

Penggunaan *Near Infrared Spectroscopy* untuk Evaluasi Kaki Diabetes

Ronald Winardi Kartika, Kris Herawan Timotius

Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Kristen Krida Wacana, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Pendahuluan: Kaki diabetes memerlukan penanganan serius karena berisiko terjadi amputasi. Kelainan mikrovaskular meningkatkan risiko amputasi karena mengganggu aliran darah, memperlambat penyembuhan luka, dan meningkatkan risiko infeksi. **Metode:** Tinjauan pustaka potensi klinis *near infrared spectroscopy* (NIRS) untuk identifikasi penyakit arteri perifer (PAD) konkomitan dengan mikroangiopati diabetes melitus (DM). Pencarian pustaka sistematis melalui PubMed BMC Central yang terbit pada tahun 2018-April 2024. **Diskusi:** NIRS dapat memberikan petunjuk seperti prediksi waktu pemulihan, deoksigenasi dari darah perifer, konsumsi oksigen (VO_2), saturasi oksigen jaringan (StO₂), total hemoglobin (HbT), dan area oksihemoglobin di bawah kurva (O_2 HbAUC). NIRS berpotensi membantu prediksi penyembuhan luka terutama pada pasien DM dengan gejala yang ditutupi oleh neuropati perifer. **Simpulan:** NIRS dapat digunakan untuk menilai efektivitas pengobatan dan mencegah perburukan PAD pada kaki diabetes.

Kata Kunci: Kaki diabetik, penyakit arteri perifer, spektroskopi inframerah dekat.

ABSTRACT

Introduction: Diabetic foot disease requires serious management due to the risk of amputation. Microvascular abnormalities increase the risk of amputation by impairing blood flow, slowing wound healing, and increasing the risk of infection. **Methods:** Systematic review of the clinical potential of near infrared spectroscopy (NIRS) for identification of peripheral arterial disease (PAD) concomitant with diabetic (DM) microangiopathy. Systematic literature search through PubMed BMC Central published in 2018-April 2024. **Discussion:** NIRS can provide clues such as prediction of recovery time, deoxygenation of peripheral blood, oxygen consumption (VO_2), tissue oxygen saturation (StO₂), total hemoglobin (HbT), and oxyhemoglobin area under the curve (O_2 HbAUC). NIRS has the potential to help predict wound healing especially in diabetic patients with symptoms masked by peripheral neuropathy. **Conclusion:** NIRS can assess the effectiveness of treatment and prevent worsening PAD in diabetic foot. **Ronald Winardi Kartika, Kris Herawan Timotius. Near Infrared Spectroscopy for Diabetic Foot Evaluation.**

Keywords: Diabetic foot, peripheral arterial disease, near infrared spectroscopy.



Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

Pendahuluan

Peripheral arterial disease (PAD) terjadi karena penyempitan pembuluh darah, sehingga aliran darah ke tungkai terganggu. Keadaan ini mengakibatkan berkurangnya pasokan darah ke ujung kaki yang akan menimbulkan rasa nyeri, terutama bila berjalan jauh (klaudikasio intermiten). Gejala penyakit PAD berkisar dari tidak ada hingga kematian jaringan yang berpotensi fatal, terutama di ujung jari kaki.^{1,2} Faktor risiko PAD sering dikaitkan dengan faktor risiko penyakit kardiovaskular lain, termasuk merokok, diabetes, kolesterol tinggi, dan tekanan darah tinggi. Pasien diabetes melitus (DM) memiliki risiko penyakit kaki diabetik yang disebabkan oleh berbagai faktor termasuk neuropati, gangguan pembuluh darah

tungkai, atau kombinasi keduanya. Pasien DM memiliki risiko delapan kali lebih tinggi untuk mengalami amputasi kaki dibandingkan yang tidak menderita diabetes.^{3,4}

