



UNIVERSITAS ANDALAS

**HUBUNGAN PROLONGASI INTERVAL QTc DENGAN KEJADIAN
KARDIOVASKULAR MAYOR SELAMA PERAWATAN PADA PASIEN
INFARK MIOKARD AKUT NON ELEVASI SEGMENT ST
DI RSUP Dr. M. DJAMIL PADANG**



**PEMBIMBING I : dr. Hauda El Rasyid, SpJP(K)
PEMBIMBING II : dr. Didik Hariyanto, SpA(K)
PEMBIMBING III : Dr.dr. Hafni Bachtiar, MPH**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN PROFESI DOKTER SPESIALIS-1
ILMU PENYAKIT JANTUNG DAN PEMBULUH DARAH
FK UNIVERSITAS ANDALAS / RSUP Dr. M. DJAMIL
PADANG
2017**

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Tesis ini adalah hasil karya saya sendiri,
dan semua sumber yang dikutip maupun dirujuk
telah saya nyatakan dengan benar

Nama : dr. Iman Fatullah

NIM : 1350311202

Tanda tangan :



Tanggal : 29 September 2017

HALAMAN PENGESAHAN

Tesis ini telah diajukan oleh

Nama : dr. Iman Fatullah
NIM : 1350311202
Program Studi : Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah
Judul Tesis : Hubungan Prolongasi Interval QTc dengan Kejadian Kardiovaskular Mayor selama Perawatan pada Pasien Infark Miokard Akut Non Elevasi Segmen ST di RSUP Dr. M. Djamil Padang

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Spesialis Jantung dan Pembuluh Darah Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

PEMBIMBING

Pembimbing I : dr. Hauda El Rasyid, SpJP(K)



Pembimbing II : dr. Didik Hariyanto, SpA(K)

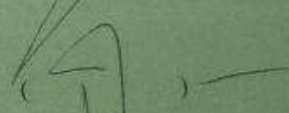


DEWAN PENGUJI

Penguji : dr. Yerizal Karani, SpPD, SpJP(K)



Penguji : dr. Muhammad Syukri, SpJP(K)



Penguji : dr. Mefri Yanni, SpJP



Ditetapkan di : Padang

Tanggal : 29 September 2017

UCAPAN TERIMA KASIH

Bismillahirrahmanirrahim

Segala puji dan syukur dipanjatkan ke hadirat Allah Subhanahu WaTa'ala atas berkat dan rahmatNya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini. Shalawat dan salam dihaturkan kepada Baginda Muhammad Shallallaahu Alaihi Wassalam yang telah membawa umat ke alam yang terang benderang dengan risalah kebenaran dan ilmu pengetahuan.

Penulisan tesis ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Spesialis Jantung dan Pembuluh Darah pada Program Studi Pendidikan Profesi Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang. Penulis menyadari bahwa tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, sulit bagi penulis untuk menyelesaikan tesis ini. Oleh karena itu, penulis menyampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada yang terhormat:

1. dr. Hauda El Rasyid, SpJP(K), sebagai dosen pembimbing I yang telah banyak memberikan arahan dan bimbingan kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini.
2. dr. Didik Hariyanto, SpA(K) sebagai dosen pembimbing II yang telah banyak menyediakan waktu, tenaga dan pikiran untuk membimbing penulis dalam pembuatan tesis ini.
3. Dr.dr. Hafni Bachtiar, MPH sebagai dosen pembimbing III yang telah banyak menyediakan waktu, tenaga dan pikiran khususnya di bidang statistik kedokteran.
4. Prof. dr. Asnil Sahim, SpJP(K), sesepuh pendiri Bagian Kardiologi dan Kedokteran Vaskular sekaligus guru kami, berkat beliau saya dapat mengenyam pendidikan di daerah yang kami cintai ini.
5. Ketua Bagian Kardiologi dan Kedokteran Vaskular FK Unand/ RSUP Dr. M. Djamil Padang, dr. Muhammad Syukri, SpJP(K)
6. Ketua Program Studi (KPS) PPDS Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah FK Unand, dr. Masrul Syafri, SpPD, SpJP(K)

7. Staf pengajar bagian Kardiologi dan Kedokteran Vaskular FK Unand/ RSUP dr. M. Djamil Padang, dr. Yerizal Karani, SpPD, SpJP(K), dr. Muhammad Fadil, SpJP(K), dr. Mefri Yanni, SpJP, dr. Eka Fithra Elfi, SpJP, dr. Rita Hamdani, SpJP, dr. Kino, SpJP, dr. Yose Ramda Ilhami, SpJP dan dr. Citra Kiki Krevani, SpJP.
8. Rektor Universitas Andalas, Prof. Tafdil Husni, SE, MBA, PhD.
9. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, DR. dr. Wirisma Arif Harahap, SpB(K)Onk.
10. Direktur RSUP Dr. M. Djamil Padang yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas kepada penulis hingga mampu menyelesaikan pendidikan ini.
11. Senior, rekan-rekan PPDS Jantung dan Pembuluh Darah FK Unand/ RSUP Dr. M. Djamil Padang, khususnya teman satu angkatan dr. Ivan Mahendra Raditya dan dr. David Ramli yang telah berjuang bersama penulis dalam menyelesaikan pendidikan spesialis ini.

Rasa sayang, hormat dan penghargaan yang setinggi-tingginya secara khusus penulis sampaikan kepada orang tua, Hj. Fathana (Ibu) yang tak putus-putusnya memberikan do'a, bantuan, dukungan moral dan material demi kelancaran pendidikan penulis. Rasa sayang dan cinta secara khusus penulis sampaikan kepada dr. Adelina Aulia Novianty (Istri) dan Arkan Mazra Nur Iman (Anak) yang telah banyak bersabar dan berkorban serta selalu menjadi motivasi dalam menguatkan dan menyelesaikan pendidikan spesialis ini.

Akhir kata, penulis berharap semoga Allah Subhanahu Wa Ta'ala memberikan balasan segala amal kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga tesis ini membawa manfaat bagi pengembangan ilmu untuk kita semua. Aamiin ya Rabbal 'alamiin.

Padang, 29 September 2017

Penulis

dr. Iman Fatullah

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI
TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai civitas akademik Universitas Andalas, saya yang bertandatangan di bawah ini:

Nama : Iman Fatullah

NPM :1350311202

Program Studi : Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah

Bagian : Kardiologi dan Kedokteran Vaskular

Fakultas : Kedokteran

Jenis Karya : Tesis

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Andalas Hak Bebas Royalti Non-eksklusif (*Non-exclusive Royalty-Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul : Hubungan Prolongasi Interval QTc dengan Kejadian Kardiovaskular Mayor selama Perawatan pada Pasien Infark Miokard Akut Non Elevasi Segmen ST di RSUP Dr. M. Djamil Padang, beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Non-eksklusif ini Universitas Andalas berhak menyimpan, mengalih media/ formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir ini selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Padang

Pada tanggal : 27 September 2017

Yang menyatakan,

dr. Iman Fatullah

ABSTRAK

Nama : Iman Fatullah
Program Studi : Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah
Judul : Hubungan antara Prolongasi Interval QTc dengan Kejadian Kardiovaskular Mayor selama Perawatan pada Pasien Infark Miokard Akut Non Elevasi Segmen ST di RSUP Dr. M. Djamil Padang

Latar Belakang: Infark miokard akut non elevasi segmen ST (IMANEST) masih merupakan masalah kesehatan dengan morbiditas dan mortalitas tinggi. Stratifikasi risiko pasien IMANEST merupakan faktor penting untuk menentukan manajemen awal. Elektrokardiografi (EKG) merupakan alat yang murah dan tersedia di pusat pelayanan primer, dan interval QTc pada EKG dapat digunakan sebagai salah satu modalitas untuk menilai stratifikasi risiko. Hubungan antara prolongasi interval QTc dengan kejadian kardiovaskular mayor selama perawatan pada pasien IMANEST belum diteliti.

Metode Penelitian: Penelitian ini merupakan studi retrospektif komparasi yang menilai hubungan antara prolongasi interval QTc dengan kejadian kardiovaskular mayor selama perawatan pada pasien IMANEST dengan menggunakan *Odds ratio*, dan uji signifikansinya dengan *Chi square*.

Hasil Penelitian : Dari 54 subyek penelitian, 27 subyek dengan IMANEST yang tidak mengalami KKM dan 27 subyek yang mengalami KKM. Hasil penelitian menemukan adanya perbedaan yang bermakna variabel interval QTc pada kedua kelompok, yakni $446,11 \pm 46,09$ mdet vs $479,78 \pm 66,46$ mdet ($p=0,035$). Hubungan antara prolongasi interval QTc dengan kejadian kardiovaskular mayor selama perawatan pada pasien IMANEST pada penelitian ini didapatkan nilai $p=0,024$ dan OR 3,7 dengan 95% CI 1,15-12,27.

