individu yang mengonsumsi lebih dari 20 batang rokok setiap harinya.¹⁰ Rasa nyeri pada bagian tubuh yang terkena dapat menyebar ke daerah sentral tubuh.⁵

Pada pemeriksaan fisik, dapat ditemukan adanya *Raynaud's phenomenon*, yaitu perubahan warna kulit menjadi lebih pucat ketika berada di lingkungan yang dingin.⁸ Fenomena Raynaud terjadi pada sekitar 40% pasien *Buerger's disease*.⁵

Tes Allen juga dapat digunakan untuk mengetahui keadaan vaskularisasi di tangan. Pada tes Allen, pasien diminta untuk mengepalkan tangannya dan pemeriksa akan menekan pergelangan tangan pasien yang bertujuan untuk mengobstruksi aliran darah ke tangan. Setelah itu, pasien diminta untuk membuka kepalan tangan, dan pemeriksa akan melepaskan tekanan pada pergelangan tangan pasien.⁸ Normalnya, telapak tangan akan dialiri darah kembali dalam 5 sampai 15 detik. Hasil tes Allen pada pasien dengan *Buerger's disease* biasanya negatif atau abnormal, dimana terjadi perlambatan aliran darah pada tangan.² Hal ini membuktikan adanya gangguan pada aliran darah pada tangan pasien.

Hasil abnormal pada tes Allen pada perokok muda ditambah dengan adanya ulserasi dapat menjadi indikasi yang jelas menunjukkan adanya *Buerger's disease*. Namun hasil yang abnormal ini juga dapat terlihat pada tipe penyakit oklusif arteri kecil pada tangan seperti skleroderma, *calcinosis syndrome*, *Raynaud's syndrome*, *oesophageal*

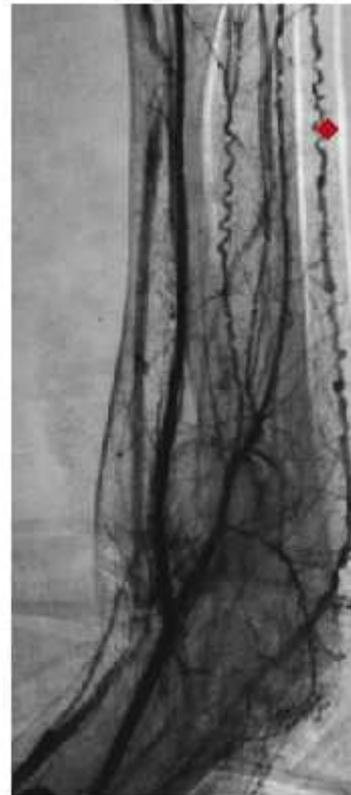
dysmotility, *sclerodactyly*, dan *telangiectasia* (CREST); trauma berulang; emboli; hipperkoagulabilitas; dan vaskulitis.⁵ Tak jarang, pasien datang ketika telah terjadi kematian jaringan yang menimbulkan luka dan nyeri pada ekstremitas yang terkena (gangren) atau ulkus kronik di jari tangan atau kaki.¹¹

Penegakan diagnosis *Buerger's disease* ini sulit dilakukan pada tahap awal, karena gejala yang ditemukan tidak spesifik dan tidak ada pemeriksaan penunjang yang spesifik.⁵ Oleh karena itu, penegakan diagnosis penyakit ini dibantu dengan menggunakan suatu kriteria diagnosis. Kriteria diagnosis yang sudah diajukan untuk mendiagnosis *Buerger's disease* adalah kriteria Shionoya dan kriteria Olin.⁵ Kriteria Shionoya terdiri dari lima kriteria, yaitu riwayat merokok; onset terjadi sebelum umur 50 tahun; oklusi arteri infrapopliteal; keterlibatan ekstremitas atas atau phlebitis migrans; dan tidak ada faktor risiko aterosklerosis lain selain merokok. Kriteria Olin terdiri dari onset dibawah 45 tahun; riwayat penggunaan tembakau; adanya iskemia ekstremitas bagian distal dengan indikasi klaudikasio, nyeri saat istirahat, ulserasi iskemik atau gangren, dan didokumentasikan dengan tes vaskular non-invasif; tidak termasuk dari penyakit autoimun, hiperkoagulabilitas, dan diabetes melitus; tidak termasuk dari emboli yang bersumber di proksimal dengan menggunakan ekokardiografi atau arteriografi; dan temuan tetap dengan menggunakan arteriografi pada ekstremitas yang secara klinis terkait dan yang tidak terkait.⁵ Kriteria diagnosis *Buerger's disease* yang paling sering digunakan adalah kriteria Shionoya.³

Pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan adalah angiogram, biopsi vaskular, dan pemeriksaan histopatologi. Temuan angiografi pada *Buerger's disease* berupa *corkscrewshaped collaterals*, yang dikenal dengan tanda Martorell, mengindikasikan adanya perubahan kompensasi pada vasa vasorum akibat lesi segmental atau karena adanya oklusi pada ekstremitas bagian distal.¹² Namun, tanda Martorell ini bukan merupakan patognomonik *Buerger's disease*, karena gambaran ini juga terlihat pada lupus eritromatus, skleroderma, sindrom CREST, atau penyakit oklusif pembuluh darah kecil lainnya, atau pada pasien dengan ingesti kokain, amfetamin atau kanabis.¹³ Biopsi vaskular

sering digunakan untuk pasien-pasien yang atipikal, seperti pasien lanjut usia, atau pasien yang terkena penyakit ini pada arteri besar.³

Pemeriksaan histopatologi secara umum ditemukan adanya trombus dan infiltrat leukosit polimorfonuklear dan terdapat juga sel raksasa multinuklear pada arteri dan vena yang terkait.¹⁴ Gambaran histopatologi fase akut termasuk oklusif trombus inflamatori dengan sedikit inflamasi di dinding pembuluh darah. Terdapat juga leukosit polimorfonuklear, mikroabses, dan dapat ditemukan juga sel raksasa multinuklear. Ketika *Buerger's disease* terjadi di lokasi pembuluh darah yang tidak umum, maka diagnosis dapat ditegakkan jika terdapat gambaran fase akut ini. Lesi fase *intermediate* ditemukan gambaran progresif dari trombus dalam pembuluh darah.⁸



Gambar 1. Gambaran Corkscrew pada *Buerger's disease*¹⁵

Tatalaksana awal yang paling penting harus dilakukan pasien dengan *Buerger's disease* adalah menghentikan konsumsi rokok. Penghentian konsumsi rokok bertujuan untuk mencegah progresi penyakit dan mencegah amputasi. Terapi lain dilakukan pada pasien *Buerger's disease* ini dapat berupa terapi suportif. Terapi suportif perlu dilakukan untuk menjaga aliran darah tetap maksimal pada

ekstremitas yang terkena. Mencegah cedera pada kaki dan infeksi sekunder adalah hal-hal yang dapat dilakukan dalam terapi suportif. Selain itu, mencegah vasokonstriksi karena suhu dingin atau obat-obatan juga harus dilakukan.⁵

Terapi medikamentosa yang digunakan untuk *Buerger's disease* dibagi dalam beberapa kategori sesuai mekanisme obatnya yaitu, vasodilator, inhibitor platelet, antikoagulan, antiinflamasi, dan analog prostasiklin. Vasodilator seperti *calcium canal blocker* efektif dalam mengurangi sindrom Raynaud. Prostaglandin E₁ adalah vasodilator yang efektif pada pasien *Buerger's disease*. Ticlopidine, salah satu agregasi platelet inhibitor spesifik, menunjukkan efek yang menguntungkan untuk meredakan nyeri dan menyembuhkan ulkus pada *Buerger's disease*.¹⁶

Penggunaan antiinflamasi steroid belum menunjukkan adanya efek yang berarti. Prostasiklin (PGI₂) atau analognya, seperti iloprost, beraprost, postinil sodium, juga digunakan untuk *Buerger's disease*. Penggunaan iloprost, analog prostasiklin, menunjukkan efek yg lebih baik dari pada aspirin terhadap meredakan nyeri pada saat istirahat dan menurunkan risiko amputasi.^{5,16}

Terapi trombolitik intraarterial dengan streptokinase, yang berasal dari *Streptococcus C. hemolyticus* dan berguna untuk pengobatan fase dini emboli paru akut dan infark miokard akut,¹⁷ telah diuji pada beberapa pasien yang memiliki gangren atau lesi pregangren pada kaki atau jari kaki, menunjukkan hasil yang baik dalam mencegah amputasi.¹⁶