Pengukuran indeks aliran darah (perfusi) ke kaki pada pasien PAD dan DM untuk evaluasi aliran darah ke ujung perifer harus sering dilakukan. Pengukuran tekanan darah sistolik di ibu jari kaki serta *ankle-brachial pressure index* (ABPI) dan *toe brachial index* (TBI) menggunakan metode konvensional. Namun, teknik ini tidak terlalu baik untuk mengidentifikasi masalah pada pembuluh darah berukuran sedang, dan menjadi kurang akurat ataupun prediktif jika ada sklerosis di lapisan arteri tunika media.^{5,6} Metode pencitraan seperti *computed*

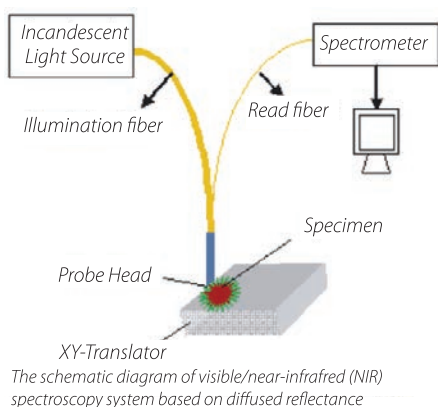
angiography (CT) dan ultrasonografi (USG) memiliki keterbatasan, seperti hanya dapat mengidentifikasi pembuluh darah berukuran sedang dan kehilangan ketepatan jika ada kalsifikasi arteri. Perkembangan terbaru menggunakan alat *near infrared spectroscopy* (NIRS). Spektroskopi inframerah dekat NIRS menyediakan teknologi non-invasif untuk mengukur perubahan relatif kadar oksigen dan deoksi-hemoglobin dalam lingkungan dinamis.^{7,8} Hal ini memungkinkan penentuan saturasi O₂ otot rangka lokal, konsumsi oksigen otot (VO_2), dan aliran darah.

Metode NIRS merupakan metode non-invasif menggunakan serat optik dengan 2 komponen utama, yaitu serat pemancar dan

Alamat Korespondensi email: rwkartika@gmail.com



serat penerima.⁹ Dua panjang gelombang cahaya inframerah yang berbeda (633 dan 805 nm) dipancarkan oleh serat pemancar melalui jaringan superfisial, serat penerima akan menangkap pantulan cahaya dari jaringan menghasilkan data panjang gelombang dan pergeseran fase. Selanjutnya, koefisien penyerapan inframerah dari hemoglobin teroksidasi dievaluasi menggunakan gelombang inframerah sekitar 805 nm, sedangkan koefisien penyerapan pada panjang gelombang 633 nm mendeteksi kadar oksigen dalam darah, sehingga dapat digunakan untuk menghitung perubahan kadar oksigenasi hemoglobin.^{9,10} Panjang gelombang 633 nm (merah) memiliki koefisien penyerapan yang lebih sensitif terhadap perubahan konsentrasi deoksihemoglobin, sedangkan panjang gelombang 805 nm (inframerah) lebih sensitif terhadap perubahan konsentrasi oksihemoglobin. Oleh karena itu, kombinasi pengukuran kedua panjang gelombang ini memungkinkan perhitungan perubahan relatif konsentrasi oksihemoglobin dan deoksihemoglobin, yang kemudian dapat digunakan untuk mengestimasi perubahan kadar oksigen dalam darah.^{10,11} Dasar pengoperasian NIRS adalah pengukuran konsentrasi relatif hemoglobin total, terdeoksigenasi, dan teroksidasi. NIRS memiliki potensi untuk digunakan pada pasien PAD dengan atau tanpa mikroangiopati DM, juga dapat memantau tingkat oksigenasi jaringan secara statis dan dinamis.^{11,12} Skema metode kerja dapat dilihat pada **Gambar**.



Gambar. Skema metode kerja *near infrared spectroscopy* (NIRS).¹³

Tinjauan sistematis ini dibuat untuk mengevaluasi metode deteksi gangguan mikrovaskular pada pasien kaki diabetes secara tidak invasif.

Metode Penelitian

Pada tinjauan sistematis ini akan dibahas potensi penggunaan klinis *near infrared spectroscopy* (NIRS) untuk identifikasi gangguan pada pasien PAD dengan atau tanpa mikroangiopati DM. Pencarian pustaka dilakukan secara sistematis melalui PubMed dan BMC Central dari tahun 2018 hingga April 2024. Setelah penapisan duplikasi artikel, judul, abstrak, populasi, dan luaran utama yang tidak sesuai serta penggunaan teknologi NIRS yang tidak konsisten, terdapat 5 penelitian yang sesuai (**Skema**).