Kesimpulan : Terdapat hubungan antara prolongasi interval QTc dan KKM selama perawatan pada pasien IMANEST.

Kata kunci : prolongasi interval QTc, IMANEST, stratifikasi risiko



ABSTRACT

Nama : Iman Fatullah
Program Studi : Cardiology and Vascular Medicine
Judul : Association between QTc Interval Prolongation with the In-Hospital Major Cardiovascular Events of Non ST Segmen Elevation Myocardial Infarction patients in Dr. M. Djamil Hospital Padang

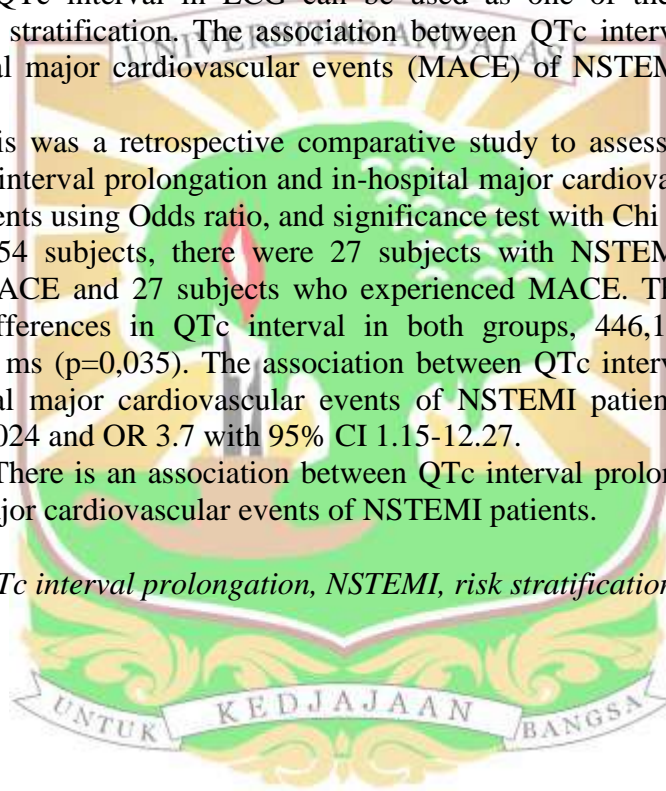
Background : Non ST Segmen Elevation Myocardial Infarction (NSTEMI) is still a health problem with high morbidity and mortality. The risk stratification of NSTEMI patients is an important factor in determining initial management. Electrocardiography (ECG) is an inexpensive tool available at primary care centers, and QTc interval in ECG can be used as one of the modalities for assessing risk stratification. The association between QTc interval prolongation and in-hospital major cardiovascular events (MACE) of NSTEMI has not been studied.

Method : This was a retrospective comparative study to assess the association between QTc interval prolongation and in-hospital major cardiovascular events of NSTEMI patients using Odds ratio, and significance test with Chi square

Result : Of 54 subjects, there were 27 subjects with NSTEMI who did not experience MACE and 27 subjects who experienced MACE. The results found significant differences in QTc interval in both groups, $446,11 \pm 46,09$ ms vs $479,78 \pm 66,46$ ms ($p=0,035$). The association between QTc interval prolongation and in-hospital major cardiovascular events of NSTEMI patients in this study obtained $p=0,024$ and OR 3.7 with 95% CI 1.15-12.27.

Conclusion: There is an association between QTc interval prolongation with the in-hospital major cardiovascular events of NSTEMI patients.

Keywords: *QTc interval prolongation, NSTEMI, risk stratification*



DAFTAR ISI

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS.....	I
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
UCAPAN TERIMA KASIH.....	iii
LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH.....	v
ABSTRAK.....	vi
ABSTRACT.....	vii
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR SINGKATAN.....	xii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	2
1.3 Hipotesis Penelitian.....	2
1.4 Tujuan Penelitian.....	2
1.5 Manfaat Penelitian.....	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	4
2.1 Interval QT.....	4
2.2 Patogenesis Prolongasi Interval QTc pada IMANEST.....	6
2.2.1 Heterogeneitas Elektrik Ventrikel.....	6
2.2.2 Asidosis dan Penurunan Kadar ATP.....	7
2.2.3 <i>Lysophosphatidylcholine</i> (LPC).....	9
2.2.4 Ketidakseimbangan Elektrolit.....	9
2.3 Penanda Biokimia Infark Miokard Akut.....	9
2.4 Hubungan Prolongasi interval QTc dan KKM pada IMANEST... ..	10
2.5 Kerangka Teori.....	11
BAB III METODE PENELITIAN.....	12
3.1 Desain Penelitian.....	12
3.2 Waktu dan Tempat penelitian.....	12
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian	12
3.3.1 Populasi Penelitian	12
3.3.2 Sampel Penelitian.....	12
3.4 Kriteria Inklusi.....	13
3.5 Kriteria Eksklusi.....	13
3.6 Jumlah Sampel.....	13
3.7 Alur Penelitian.....	14
3.8 Cara Kerja	15
3.9 Definisi Operasional.....	15
3.10 Analisis Statistik.....	18
BAB IV HASIL PENELITIAN.....	19
4.1 Karakteristik Dasar Subyek Penelitian.....	19
4.2 Analisis Hubungan antara Prolongasi Interval QTc dengan KKM selama Perawatan pada Pasien IMANEST.....	21

BAB V PEMBAHASAN.....	22
5.1 Analisis Hasil Penelitian.....	22
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN.....	24
6.1 Kesimpulan.....	24
6.2 Saran.....	24
DAFTAR PUSTAKA.....	25



DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Beberapa formula QTc.....	4
Tabel 2.2 Efek perubahan metabolik iskemia pada kanal ion dan gangguan pada potensial aksi.....	8
Tabel 4.1 Karakteristik dasar subjek penelitian.....	20
Tabel 4.2 Nilai prolongasi interval QTc selama perawatan pada subjek IMANEST yang mengalami KKM.....	20
Tabel 4.3 Hubungan antara prolongasi interval QTc dengan KKM selama perawatan pada pasien IMANEST.....	21



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Skema ilustrasi penggunaan metode <i>tangent</i>	5
Gambar 2.2 Skema aksi potensial sel miokard normal (A) dan yang mengalami heterogeneitas (B)	7
Gambar 2.3 Skema ilustrasi efek akut iskemia pada kanal ion jantung.....	8
Gambar 2.4 Kerangka teori.....	11
Gambar 3.1 Alur penelitian.....	14
Gambar 4.1 Alur jumlah sampel penelitian.....	19



DAFTAR SINGKATAN

APD	<i>Action Potential Duration</i>
ATP	<i>Adenosin Trifosfat</i>
CABG	<i>Coronary Artery Bypass Grafting</i>
CI	<i>Confidence Interval</i>
CK	<i>Creatine Kinase</i>
CKMB	<i>Creatine Kinase MB</i>
Cx	<i>Connexin</i>
DAD	<i>Delayed Afterdepolarizations</i>
EAD	<i>Early Afterdepolarization</i>
ECG	<i>Electrocardiography</i>
EKG	<i>Elektrokardiografi</i>
IMA	<i>Infark Miokard Akut</i>
IMANEST	<i>Infark Miokard Akut Non Elevasi Segmen ST</i>
KKM	<i>Kejadian Kardiovaskular Mayor</i>
Kv	<i>voltage-gated K⁺ current;</i>
LPC	<i>Lysophosphatidylcholine</i>
NSTEMI	<i>Non ST Elevation Myocardial Infarction</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
PJK	<i>Penyakit Jantung Koroner</i>
PTCA	<i>Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty</i>
PTM	<i>Penyakit Tidak Menular</i>
Riskesmas	<i>Riset Kesehatan Dasar</i>
RyR2	<i>Ryanodine Receptor 2</i>
SR	<i>Sarcoplasmic Reticulum</i>
TIMI	<i>Thrombolysis in Myocardial Infarction</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>



BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013 menunjukkan PJK berada pada posisi ketujuh tertinggi Penyakit Tidak Menular (PTM) di Indonesia. Perkiraan *World Heart Organization* (WHO) bahwa kematian akibat PJK di Indonesia mencapai 17,5% dari total kematian di Indonesia.¹ Sedangkan insiden kematian di rumah sakit akibat Infark Miokard Akut Non Elevasi Segmen ST (IMANEST) bervariasi di berbagai negara antara 3%-5% dan mortalitas 6 bulan setelah rawatan sekitar 12%.² Studi yang membandingkan mortalitas 3 bulan, 1 tahun dan 2 tahun post rawatan antara pasien IMANEST dan Infark Miokard Akut Elevasi Segmen ST (IMAEST) menunjukkan angka kematian yang lebih tinggi pada pasien IMANEST dibanding IMAEST, yakni 12,6%, 23,5% dan 33,2% vs 6,1%, 11,5% dan 16,4%.³ Suatu studi meta analisis yang membandingkan pasien IMANEST yang menjalani revaskularisasi dan yang mendapat terapi konservatif saja menunjukkan bahwa 13,2% meninggal pada kelompok konservatif dibanding dengan 3,5% pada kelompok revaskularisasi.⁴

Stratifikasi risiko pada pasien IMANEST sangat penting dilakukan untuk menentukan tata laksana awal apakah perlu segera direvaskularisasi atau tidak, dan menentukan prognosis. Selain troponin, beberapa metode dan skor telah dikembangkan untuk stratifikasi risiko pasien IMANEST. Salah satu metode yang murah, cepat, tersedia di semua fasilitas kesehatan tidak tergantung operator yang digunakan untuk stratifikasi risiko adalah elektrokardiografi (EKG).