Terapi nonmedikamentosa dapat dilakukan dengan simpatektomi, stimulasi medula spinalis, dan terapi gen faktor pertumbuhan vaskular endotel. Simpatektomi dapat menurunkan spasme arteri pada *Buerger's disease*. Simpatektomi menunjukkan adanya efek meredakan nyeri dan membantu penyembuhan ulkus pada sebagian pasien dalam jangka pendek, namun jangka panjangnya belum ditemukan efektivitasnya.⁵ Stimulasi medula spinalis bertujuan untuk meredakan nyeri neurogenik. Stimulasi pada nervus spinalis T₁₀-L₁ menyebabkan parestesia ekstremitas bawah dan mengurangi nyeri karena iskemia. Penurunan tonus simpatis akan meningkatkan aliran darah nutrisi pada daerah yang terkena.^{18,19} Pada pasien dengan *Buerger's disease*, terjadi peningkatan

transcutaneous oxygen pressure tension (tcpO₂) dalam 3 bulan dan tetap stabil selama lebih dari 4 tahun, serta klaudikasio dan nyeri saat istirahat hampir menghilang ketika diterapi dengan stimulasi medula spinalis diiringi dengan penurunan konsumsi rokok (kurang dari 3 rokok per hari).²⁰ Administrasi gen faktor pertumbuhan vaskular endotel pada pasien dengan penyakit arteri perifer dapat meningkatkan konsentrasi faktor angiogenik pada ekstremitas bawah yang iskemik, meningkatkan proliferasi sel endotel, dan pembentukan pembuluh darah pada ekstremitas yang iskemik tersebut.³

Tatalaksana lain yang dapat dilakukan pada pasien *Buerger's disease* adalah amputasi. Indikasi amputasi adalah terdapat gangren, infeksi sekunder basah, rasa nyeri yang hebat, dan sepsis.²¹ Namun, amputasi dapat dipertimbangkan untuk dilakukan pada pasien setelah lebih dahulu dilakukan simpatektomi. Hal ini dilakukan karena simpatektomi dapat meningkatkan suplai aliran darah dan menurunkan level amputasi pada *Buerger's disease*.²²

Ringkasan

Buerger's disease atau tromboangiitis obliteran adalah penyakit oklusi pada pembuluh darah berukuran kecil dan sedang dengan faktor risiko utama adalah merokok. Diagnosis *Buerger's disease* dapat ditegakkan jika terdapat 5 kriteria Shionoya dan didukung dengan tanda dan gejala iskemia arterial pada organ terkait dan terdapat temuan angiografik dan histopatologi pada organ terkait.

Kriteria Shionoya terdiri dari riwayat merokok; onset terjadi sebelum umur 50 tahun; oklusi arteri infrapopliteal; keterlibatan ekstremitas atas atau flebitis migrans; dan tidak ada faktor risiko aterosklerosis lain selain merokok. Gejala *Buerger's disease* adalah rasa nyeri, klaudikasio pada kaki atau juga tangan saat beraktivitas dan istirahat, yang dapat menyebar ke sentral tubuh, serta adanya ulkus kronis pada jari kaki dan tangan.

Hasil angiografi yang ditemukan pada *Buerger's disease* adalah *corkscrewshaped collaterals*, atau disebut sebagai tanda Martorell, yang menunjukkan adanya perubahan kompensasi pada vasa vasorum akibat lesi segmental atau oklusi pada ekstremitas bagian distal. Pemeriksaan histopatologi menunjukkan adanya gambaran

trombus dengan infiltrat leukosit polimorfonuklear, mikroabses, dan sel raksasa multinukleat.

Pemberhentian konsumsi rokok pada pasien *Buerger's disease* adalah hal pertama yang harus dilakukan. Terapi suportif diperlukan untuk mempertahankan aliran darah tetap maksimal dan mencegah infeksi sekunder bila telah terdapat ulkus para ekstremitas. Terapi medikamentosa yang dapat dilakukan adalah dengan menggunakan obat golongan vasodilator, inhibitor platelet, antikoagulan, antiinflamasi, analog prostasiklin dan trombolitik. Vasodilator yang efektif digunakan pada *Buerger's disease* adalah *calcium channel blocker* dan prostaglandin E₁. Inhibitor agregasi platelet yang paling efektif untuk digunakan adalah ticlopidine. Namun, penggunaan antiinflamasi steroid belum menunjukkan adanya efek yang berarti. Iloprost sebagai analog prostasiklin, dan trombolitik intraarterial dengan streptokinase mempunyai efek yang baik dalam menghilangkan rasa nyeri saat istirahat dan menurunkan risiko amputasi. Tatalaksana nonmedikamentosa untuk penyakit ini terdiri atas simpatektomi, stimulasi medula spinalis, terapi gen faktor pertumbuhan vaskular endotel, dan amputasi.

Simpulan

Diagnosis *Buerger's disease* atau tromboangiitis obliterans dapat ditegakkan dengan cara melihat kriteria diagnosis Shionoya disertai dengan gejala iskemik, temuan angiografik berupa *corkscrewshaped collaterals*, dan gambaran histopatologi berupa oklusi trombus dengan infiltrat leukosit polimorfonuklear.