DISKUSI

Patofisiologi Luka Kaki Diabetes

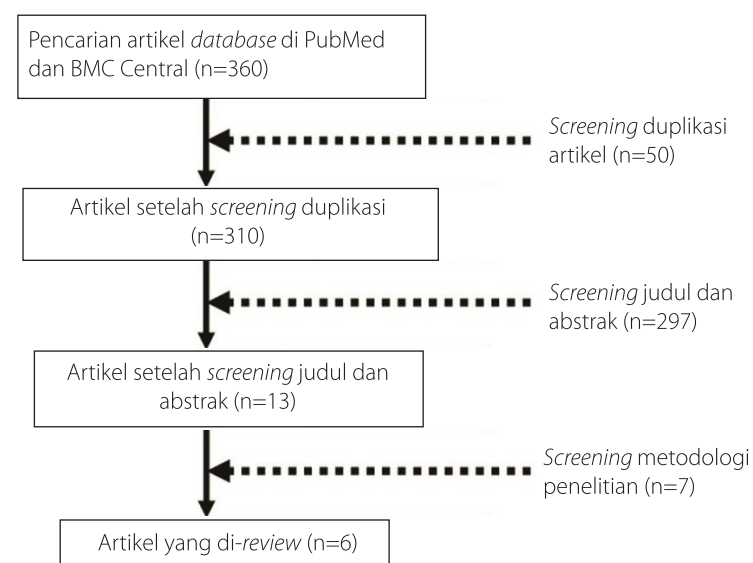
Luka kaki akibat diabetes melitus (DM) merupakan hasil dari patofisiologi yang kompleks. Pada individu DM, terjadi kerusakan sistem saraf perifer dan pembuluh darah, berupa neuropati dan angiopati. Neuropati menyebabkan hilangnya sensasi nyeri dan perubahan fungsi motorik kaki, sehingga luka dapat terbentuk tanpa disadari. Angiopati menyebabkan penurunan aliran darah, oksigen, dan nutrisi ke daerah luka yang memperlambat proses penyembuhan. Selain itu, kadar glukosa darah tinggi juga menekan sistem kekebalan tubuh, sehingga meningkatkan risiko infeksi pada luka. Kombinasi kerusakan saraf, peredaran darah yang buruk, dan penurunan kemampuan tubuh untuk melawan infeksi berperan dalam patofisiologi luka pada kaki DM.¹⁴

Identifikasi Gangguan Aliran Darah pada *Peripheral Arterial Disease* (PAD) dengan Mikroangiopati DM Menggunakan Metode NIRS

Diabetes melitus (DM) merupakan salah satu penyakit kronis yang dapat menyebabkan berbagai komplikasi, salah satunya adalah gangguan sistem mikrovaskular. Salah satu komplikasi pembuluh darah akibat DM adalah *peripheral arterial disease* (PAD).¹⁵

Gangguan aliran darah/PAD pada pasien DM dapat diidentifikasi menggunakan metode *non-invasive near-infrared spectroscopy* (NIRS). NIRS merupakan teknik pencitraan non-invasif yang dapat mengukur perubahan konsentrasi oksigen hemoglobin dan deoksihemoglobin di jaringan tubuh. Prosedur identifikasi gangguan aliran darah pada PAD menggunakan NIRS meliputi pemasangan sensor NIRS pada area panggul, pengukuran parameter hemodinamik seperti konsentrasi oksigen hemoglobin dan deoksihemoglobin, serta analisis pola perubahan parameter hemodinamik untuk mengidentifikasi adanya gangguan aliran darah. Hasil pengukuran NIRS kemudian diinterpretasi dengan mempertimbangkan faktor-faktor klinis, seperti durasi DM, kontrol glikemik, dan komplikasi lain.¹⁶