Pada IMANEST menyebabkan gangguan proses depolarisasi dan repolarisasi ventrikel, yang pada EKG 12 sadapan tercermin pada prolongasi interval QT. Salah satu pengukuran yang biasa dilakukan adalah dengan menggunakan formula Bazett yang disesuaikan dengan laju nadi sehingga didapatkan interval QT yang terkoreksi (*corrected QT=QTc*).⁵ Mekanisme yang terjadi pada infark miokard akut terkait dengan proses depolarisasi dan repolarisasi ini adalah terjadinya prolongasi interval QTc. Mekanisme prolongasi interval QTc ini melibatkan adanya heterogeneitas elektrik, asidosis dan

penurunan kadar adenosin trifosfat (ATP), lysophosphatidylcholine serta ketidakseimbangan elektrolit.⁶⁻⁸

Prolongasi interval QTc berkaitan dengan risiko kematian mendadak, morbiditas/mortalitas kardiovaskular pada populasi umum dan sindrom koroner akut (SKA).⁸ Beberapa penelitian menunjukkan adanya korelasi antara prolongasi interval QTc dan troponin T pada pasien IMANEST, dan prolongasi interval QTc merupakan prediktor risiko independen terjadinya kematian, infark miokard non fatal, atau perlunya revaskularisasi.^{9, 10} Penelitian lain menunjukkan adanya korelasi antara prolongasi interval QTc dan troponin I, dan prolongasi interval QTc merupakan prediktor independen kejadian kardiovaskular mayor (KKM) selama 30 hari pada pasien IMANEST.^{11, 12}

Penelitian yang menilai hubungan antara prolongasi interval QTc dengan kejadian kardiovaskular mayor selama perawatan pada pasien IMANEST belum pernah dilakukan.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan antara prolongasi interval QTc dengan KKM selama perawatan pada subjek IMANEST di Instalasi Pelayanan Jantung Terpadu RSUP Dr. M. Djamil Padang.

1.3 Hipotesis Penelitian

Terdapat hubungan antara prolongasi interval QTc dengan KKM selama perawatan pada subjek IMANEST di Instalasi Pelayanan Jantung Terpadu RSUP Dr. M. Djamil Padang.

1.4 Tujuan Penelitian

Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara prolongasi interval QTc dengan KKM selama perawatan pada subjek IMANEST di Instalasi Pelayanan Jantung Terpadu RSUP Dr. M. Djamil Padang.

Tujuan Khusus

1. Mengetahui karakteristik dasar subjek IMANEST yang mengalami KKM selama perawatan di Instalasi Pelayanan Jantung Terpadu RSUP Dr. M. Djamil Padang.
2. Mengetahui nilai prolongasi interval QTc selama perawatan pada subjek IMANEST yang mengalami KKM di Instalasi Pelayanan Jantung Terpadu RSUP Dr. M. Djamil Padang.
3. Mengetahui hubungan antara prolongasi interval QTc dengan KKM selama perawatan pada subjek IMANEST di Instalasi Pelayanan Jantung Terpadu RSUP Dr. M. Djamil Padang.

1.5 Manfaat Penelitian

Akademik

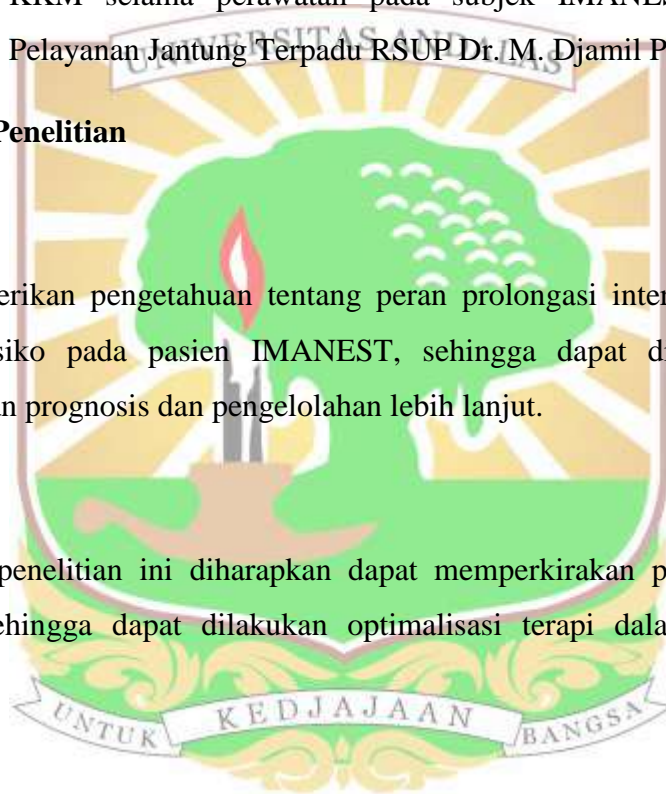
Memberikan pengetahuan tentang peran prolongasi interval QTc dalam stratifikasi risiko pada pasien IMANEST, sehingga dapat digunakan untuk memperkirakan prognosis dan pengelolaan lebih lanjut.

Klinik

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memperkirakan prognosis pasien IMANEST sehingga dapat dilakukan optimalisasi terapi dalam tata laksana klinisnya.

Masyarakat

Meningkatkan pelayanan kesehatan dalam hal pengobatan yang optimal bagi pasien IMANEST.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Interval QT

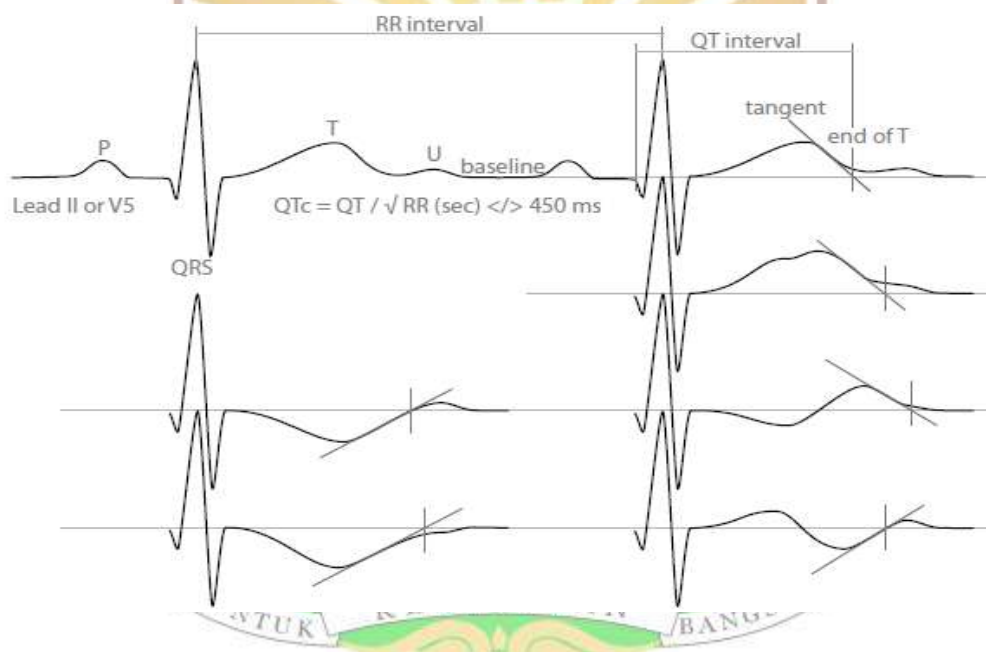
Pada IMANEST terjadi gangguan depolarisasi dan repolarisasi ventrikel yang tercermin sebagai prolongasi interval QT pada EKG 12 sadapan. Perlambatan konduksi ventrikel sering dikaitkan dengan pemanjangan interval QT. Repolarisasi jantung normal beradaptasi dengan laju nadi, sehingga pada saat laju nadi meningkat, miokard tetap tereksitasi secara konstan yaitu mengalami komplet repolarisasi, sebelum depolarisasi berikutnya terjadi. Ini mencegah terjadinya inkomplet repolarisasi dan kemungkinan terjadinya re-entri takikardi. Pengukuran interval QT diukur dengan menyesuaikan laju nadi sehingga disebut sebagai *corrected QT* (QTc). Beberapa formula untuk mengukur interval QTc disesuaikan dengan laju nadi telah dikembangkan.¹³