Penghentian merokok merupakan langkah awal yang harus dilakukan. Terapi medikamentosa *Buerger's disease* menggunakan obat-obatan vasodilator, inhibitor platelet, antikoagulan, antiinflamasi, analog prostasiklin dan trombolitik. Sedangkan, terapi nonmedikamentosa dapat diterapkan dengan simpatektomi, stimulasi medula spinalis, dan terapi gen faktor pertumbuhan vaskular endotel serta amputasi.

Daftar Pustaka

1. Lazarides MK, Georgiadis GS, Pappas TT, Nikolopoulos ES. Diagnostic criteria and

treatment of buerger's disease: a review. *Int J Low Wounds*. 2006; 5(2):89-95.

2. Ramin M, Salimi J, Meysamie A. An iranian scoring system for diagnosing buerger's disease. *Acta Med Iran*. 2014; 52(1):60-5.
3. Rivera-Chavarría JJ, Brenes-Gutiérrez JD. Thromboangiitis obliterans (buerger's disease). *Ann Med Surg [Internet]*. 2016; 7:79-82 [diakses tanggal 28 november 2016]. Tersedia dari: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2049080116300061>
4. National Organization for Rare Disorders. Buerger's disease [internet]. Danbury: National Organization for Rare Disorders; 2007 [diakses tanggal 28 november 2016]. Tersedia dari: <https://rarediseases.org/rare-diseases/buergers-disease/>
5. Arkkila PET. Thromboangiitis obliterans (buerger's disease). *Orphanet Journal of Rare Disease*. 2006; 1:14.
6. Motukuru V, Suresh KR, Vivekanand V, Raj S, Girija KR. Therapeutic angiogenesis in buerger's disease (thromboangiitis obliterans) patients with critical limb ischemia by autologous transplantation of bone marrow mononuclear cells. *J Vasc Surg [Internet]*. 2008; 48(Suppl 6):S53-60 [diakses tanggal 30 november 2016]. Tersedia dari: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2008.09.005>
7. Faizer R, Forbes TL. Buerger's disease. *J Vasc Surg*. 2007; 46(4):812.
8. Mayo Clinic Staff. Buerger's disease [internet]. USA: Mayo Clinic Staff; 2016 [diakses pada tanggal 23 desember 2016]. Tersedia dari: <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/buergers-disease/home/ovc-20179160>
9. Centers for Disease Control and Prevention. Smoking and buerger's disease [internet]. USA: Centers for Disease Control and Prevention; 2016 [diakses pada tanggal 23 desember 2016]. Tersedia dari: <https://www.cdc.gov/tobacco/campaign/tips/diseases/buergers-disease.html#three>
10. Health Canada. Terminology [internet]; Canada: Health Canada; 2015 [diakses pada tanggal 23 desember 2016]. Tersedia dari: <http://www.hc-sc.gc.ca/hc-ps/tobac>

tabac/research-recherche/stat/ctums-esutc_term-eng.php

11. Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, editor. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Edisi 4. Jakarta: Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam FK UI; 2006.
12. Gallagher KA, Tracci MC, Scovell SD. Vascular arteritides in women. *J Vasc Surg.* 2013; 57(Suppl 4):S27–36.
13. Dimick S, Goh A, Cauzza E, Steinbach L, Baumgartner I, Stauffer E, et al. Imaging appearances of buerger's disease complications in the upper and lower limbs. *Clin Radiol.* 2012; 67:1207-11.
14. Conde ID, Pena C. Buerger disease (thromboangiitis obliterans). *Tech Vasc Interv Rad.* 2014; 17:234-40.
15. Klatt EC. Robbins and cotran atlas of pathology. Edisi 3. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015.
16. Khanna AK, Puneet MS. Manual of vascular surgery. New Delhi: JP Medical Ltd; 2011.
17. Nafrialdi, Setawati A, editor. Farmakologi dan terapi. Edisi 5. Jakarta: Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran UI; 2007.
18. Klomp HM, Steyerberg EW, Habbema JDF, van Urk H. What is the evidence on efficacy of spinal cord stimulation in (subgroups of) patients with critical limb ischemia. *Ann Vasc Surg.* 2009; 23(3):355–63.
19. Gersbach P, Argitis V, Gardaz J, Segesser LV, Haesler E. Late outcome of spinal cord stimulation for unreconstructable and limb-threatening lower limb ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007; 33:717-24.
20. Niclauss L, Roumy A, Gersbach P. Spinal cord stimulation in thromboangiitis obliterans and secondary raynaud's syndrome. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2013; 36:9-11.
21. Smeltzer SCO, Bare BG, Hinkle JL, Cheever KH, editor. Brunner & suddarth's textbook of medical-surgical nursing. Volume 1. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
22. Saha ML. Bedside clinics in surgery. New Delhi: JP Medical Ltd; 2014.