Metode NIRS terbukti efektif mengidentifikasi gangguan aliran darah pada PAD pasien mikroangiopati DM. Beberapa studi



Skema. Diagram prisma pencarian artikel.



menunjukkan bahwa NIRS mampu mendeteksi penurunan aliran darah dan oksigenasi pada PAD yang disebabkan oleh komplikasi mikroangiopati DM. Dibandingkan dengan metode lain seperti angiografi atau ultrasonografi Doppler, NIRS memiliki beberapa kelebihan, yaitu non-invasif, dapat memberikan informasi hemodinamik secara *real-time*, dapat diulang secara berkala, dan biaya lebih terjangkau.^{17,18}

Prosedurnya yang non-invasif, *real-time*, dan dapat diulang menjadikan NIRS sebagai metode yang menjanjikan untuk pemantauan dan deteksi dini komplikasi mikrovaskular pada pasien DM. Latihan fisik, seperti berjalan kaki atau meregangkan ibu jari kaki, bersama dengan penilaian mikrovaskular menggunakan NIRS menunjukkan hasil hemoglobin total yang lebih rendah pada pasien PAD dengan mikroangiopati DM

dibandingkan penderita PAD saja.^{19,20}

Latihan Fisik yang Dipantau dengan NIRS

Komplikasi mikrovaskular akibat diabetes melitus (DM) yang sering dialami adalah penyakit arteri perifer (PAD). Kondisi ini menyebabkan penurunan aliran darah ke ekstremitas bawah, terutama tungkai, sehingga pasien mengalami keluhan klaudikasio intermiten, yaitu nyeri pada saat

Tabel. Artikel yang di-review.

Publikasi	Metode	Hasil
Baltrunas, <i>et al.</i> ¹³	Tiga puluh pasien iskemia kronis yang mengancam ekstremitas, tersumbatnya arteri di bawah lutut, Rutherford 5. Tujuan uji coba adalah untuk evaluasi kelayakan NIRS dalam mengukur perubahan perfusi selama revaskularisasi oklusi total kronik (CTO) pada arteri di bawah lutut (BTK).	Penelitian ini mengonfirmasi peningkatan perfusi jaringan dapat dideteksi menggunakan NIRS selama revaskularisasi arteri di bawah lutut. Peningkatan NIRS rSO22 intraoperatif terbukti memprediksi hasil penyembuhan luka. ¹³
Joseph, <i>et al.</i> ²¹	Mengevaluasi kegunaan NIRS untuk identifikasi dan evaluasi tingkat iskemia pada pasien PAD. Metode: alat NIRS mengukur oksigenasi jaringan ekstremitas bagian bawah pasien PAD saat istirahat dan selama aktivitas fisik.	NIRS efektif untuk deteksi tingkat iskemia pasien PAD. Pengukuran oksigenasi jaringan dengan NIRS memberikan informasi penting tentang aliran darah dan kualitas oksigenasi ekstremitas yang terkena PAD. ²¹
Hamaoka, <i>et al.</i> ²²	Menggambarkan pola oksigenasi otot pasien PAD menggunakan teknik NIRS. Metode: Perangkat NIRS memvisualisasikan distribusi oksigenasi otot ekstremitas pasien PAD saat istirahat dan selama aktivitas fisik.	NIRS dapat memberikan gambaran jelas pola oksigenasi otot pasien PAD. Perangkat NIRS dapat membantu identifikasi daerah-daerah dengan aliran darah terbatas dan oksigenasi buruk, yang dapat memberikan wawasan penting dalam diagnosis dan manajemen PAD. ²²
Uccioli, <i>et al.</i> ²³	Perubahan hemodinamik diukur menggunakan SnapshotNIR setelah revaskularisasi endovaskular dan HBOT memungkinkan dokter menentukan protokol pengobatan dan memahami karakteristik penyembuhan pada <i>critical limb ischemia</i> (CLI).	NIRS adalah teknologi pencitraan non-kontak, non-invasif, dan berkembang pesat yang dapat mengukur oksigenasi jaringan yang berkorelasi dengan perfusi. ²³
Cornelis, <i>et al.</i> ²⁴	Evaluasi deoksigenasi dan reoksigenasi diukur dengan NIRS, pada latihan olahraga pasien penyakit arteri ekstremitas bawah (PAEB)	NIRS merupakan alat evaluasi PAEB untuk melihat oksigenasi otot terkait olahraga, menginduksi perbaikan kapasitas berjalan (klaukasio intermiten). ²⁴
Eiberg, <i>et al.</i> ¹⁴	Penggunaan spektroskopi inframerah dekat (NIRS) sebagai metode pengujian non-invasif pada kaki diabetik.	NIRS menghasilkan nilai seperti waktu pemulihan, deoksigenasi, konsumsi oksigen (VO ₂), saturasi oksigen jaringan (StO ₂), total hemoglobin (HbT), dan area oksihemoglobin di bawah kurva (O ₂ HbAUC). NIRS berpotensi mengelompokkan anggota badan sebagai risiko tinggi, terutama pada pasien diabetes dengan gejala yang ditutupi oleh neuropati perifer. NIRS mungkin berguna untuk menilai efektivitas pengobatan dan mencegah memburuknya kondisi pasien PAD. ¹⁴