Tabel 2.1 Beberapa formula QTc. dikutip dari 13

Metode	Formula	Keterangan
Formula QT yang terkoreksi		
Eksponen		
Bazett	$QTc = QT/RR^{1/2}$	Banyak digunakan, akurat pada laju normal
Fridericia	$QTc = QT/RR^{1/3}$	Banyak digunakan, akurat pada takikardi
Linear		
Framingham	$QTc = QT + 0,514(1-RR)$	Pada rentang laju jantung yang lebar
Hodges	$QTc = QT + 1,75(HR-60)$	
Rautaharju		
Laki-laki /perempuan <15	$QTI = (QT[HR+100])/656$	Pada rentang laju jantung yang lebar
> 50 tahun	$QTI = (QT[HR+100])/656$	
Laki-laki 15-50 tahun	$QTI = 100(QT)/656(1+0,01HR)+0,4-25$	
Logaritmik		
Ashman	$QT = K1 \times \log(10 \times [RR + K2])$	Pada laju jantung yang bradikardia, kurang akurat
Laki-laki dewasa	$K2 = 0,07$ dan $K1 = 0,380$	
Perempuan dewasa	$K2 = 0,07$ dan $K1 = 0,390$	

Interval QT berbeda pada masing-masing sadapan karena bervariasi proyeksi pada axis vektor. Pengukuran interval P-QRS-T pertama kali dilakukan tahun 1912, Lewis mengukur interval PR pada sadapan II, diikuti Bazett mengukur interval QT tahun 1920. Di awal tahun temuan EKG tidak ada sadapan prekordial dan pilihannya adalah sadapan ekstremitas. Axis vektor dari gelombang P, QRS, dan T didominasi secara inferolateral dan ini searah dengan sadapan II sehingga direkomendasikan untuk pengukuran QT di sadapan II, alternatifnya bisa digunakan lead V5, V6 atau I.¹⁴

Pengukuran interval QT menggunakan panduan *American Heart Association* tahun 2009 yang diukur dari awal kompleks QRS sampai akhir gelombang T, jika terdapat gelombang U yang besar (>1mm) yang menyatu dengan gelombang T dimasukkan dalam pengukuran. Sedangkan gelombang U yang lebih kecil (≤ 1 mm) dan terpisah dengan gelombang T tidak diukur. Akhir dari gelombang T didefinisikan sebagai metode *intercept* kemiringan maksimum atau nadir antara gelombang T dan gelombang U, jika gelombang U nya ada. Metode *intercept* kemiringan maksimum adalah akhir dari gelombang T sebagai titik potong antara *the tangent* yang turun melalui maksimum penurunan gelombang T dan garis isoelektrik. Dan apabila ada takik, *the tangent* didapatkan dari kemiringan maksimum takik yang kedua.¹⁵



Gambar 2.1 Skema ilustrasi penggunaan metode *tangent*.^{dikutip dari 16}

Nilai normal interval QTc pada laki-laki berkisar antara 350 s/d 460 mdet dan untuk perempuan berkisar antara 360 s/d 470 mdet. Pada pasien dengan interval QTc yang ekstrim pendek atau panjang mempunyai risiko terjadinya aritmia. Nilai ambang batas interval QTc pada *congenital long QT syndrome* yaitu 480 mdet, sedangkan yang *short QT syndrome* yaitu 340 mdet.¹⁷

Prolongasi interval QTc berkaitan dengan risiko kematian mendadak, morbiditas/mortalitas kardiovaskular pada populasi umum dan sindrom koroner akut (SKA).⁸ Prolongasi interval QTc merupakan faktor predisposisi terjadi

aritmia ventrikular dan *sudden cardiac death* (SCD).¹⁸ Prolongasi interval QTc dapat terjadi karena obat-obatan, ketidakseimbangan elektrolit, kerusakan susunan saraf pusat, kelainan kongenital, hipertrofi ventrikel dan infark miokard.¹⁹

2.2. Patogenesis Prolongasi Interval QTc pada IMANEST

Kenisberg dkk (2007) menemukan untuk pertama kalinya bahwa prolongasi interval QTc merupakan tanda elektrokardiografik paling dini pada awal terjadinya iskemia transmural, dan ini terdapat pada 100% kasus studinya.⁷ Data ini bukan hanya mengubah konsep klasik dari kaskade iskemia yang dibuat oleh Nesto dan Kowalchuk, tetapi juga menekankan pentingnya pengukuran variabel ini pada pasien dengan IMANEST.²⁰

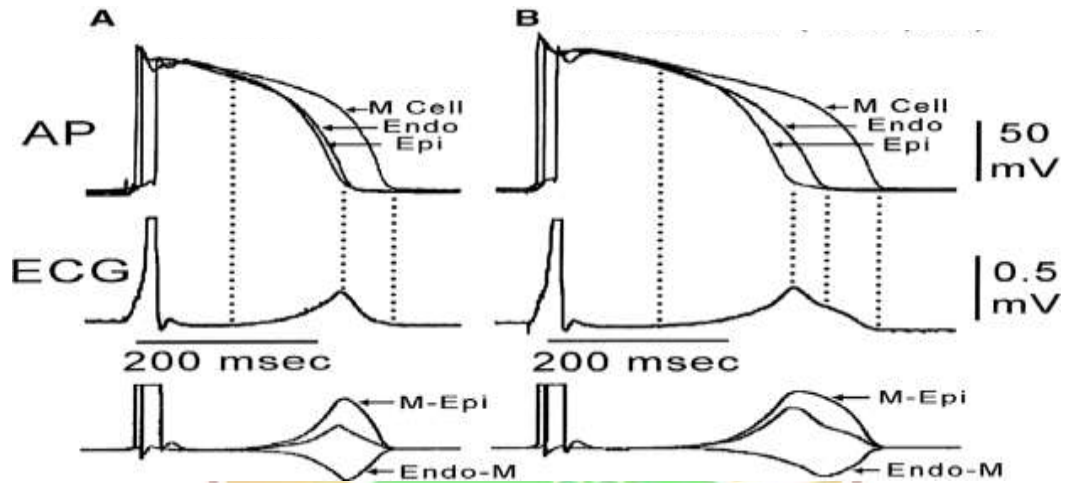
Studi prolongasi interval QT pada pasien IMANEST masih sedikit dilakukan, Rukhsin dkk (2002) menemukan bahwa prolongasi interval QTc terjadi pada pasien sindrom koroner akut dengan nekrosis miokard dibanding dengan pasien tanpa nekrosis miokard (IMANEST vs angina pektoralis tidak stabil).²¹ Studi ini menekankan pentingnya hubungan prolongasi interval QTc dan nekrosis miokard, temuan ini juga didukung oleh temuan Kaul dkk (2003).²²

Prolongasi interval QTc dan meningkatnya dispersi QT terjadi pada kondisi iskemia dan infark miokard.²³ Mekanisme prolongasi interval QTc pada IMANEST ini melibatkan adanya heterogeneitas elektrik, asidosis dan penurunan kadar ATP, lysophosphatidylcholine serta ketidakseimbangan elektrolit.

2.2.1 Heterogeneitas Elektrik Ventrikel

Mekanisme yang bertanggung jawab terjadinya prolongasi interval QTc pada pasien dengan infark akut berhubungan dengan heterogeneitas listrik miokardium ventrikel, yang terdiri dari tiga jenis sel yang memiliki sifat elektrofisiologis yang berbeda. Sel M, yang terletak di mid miokardium, memiliki durasi potensial aksi yang jauh lebih lama daripada epikardium dan endokardium, dan sesuai dengan akhir gelombang T.²⁴ Pada kondisi dengan tidak adanya cedera miokard, *electrotonic coupling* sel M dengan lapisan sel yang berdekatan meminimalkan perbedaan inheren dari potensial aksi.²⁵ Namun, setelah cedera seperti yang terjadi pada infark miokard akut, *decoupling* sel M dari lapisan sel

yang berdekatan menghilangkan pengaruh elektrotonik ini dan memungkinkan ekspresi sifat intrinsik sel M, yang dimanifestasikan di permukaan EKG sebagai prolongasi interval QT.²⁶



Gambar 2.2 Skema aksi potensial sel miokard normal (A) dan yang mengalami heterogeneitas (B). ^{dikutip dari²⁷}