berjalan yang memaksa penderita untuk berhenti. Intervensi untuk meningkatkan aliran darah dan mengurangi keluhan tersebut adalah melalui latihan fisik teratur.²⁵

Penggunaan tekanan darah sistolik ibu jari kaki dan ABPI kurang *valid* pada pasien PAD, terutama pada pasien DM karena terdapat kalsifikasi pembuluh darah perifer.^{26,27} Metode *non-invasive near-infrared spectroscopy* (NIRS) mampu mengukur perubahan konsentrasi oksigen hemoglobin dan deoksihemoglobin di jaringan, sehingga dapat memberikan informasi oksigenasi dan perfusi jaringan secara *real-time*, dengan demikian NIRS dapat membantu memantau efektivitas latihan fisik pada pasien DM.²⁸ Beberapa studi telah menunjukkan bahwa latihan fisik yang dimonitor dengan NIRS efektif meningkatkan aliran darah dan oksigenasi pasien PAD dengan DM.^{26,28,30} Hasil penelitian menunjukkan peningkatan parameter hemodinamik, seperti konsentrasi oksigen hemoglobin dan deoksihemoglobin setelah program latihan fisik yang diawasi dengan NIRS. Selain itu, pasien juga melaporkan penurunan keluhan klaudikasio intermiten dan peningkatan kemampuan berjalan.

Metode NIRS yang non-invasif dan dapat memberikan informasi hemodinamik secara

real-time, sehingga berguna untuk memantau dan mengevaluasi efektivitas program latihan fisik pada populasi pasien ini.²⁹ Latihan fisik yang dimonitor dengan NIRS dapat membantu pasien PAD dengan mikroangiopati DM untuk meningkatkan aliran darah ke tungkai bawah, sehingga keluhan klaudikasio intermiten dapat berkurang.^{26,30}

Pada pasien PAD dengan mikroangiopati DM, pemeriksaan pembuluh darah mikro menggunakan NIRS dikombinasi dengan latihan fisik (berjalan atau fleksi ibu jari kaki) menunjukkan adanya hasil total haemoglobin yang lebih rendah dibandingkan dengan PAD saja. Hal ini mengindikasikan kemungkinan aplikasi klinis evaluasi mikrovaskular dengan NIRS untuk membedakan pasien PAD dengan/ tanpa mikroangiopati DM.^{26,31}

NIRS untuk Evaluasi Tata Laksana PAD

Olahraga dan terapi rehabilitasi pada pasien PAD terutama untuk meningkatkan kemampuan berjalan dan mengurangi klaudikasio. Evaluasi NIRS pada pasien PAD yang telah melakukan kegiatan olahraga menunjukkan bahwa NIRS dapat digunakan untuk menilai efek terapi fisik atau olahraga dalam memperbaiki sirkulasi aliran darah perifer. Selain itu, NIRS dapat digunakan untuk memperkirakan penyembuhan ulkus diabetik

dan menilai revaskularisasi menggunakan metode *by-pass*, angioplasti endovaskular, atau kombinasi keduanya.^{32,33}