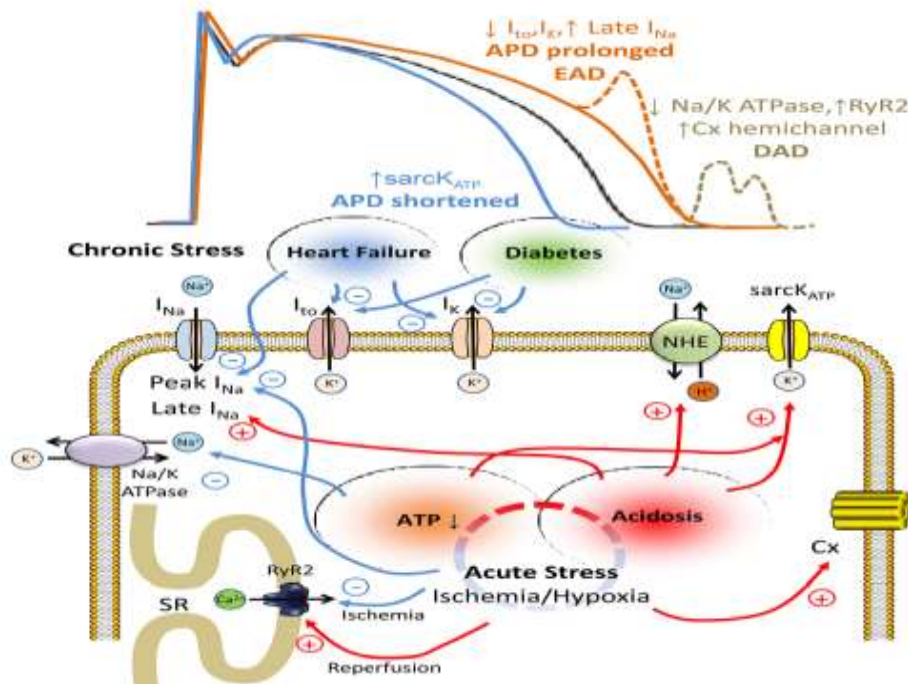
2.2.2 Asidosis dan Penurunan Kadar ATP

Pada infark miokard terjadi perubahan metabolik di antaranya asidosis dan penurunan kadar ATP. Asidosis yang terjadi selama iskemia akut menyebabkan pembukaan kanal *sarcKATP*, meningkatnya aktivitas Na^+/H^+ exchanger (NHE), dan meningkatnya arus Na^+ lambat (I_{Na}). Penurunan ATP selama iskemia berkontribusi pada pembukaan saluran *sarcKATP*, dan juga mengganggu fungsi *Na/K ATPase*. Efek elektrofisiologis lainnya dari iskemia meliputi menurunnya puncak I_{Na} , meningkatnya konduksi connexin (Cx), dan pengurangan aktivitas reseptor ryanodin 2 (RyR2). Aktivitas RyR2 yang berkurang selama iskemia akut berperan pada pelepasan Ca^{2+} spontan dan terjadinya *delayed afterdepolarizations* (DADs). Selanjutnya DAD ini akan mempengaruhi interval QT. Beberapa perubahan metabolik yang terjadi, di antaranya iskemia yang menyebabkan terjadinya gangguan pada potensial aksi dapat dilihat pada tabel 2.2. Skema efek iskemia akut pada kanal ion jantung diilustrasikan pada gambar 2.3.²⁸

Tabel 2.2 Efek perubahan metabolik iskemia pada kanal ion dan gangguan pada potensial aksi. ^{dikutip dari²⁸}

Efek Kanal/Transporter	Efek Homeostasis	Mekanisme
Na^+/K^+ ATPase ↓	Kelebihan Na^+	Kelebihan Ca^{2+} dan DAD
Cx hemichannel ↑	Kelebihan Na^+	Kelebihan Ca^{2+} dan DAD
I_{Na} lambat ↑	↑ influks Na^+ , prolongasi APD	EAD
K_v ↓	↓ influks K^+ , prolongasi APD	EAD
RyR2	SR Ca^{2+} ↑, pelepasan spontan Ca^{2+} ↑	DAD

APD= *action potential duration*; Cx=connexin; DAD=*delayed afterdepolarization*; EAD= *early afterdepolarization*; K_v = *voltage-gated K+ current*; RyR2= *ryanodine receptor 2*; SR= *sarcoplasmic reticulum*.



Gambar 2.3 Skema ilustrasi efek akut iskemia pada kanal ion jantung. dikutip dari 28

2.2.3 Lysophosphatidylcholine (LPC)

Lysophosphatidylcholine (LPC) merupakan hasil katabolisme fosfolipid karena iskemia, yang bisa mengubah kinetik kanal sodium melalui mekanisme Na^+/Ca^{2+} exchange sehingga komponen arus sodium menjadi non aktif dan terjadi overload Ca yang menginduksi terjadinya prolongasi repolarisasi yang tercermin pada prolongasi interval QTc.

29

2.2.4 Ketidakseimbangan Elektrolit

Efek metabolik iskemia/infark miokard menyebabkan gangguan pada keseimbangan elektrolit, perubahan ini mempunyai efek besar pada fungsi elektrofisiologisnya. Iskemia menyebabkan terjadinya efluks K intraseluler ke interstitium dan akumulasi K di ekstraseluler. Pada miokard yang mengalami iskemia/infark akan terjadi penurunan kanal voltage-gated K^+ (K_v), yang mengakibatkan terjadinya DAD dan prolongasi durasi aksi potensial.^{28, 30}

2.3 Penanda Biokimia Infark Miokard Akut

Penanda biokimia jantung merupakan komponen penting untuk mendiagnosis infark miokard akut (IMA). Penanda biokimia jantung yang baik mesti mempunyai konsentrasi tinggi di miokard, tidak ada di jaringan non kardiak, dilepaskan secara cepat bersamaan dengan terjadinya nekrosis miokard dan ada dalam sirkulasi cukup lama sehingga mudah dideteksi dengan biaya yang relatif murah dan tersedia secara mudah. Pemeriksaan troponin jantung merupakan penanda yang dipilih untuk mendiagnosis IMA dan digunakan sebagai alat diagnostik utama pada pasien dengan nyeri dada. Troponin I merupakan baku emas untuk mendeteksi nekrosis miokard.³¹

Troponin pada pasien IMANEST, tidak hanya mempunyai nilai diagnostik, namun juga sebagai stratifikasi risiko untuk menentukan prognostik.^{31, 32} Troponin juga merupakan indikator independen terjadinya rekurensi iskemia dan memprediksi kejadian kematian pada pasien SKA. Studi *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI) IIIB menunjukkan bahwa pada pasien IMA dengan kadar troponin I yang tinggi pada saat datang ke rumah sakit (RS) memiliki risiko kematian lebih tinggi.³³

2.4 Hubungan Prolongasi Interval QTc dan KKM pada IMANEST

Rukshin dkk (2002) menemukan bahwa $QTc \geq 460$ mdet berhubungan dengan adanya nekrosis miokard dengan populasi pasien IMANEST. Studi ini membandingkan 52 pasien IMANEST dengan 52 pasien angina pectoris tidak stabil dan menemukan adanya prolongasi interval QTc pada pasien IMANEST dengan $p < 0,0001$. Peneliti juga menemukan bahwa prolongasi maksimum interval QTc terjadi dalam 36 jam dari onset nyeri dada dan normalisasi dalam 96 jam.²¹