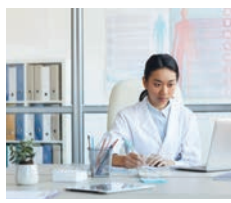
NIRS dapat digunakan untuk pemeriksaan mikrovaskular: Area di bawah kurva oksihemoglobin (AUC) adalah parameter yang dievaluasi dengan menempatkan sensor NIRS di bagian punggung kaki dan menggunakan fleksi ibu jari kaki sebagai stimulus. Alat NIRS dapat digunakan untuk melacak kondisi awal dan menilai kemajuan pasien. Selain itu, beberapa sensor NIRS dapat digunakan dalam studi pemetaan kaki, manajemen medis (pengobatan, revaskularisasi), rejimen latihan fisik, dan prognosis penyembuhan pada pasien diabetes.³⁴⁻³⁶ Beberapa batasan penerapan NIRS yang menurunkan akurasi tes, termasuk kulit gelap, adanya kelainan kulit, obesitas atau massa lemak padat di bawah kulit.^{37,38}

SIMPULAN

Skrining NIRS adalah teknik sederhana dan non-invasif untuk evaluasi klaudikasio intermiten serta risiko tinggi luka pada kaki, terutama pada pasien diabetes yang gejalanya terkadang dikaburkan oleh anomali saraf. Selain itu, pengujian NIRS membantu menilai pengelolaan aliran darah pada pasien PAD selain penggunaan ABPI.

DAFTAR PUSTAKA

1. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA*. 2005;293(2):217-28. DOI: 10.1001/jama.293.2.217.
2. Yazdanpanah L, Nasiri M, Adarvishi S. Literature review on the management of diabetic foot ulcer. *World J Diabetes*. 2015;6(1):37-53. DOI: 10.4239/wjd.v6.i1.37.
3. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2000. *Circulation*. 2004;110(6):738-43. DOI: 10.1161/01.cir.0000137913.26087.f0.
4. Faglia E, Favale F, Quarantiello A, Calia P, Clelia P, Brambilla G, et al. Angiographic evaluation of peripheral arterial occlusive disease and its role as a prognostic determinant for major amputation in diabetic subjects with foot ulcers. *Diabetes Care*. 1998;21(4): 625-30. DOI: 10.2337/diacare.21.4.625.
5. Jude EB, Oyibo SO, Chalmers N, Boulton AJ. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: A comparison of severity and outcome. *Diabetes Care* 2001;24(8):1433-7. DOI: 10.2337/diacare.24.8.1433.
6. Narres M, Kvitkina T, Claessen H, Droste S, Schuster B, Morbach S, et al. Incidence of lower extremity amputations in the diabetic compared with the non-diabetic population: A systematic review. *PLoS One* 2017;12(8):e0182081. DOI: 10.1371/journal.pone.0182081.
7. Weingarten MS, Samuels JA, Neidrauer M, Mao X, Diaz D, McGuire J, et al. Diffuse near-infrared spectroscopy prediction of healing in diabetic foot ulcers: A human study and cost analysis. *Wound Repair Regen*. 2012;20(6):911-7. DOI: 10.1111/j.1524-475x.2012.00843.x.
8. Irwin MS, Thorniley MS, Dore CJ, Green CJ. Near infra-red spectroscopy: A non-invasive monitor of perfusion and oxygenation within the microcirculation of limbs and flaps. *Br J Plast Surg*. 1995;48(1):14-22. DOI: 10.1016/0007-1226(95)90024-1.
9. Repez A, Oroszy D, Arnez ZM. Continuous postoperative monitoring of cutaneous free flaps using near infrared spectroscopy. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2008;61(1):71-7. DOI: 10.1016/j.bjps.2007.04.003.
10. McCully KK, Landsberg L, Suarez M, Hofmann M, Posner JD. Identification of peripheral vascular disease in elderly subjects using optical spectroscopy. *J Gerontol Ser A, Biol Sci Med Sci*. 1997;52(3):159-65. DOI: 10.1093/gerona/52a.3.b159.



11. Kooijman HM, Hopman MT, Colier WN, van der Vliet JA, Oeseburg B. Near infrared spectroscopy for noninvasive assessment of claudication. *J Surg Res.* 1997;72(1):1-7. DOI: 10.1006/jsre.1997.5164.
12. Harrison DK, Voss C, Vollmar HS, Koutsiaris AG, Newton DJ. Response of muscle oxygen saturation to exercise, measured with near infrared spectrophotometry in patients with peripheral vascular disease. *Adv Exp Med Biol.* 1998;454:45-52.
13. Baltrunas T, Pikturnaite G, Racyte A, Baltruniene V, Mosenko V, Skrebnunas A, et al. Measurement of revascularization effect using near infrared spectroscopy in below the knee arteries. *Rev Cardiovasc Med.* 2022;23(9):299. DOI: 10.31083/j.rcm2309299.
14. Weingarten MS, Samuels JA, Neidrauer M, Mao X, Diaz D, McGuire J, et al. Diffuse near-infrared spectroscopy prediction of healing in diabetic foot ulcers: A human study and cost analysis. *Wound Repair Regen.* 2012;20(6):911-7. DOI: 10.1111/j.1524-475X.2012.00843.x.
15. Eiberg JP, Secher NH, Schroeder TV. Improved postischemic recovery after peripheral bypass surgery assessed by near-infrared spectroscopy. *Vasc Surg.* 1998;32(4):361-6. DOI: 10.1177/153857449803200413.
16. Casavola C, Paunescu LA, Fantini S, Franceschini MA, Lugara PM, Gratton E. Application of near-infrared tissue oxymetry to the diagnosis of peripheral vascular disease. *Clin Hemorheol Microcirc.* 1999;21(3-4):389-93. PMID: 10711775.
17. Seifalian AM, Atwal A, White S, Mikhailidis DP, Baker D, Hamilton G. A role for near infrared spectroscopy in the assessment of intermittent claudication. *Int Angiol.* 2001;20(4):301-6. PMID: 11782696.
18. Kragelj R, Jarm T, Erjavec T, Presern-Strukelj M, Miklavcic D. Parameters of postocclusive reactive hyperemia measured by near infrared spectroscopy in patients with peripheral vascular disease and in healthy volunteers. *Ann Biomed Eng.* 2001;29(4):311-20. DOI: 10.1114/1.1359451.
19. Comerota AJ, Throm RC, Kelly P, Jaff M. Tissue (muscle) oxygen saturation (StO₂): A new measure of symptomatic lower-extremity arterial disease. *J Vasc Surg.* 2003;38(4):724-9. DOI: 10.1016/s0741-5214(03)01032-2.
20. Wolf U, Wolf M, Choi JH, Levi M, Choudhury D, Hull S, et al. Localized irregularities in hemoglobin flow and oxygenation in calf muscle in patients with peripheral vascular disease detected with near-infrared spectrophotometry. *J Vasc Surg.* 2003;37(5):1017-26. DOI: 10.1067/mva.2003.214.
21. Joseph S, Munshi B, Agarini R, Kwok RCH, Green DJ, Jansen S. Near infrared spectroscopy in peripheral artery disease and the diabetic foot: A systematic review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2022;38(7):e3571. DOI: 10.1002/dmrr.3571.
22. Hamaoka T, McCully KK, Quaresima V, Yamamoto K, Chance B. Near-infrared spectroscopy/imaging for monitoring muscle oxygenation and oxidative metabolism in healthy and diseased humans. *J Biomed Opt.* 2007;12(6):062105. DOI: 10.1117/1.2805437.
23. Uccioli L, Meloni M, Izzo V, Giurato L, Merolla S, Gandini R. Critical limb ischemia: Current challenges and future prospects. *Vasc Health Risk Manag.* 2018;14:63-74. DOI: 10.2147/VHRM.S125065.
24. Cornelis N, Chatzinikolaou P, Buys R, Fourneau I, Claes J, Cornelissen V. The use of near infrared spectroscopy to evaluate the effect of exercise on peripheral muscle oxygenation in patients with lower extremity artery disease: A systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2021;61(5):837-47. DOI: 10.1016/j.ejvs.2021.02.008.