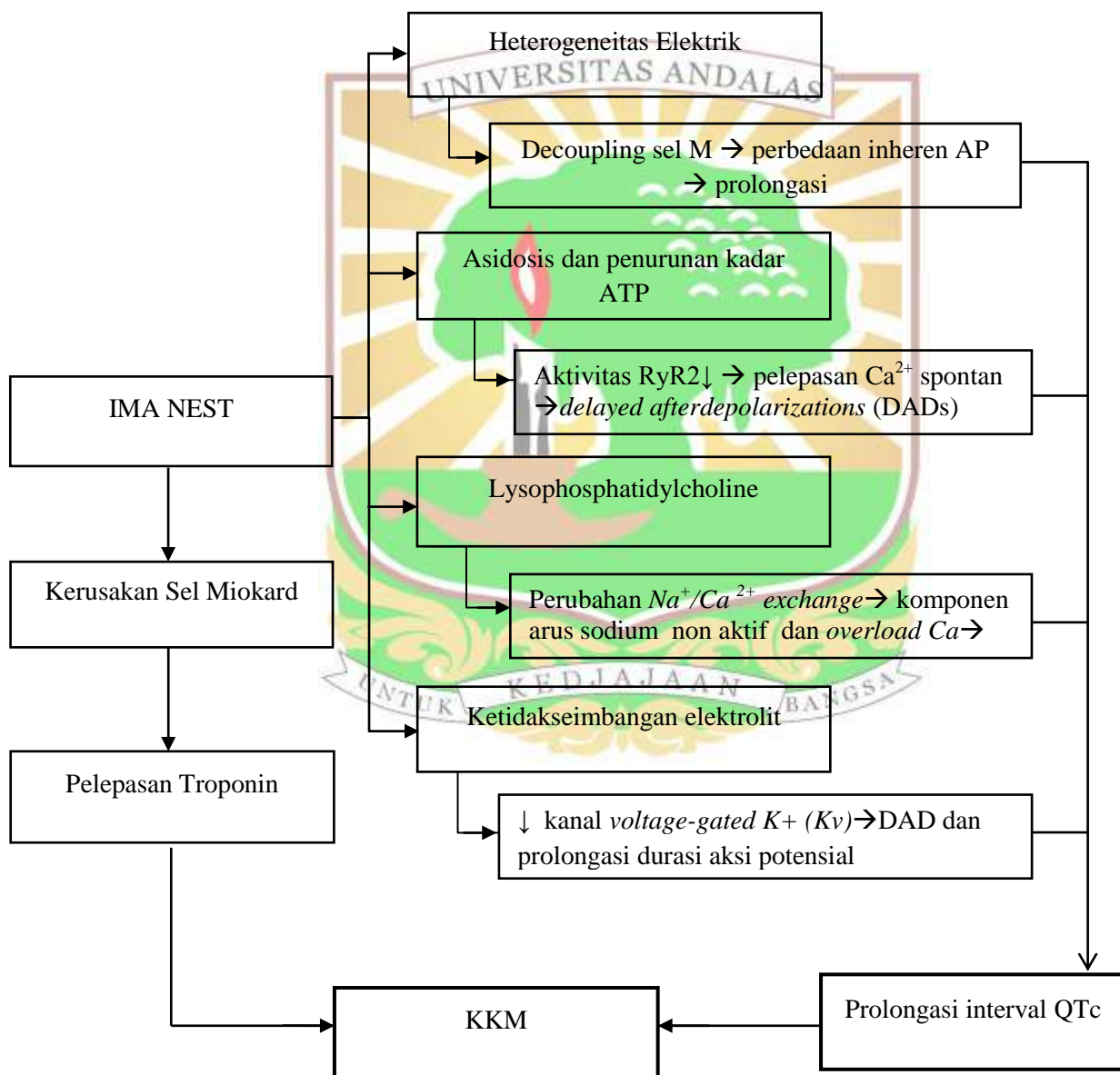
Gadaleta dkk (2008) menemukan adanya korelasi antara prolongasi interval QTc dengan troponin T pada pasien IMANEST dan $QTc \geq 458$ mdet merupakan prediktor risiko independen terjadinya kematian, infark miokard non fatal, atau perlunya revaskularisasi setelah rawatan 30 hari ($p < 0,001$).⁹ Llois dkk (2012) melakukan studi pada 106 pasien IMANEST dan menemukan adanya korelasi antara prolongasi interval QTc dengan mikronekrosis yang ditandai dengan peningkatan troponin T. Pada analisis multivariat, studi ini menemukan bahwa $QTc > 458$ mdet merupakan prediktor risiko independen KKM pada pasien IMANEST setelah rawatan 30 hari ($OR=4,1$, $p=0,002$).¹⁰

Jimanez-Candil dkk (2010) melaporkan bahwa risiko Kejadian Kardiovaskular Mayor (KKM) lebih tinggi pada pasien dengan prolongasi interval QTc > 450 mdet dan troponin I $>$

0,1 ug/l dibanding dengan troponin yang negatif. Dan prolongasi interval QTc ≥ 450 mdet merupakan prediktor independen kejadian KKM setelah rawatan .¹¹

Rajvanshi dkk (2017) melakukan studi dengan hasil adanya korelasi kuat antara interval maksimum QTc dengan kadar troponin I pada pasien IMANEST. Dan prolongasi QTc > 468 mdet merupakan prediktor risiko tinggi independen pada pasien IMANEST dengan KKM selama 30 hari dengan sensitifitas 72% dan spesifisitas 61% (AUC= 0,684, $p < 0,01$).¹²

2.5 Kerangka Teori



Gambar 2.4 Kerangka Teori

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian

Penelitian ini adalah suatu studi retrospektif komparasi dengan desain penelitian potong lintang (*cross sectional*).

3.2 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian dilakukan di Instalasi Pelayanan Jantung Terpadu RSUP Dr. M. Djamil Padang dari bulan Januari sampai dengan Agustus 2017.

3.3 Populasi dan Sampel Penelitian

3.3.1 Populasi Penelitian

Pasien dengan infark miokard non elevasi segmen ST (IMANEST) tanpa revaskularisasi yang menjalani rawat inap baik yang mengalami kejadian KKM ataupun tidak selama perawatan di Instalasi Pelayanan Jantung Terpadu RSUP Dr. M. Djamil Padang. Data diambil dari rekam medis di Instalasi Rekam Medis. Data dasar berupa demografi, faktor risiko penyakit jantung koroner, pemeriksaan elektrokardiografi dan laboratorium.

3.3.2 Sampel Penelitian

Sampel penelitian adalah pasien dengan infark miokard non elevasi segmen ST tanpa revaskularisasi yang menjalani perawatan baik yang mengalami KKM ataupun tidak di Instalasi Pelayanan Jantung Terpadu RSUP Dr. M. Djamil Padang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Besar sampel penelitian menggunakan rumus analisis kategorik tidak berpasangan. Cara pengambilan sampel, memakai teknik *consecutive sampling*

3.4 Kriteria Inklusi

Pasien dengan diagnosis IMANEST yang mengalami KKM atau tidak selama perawatan di Instalasi Pelayanan Jantung Terpadu RSUP Dr. M. Djamil Padang.

3.5 Kriteria Eksklusi

1. Gelombang T datar ($<0,2$ mV)
2. QRS yang lebar (≥ 120 ms)
3. $K \leq 3,5$ meq/l atau $K > 5,5$ meq/l
4. *Severe Left Ventricular Hypertrophy*(LVH)
5. Kardiomiopati
6. *Valvular Heart Disease*
7. Dalam terapi obat yang mempengaruhi interval QT seperti amiodarone dan digitalis
8. *Wolff-Parkinson-White (WPW), atrial fibrillation(AF), atrial flutter,frequent extrasystoles (>10/min)*

3.6 Jumlah Sampel

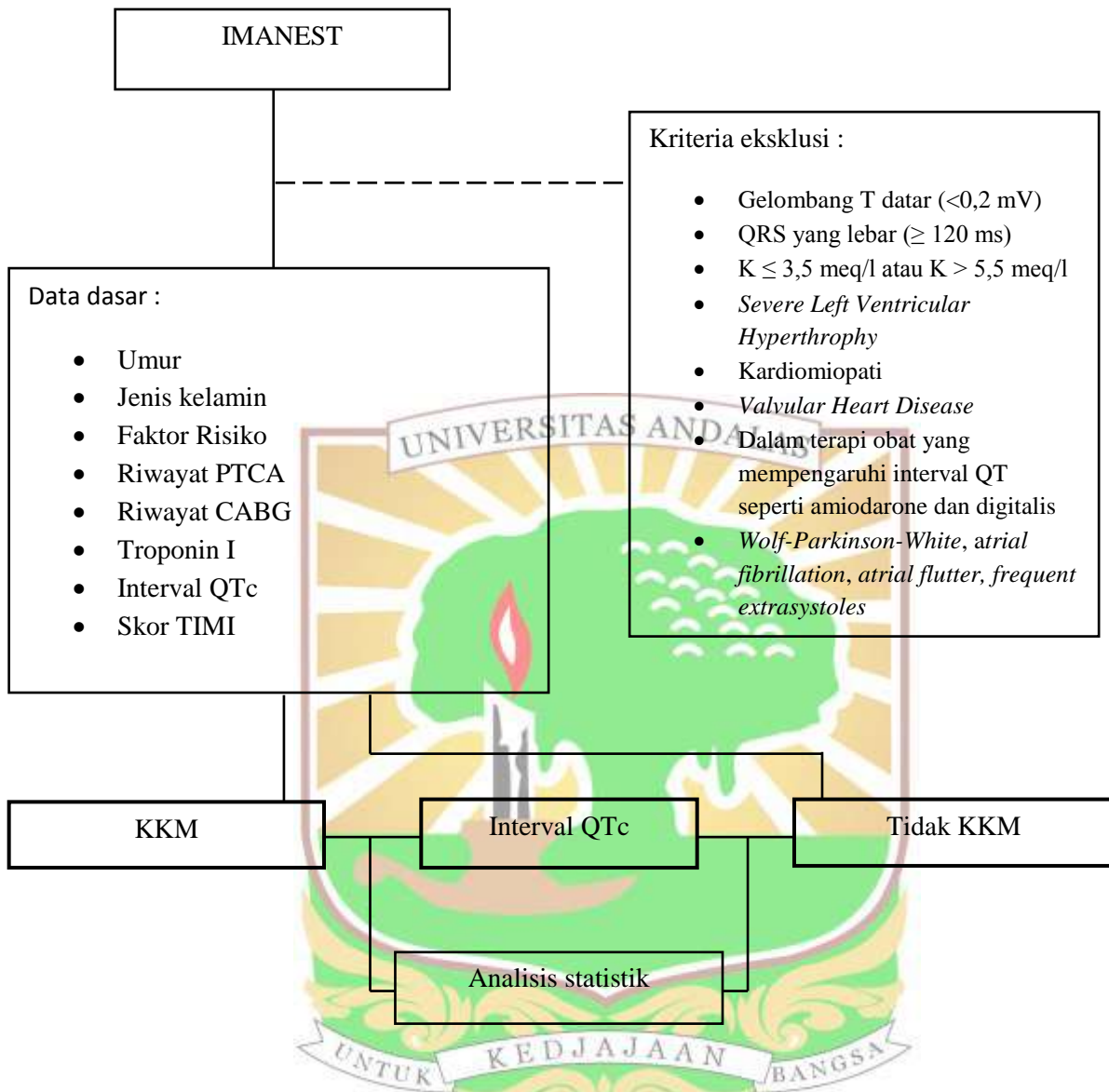
Besar sampel minimal untuk tiap kelompok yang diperlukan pada penelitian ini dihitung berdasarkan rumus :