25. Pedersen BL, Baekgaard N, Quistorff B. A near infrared spectroscopy-based test of calf muscle function in patients with peripheral arterial disease. *Int J Angiol.* 2015;24(1):25-34. DOI: 10.1055/s-0035-1544223.
26. Joseph S, Munshi B, Agarini R, Kwok RCH, Green DJ, Jansen S. Near infrared spectroscopy in peripheral artery disease and the diabetic foot: A systematic review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2022;38(7):e3571. DOI:10.1002/dmrr.3571.
27. Regensteiner JG, Hiatt WR. Exercise rehabilitation for patients with peripheral arterial disease. *Exerc Sport Sci Rev.* 1995;23:1-24. PMID: 7556347.
28. Smith JL, Nichols WW, Skelton MM, Cowley Jr AW. Hemodynamic effects of chronic hypertension and diabetes in the dog. *Hypertension.* 1989;13(2):122-31. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17981.
29. Louvaris Z, Habazettl H, Wagner H, Zakyntinos S, Wagner P, Vogiatzis I. Near-infrared spectroscopy using indocyanine green dye for minimally invasive measurement of respiratory and leg muscle blood flow in patients with COPD. *J Appl Physiol* (1985). 2018 Sep 1;125(3):947-59. DOI: 10.1152/jappphysiol.00959.2017. PMID: 29927736.
30. McCully KK, Hamaoka T. Near-infrared spectroscopy: what can it tell us about oxygen saturation in skeletal muscle? *Exerc Sport Sci Rev.* 2000;28(3):123-7. PMID: 10916704.
31. Bohn B, Herbst A, Pfeifer M, Krakow D, Zimny S, Kopp F, et al; DPV Initiative. Impact of physical activity on glycemic control and prevalence of cardiovascular risk factors in adults with type 1 diabetes: A cross-sectional multicenter study of 18,028 patients. *Diabetes Care* 2015 Aug;38(8):1536-43. DOI: 10.2337/dc15-0030. PMID: 26015557.
32. Weingarten MS, Neidrauer M, Mateo A, Mao X, McDaniel JE, Jenkins L, et al. Prediction of wound healing in human diabetic foot ulcers by diffuse near-infrared spectroscopy: A pilot study. *Wound Repair Regen.* 2010; 18(2):180-5. DOI: 10.1111/j.1524-475x.2010.00583.x.
33. Hamaoka T, McCully KK, Niwayama M, Chance B. The use of muscle near-infrared spectroscopy in exercise sciences. *Exercise Physiology.* Springer; 2011 .p. 763-802.
34. Seiyama A, Hazeki O, Tamura M. Noninvasive quantitative analysis of blood oxygenation in rat skeletal muscle. *J Biochem.* 1988;103(3):419-24. DOI:10.1093/oxfordjournals.jbchem.a122284.

ANALISIS



35. Boushel R, Langberg H, Olesen J, Gonzales-Alonzo J, Bulow J, Kjaer M. Monitoring tissue oxygen availability with near infrared spectroscopy (NIRS) in health and disease. *Scand J Med Sci Sports*. 2001;11(4):213-22. DOI:10.1034/j.1600-0838.2001.110404.x.
36. Haas TL, Lloyd PG, Yang HT, Terjung RL. Exercise training and peripheral arterial disease. *Compr Physiol*. 2012 Oct;2(4):2933-3017. DOI: 10.1002/cphy.c110065. PMID: 23720270.
37. Hiatt WR, Regensteiner JG, Hargarten ME, Wolfel EE, Brass EP. Benefit of exercise conditioning for patients with peripheral arterial disease. *Circulation* 1990 Feb;81(2):602-9. DOI: 10.1161/01.cir.81.2.602. PMID: 2404633.
38. Brendle DC, Joseph LJ, Corretti MC, Gardner AW, Katzel LI. Effects of exercise rehabilitation on endothelial reactivity in older patients with peripheral arterial disease. *Am J Cardiol*. 2001;87(3):324-9. DOI: 10.1016/s0002-9149(00)01367-9.