$$n_1=n_2 = \frac{(Z_{\alpha}\sqrt{2PQ} + Z_{\beta}A\sqrt{P_1Q_1 + P_2Q_2})^2}{(P_1-P_2)^2}$$

- n_1 = jumlah sampel pasien IMANEST yang mengalami KKM
- n_2 = jumlah sampel pasien IMANEST yang tidak mengalami KKM
- Kesalahan tipe I ditetapkan sebesar 5%, hipotesis satu arah, sehingga $Z_{\alpha} = 1,96$
- Kesalahan tipe II ditetapkan sebesar 20%, maka $Z_{\beta} = 0,84$
- P_1 = proporsi IMANEST yang mengalami KKM pada prolongasi interval QTc.
- P_2 = proporsi IMANEST yang mengalami KKM pada non prolongasi interval QTc.

Berdasarkan rumus di atas, estimasi besar sampel minimal pada studi ini pada tiap kelompok sebesar $n_1= n_2= 26,9$ dibulatkan menjadi 27 dan n total =54.

3.7 Alur Penelitian



Gambar 3.1 Alur Penelitian

3.8 Cara Kerja

1. Pengukuran interval QTc dilakukan oleh peneliti yang disupervisi oleh seorang kardiologis ahli elektrofisiologi menggunakan alat kaliper digital merk Krisbow KW06-351. Interval QT diukur dari awal gelombang QRS hingga akhir gelombang T dengan menggunakan formula Bazett, elektrokardiografi yang diukur adalah rekaman saat pasien menjalani rawat inap di Instalasi Pusat Jantung RSUP Dr. M. Djamil Padang.

2. Kejadian kardiovaskular mayor ditentukan berdasarkan definisi *2014 ACC/AHA Key Data Elements and Definitions for Cardiovascular Endpoint Events in Clinical Trials* dan *2017 Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*.

3.9 Definisi Operasional

1. Interval QTc

Definisi : Interval yang memperlihatkan fase depolarisasi dan repolarisasi listrik jantung, awal QRS sampai akhir gelombang T dan disesuaikan dengan laju jantung.¹³

Alat ukur : kaliper digital merk Krisbow KW06-351, menggunakan formula Bazett QT/\sqrt{RR}

Cara ukur : jarak antara awal gelombang Q ke akhir gelombang T

Hasil ukur : 1. Prolongasi interval QTc jika ≥ 468 ms
2. Tidak prolongasi interval QTc jika <468 ms

Skala ukur : nominal

2. Umur

Definisi : masa hidup pasien yang dihitung sejak ia lahir sampai dengan dilakukan penelitian yang dinyatakan dengan tahun, data diambil dari rekam medis

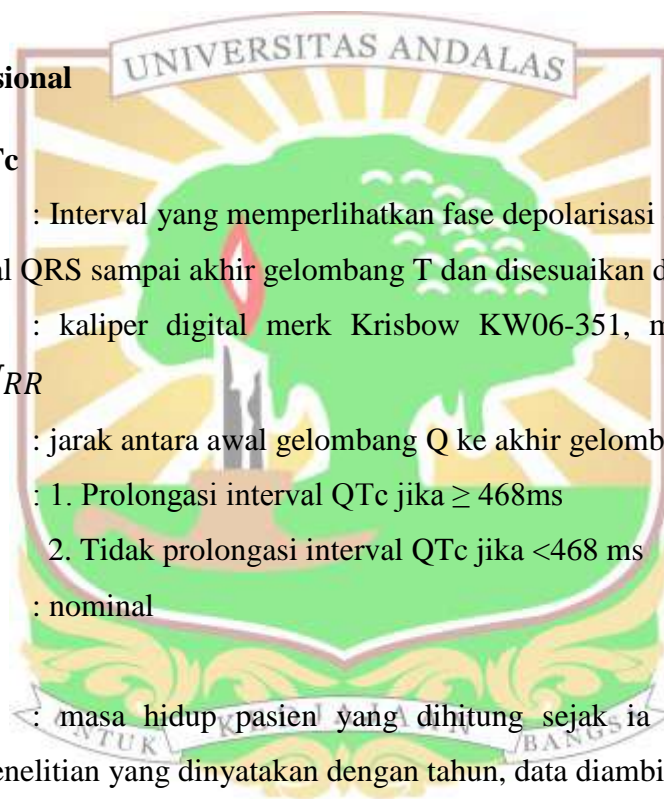
Hasil ukur : dalam bentuk satuan tahun

Skala ukur : rasio

3. Jenis Kelamin

Definisi : tanda fisik yang teridentifikasi pada pasien dan dibawa sejak lahir, datadiambil dari rekam medis.

Hasil ukur : 1. Laki-laki
2. Perempuan



Skala ukur : nominal

4. Hipertensi

Definisi : kondisi di mana seorang memiliki tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg dan atau tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg, pada pemeriksaan berulang ataumendapat terapi anti hipertensi,³⁴ data diambil dari rekam medis.

Hasil ukur : 1. Ya
2. Tidak

Skala ukur : nominal

5. Diabetes Mellitus

Definisi : kondisi di mana seorang dengan glukosa darah puasa > 126 mg/dl atau gula darah paska beban makan > 200 mg/dl atau mendapat terapi anti diabetes,³⁵ data diambil dari rekam medis.

Hasil ukur : 1. Ya
2. Tidak

Skala ukur : nominal

6. Merokok

Definisi : kebiasaan yang dinilai berdasarkan kebiasaan tidak merokok dan merokok yang dinilai berdasarkan banyaknya jumlah batang rokok yang dihisap setiap hari. Perokok adalah orang yang merokok lebih dari 100 sigaret sepanjang hidupnya dan saat ini masih merokok atau telah berhenti merokok kurang dari 1 tahun. Bekas Perokok adalah orang yang merokok lebih dari 100 sigaret sepanjang hidupnya dan telah berhenti merokok lebih dari 1 tahun. Bukan perokok adalah orang yang tidak pernah merokok atau kurang dari 100 sigaret sepanjang hidupnya,³⁶ data diambil dari rekam medis.

Hasil ukur : 1. Ya
2. Tidak

Skala ukur : nominal

7. Dislipidemia

Dislipidemia : keadaan di mana hasil pengukuran kadar kolesterol serum memenuhi salah satu atau lebih kriteria berikut :

- Kadar kolesterol total > 200 mg/dl
- Kadar kolesterol LDL > 100 mg/dl

- Kadar kolesterol HDL < 40 mg/dl pada laki-laki, < 45 mg/dl pada perempuan
- Kadar trigliserida \geq 150 mg/dl,³⁴ data diambil dari rekam medis.

Hasil ukur : 1. Ya
2. Tidak

Skala ukur : nominal

8. Riwayat Penyakit Keluarga

Definisi : mempunyai salah satu atau lebih penyakit berisiko (kejadian fatal atau non fatal terkait penyakit jantung, hipertensi, stroke) pada satu atau lebih anggota keluarga pada tingkat pertama, laki-laki < 55 tahun dan perempuan < 65 tahun (orang tua dan saudara kandung),³⁴ diambil dari rekam medis

Hasil ukur : 1. Ya
2. Tidak

Skala ukur : nominal

9. Skor TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*)

Definisi : skor yang digunakan untuk menilai stratifikasi risiko pada pasien IMANEST, terdiri dari 7 variabel yang dinilai yaitu umur \geq 65 tahun, 3 faktor risiko penyakit jantung koroner, sudah dikenal penyempitan jantung, pemakaian aspirin 7 hari, angina, perubahan ST-T dan meningkatnya penanda biomarker,³⁷ data diambil dari rekam medis.

Hasil ukur : 1. TIMI \leq 2
2. TIMI > 2

Skala ukur : nominal

10. Troponin

Definisi : protein regulator yang mengatur interaksi aktin dan miosin yang diperantarai oleh kalsium, berada di sirkulasi darah jika terjadi kerusakan miokard,³⁸ data diambil dari rekam medis.

Hasil ukur : dalam bentuk satuan tahun ng/ml.

Skala ukur : rasio

11. Kejadian Kardiovaskular Mayor

Definisi : kondisi di mana terjadi komplikasi penyakit IMANEST berupa kematian, syok kardiogenik, gagal jantung akut, aritmia dan stroke,³⁹ data diambil dari rekam medis.

Hasil ukur : 1. Ya
2. Tidak



Skala ukur : nominal

3.10 Analisis Statistik

Data kontinu dinyatakan dalam nilai rerata dan simpangan baku, bila sebaran tidak normal maka dinyatakan dengan median (minimal-maksimal), sedangkan data kategorik dinyatakan dalam jumlah dan persentase. Nilai $p < 0,05$ dianggap signifikan secara statistik. Semua analisis dilakukan dengan menggunakan program komputer *SPSS 17.0 for windows*.

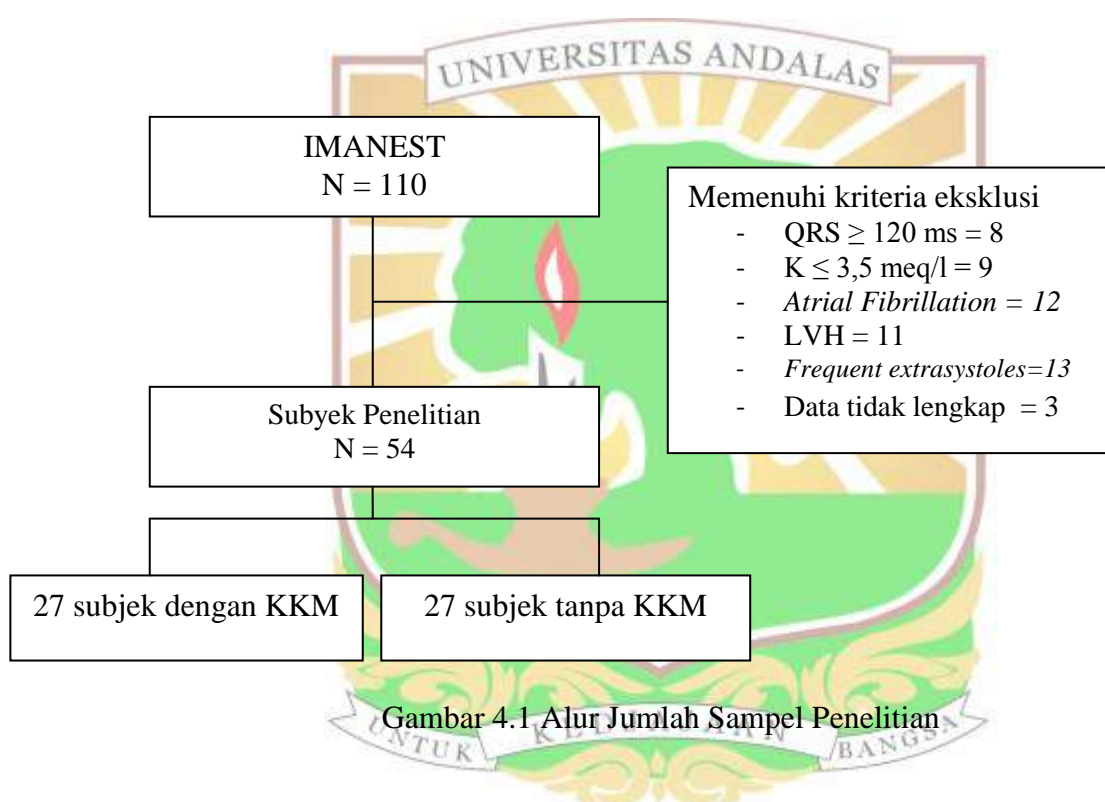
Hubungan antara prolongasi interval QTc dengan kejadian kardiovaskular mayor ataupun tidak selama perawatan pada pasien IMANEST didapatkan, kemudian dianalisis hubungannya, dan dinilai signifikansi berdasarkan uji *Chi square* (x^2).



BAB IV

HASIL PENELITIAN

Dari total 110 status subjek yang diambil dari data rekam medis pasien yang menjalani rawat inap IMANEST, 56 subjek dikeluarkan karena memenuhi kriteria eksklusi, dan 3 sampel dengan data tidak lengkap. Sejumlah 54 subjek memenuhi kriteria inklusi sebagai subjek penelitian, sebanyak 27 subjek didiagnosis IMANEST yang tidak mengalami KKM, dan sisanya sebanyak 27 subjek lainnya IMANEST yang mengalami KKM. Berikut adalah alur pengambilan sampel penelitian (gambar 4.1)



4.1 Karakteristik Dasar Subjek Penelitian

Karakteristik dasar subjek penelitian ini ditampilkan dalam tabel 4.1, sebagian besar variabel secara statistik tidak ada perbedaan bermakna antara kedua kelompok.

Tabel 4.1 Karakteristik dasar subjek penelitian

Variabel	Tidak KKM n=27	KKM n=27	Nilai p
Umur, tahun (rerata±SD)	61,00±10,03	60,89±10,80	0,969
Laki-laki, n (%)	19 (70,4)	21 (77,8)	0,535
Faktor risiko PJK			
Merokok, n (%)	13 (48,1)	16 (59,3)	0,413
Hipertensi, n (%)	15 (55,6)	14 (51,9)	0,785
Dislipidemia, n (%)	15 (55,6)	13 (48,1)	0,586
Diabetes melitus, n (%)	8 (29,6)	12 (44,4)	0,260
Menopause, n (%)	8 (29,6)	3 (11,1)	0,091
Riwayat keluarga, n (%)	0	0	
Riwayat PTCA, n (%)	1 (3,7)	0 (0)	0,313
Riwayat CABG, n (%)	1 (3,7)	0 (0)	0,313
Troponin I, ng/ml (rerata±SD)	2,96±10,02	5,55±10,02	0,345
Skor TIMI >2, n (%)	20 (74,1)	24 (88,9)	0,161
Gagal Jantung, n(%)	0	15 (55,56)	
Kematian, n (%)	0	10 (37,04)	
Syok kardiogenik, n (%)	0	1 (3,7)	
TAVB, n (%)	0	1 (3,7)	

PTCA= *Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty*; CABG=*Coronary Artery Bypass Grafting*; TIMI=*Thrombolysis in Myocardial Infarction*, TAVB=*Total Atrioventricular Block*

Pada penelitian ini ditemukan nilai prolongasi interval QTc pada subjek IMANEST yang mengalami KKM lebih panjang dibanding pasien IMANEST yang tidak mengalami KKM, yakni $479,78 \pm 66,46$ mdet vs $446,11 \pm 46,09$ mdet. Nilai prolongasi interval QTc pada kedua kelompok terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik ($p=0,035$).

Berdasarkan distribusi jenis kejadian kardiovaskular mayor pada subjek IMANEST yang dirawat, didapatkan gagal jantung akut merupakan yang paling banyak terjadi diikuti kematian, syok kardiogenik dan *total AV block* (TAVB).

Tabel 4.2 Nilai prolongasi interval QTc selama perawatan pada subjek IMANEST yang mengalami KKM

Variabel	rerata±SD	p
Interval QT, mdet	$479,78 \pm 66,46$	0,035

4.2 Analisis Hubungan antara Prolongasi Interval QTc dengan KKM selama Perawatan pada Pasien IMANEST

Dari 54 subjek penelitian yang memenuhi kriteria dilakukan analisis hubungan antara prolongasi interval QTc dengan kejadian kardiovaskular mayor selama perawatan pada pasien IMANEST dan dapat dilihat pada tabel 4.3.

Pengukuran prolongasi interval QTc dilakukan *intra* dan *inter observer*, yang diuji dengan *Wilcoxon signed ranks test* dan tidak terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik ($p=0,182$).

Tabel 4.3 Hubungan antara Prolongasi Interval QTc dengan KKM selama Perawatan pada Pasien IMANEST.

Prolongasi Interval QTc	KKM				OR	95%CI	p		
	Ya		Tidak					Total	
	f	%	f	%					f
Ya	14	70,0	6	30,0	20	100	3,7	1,15-12,27	0,024
Tidak	13	38,2	21	61,8	34	100			

KKM=Kejadian Kardiovaskular Mayor; OR=Odds ratio; CI=Confidence Interval



BAB V PEMBAHASAN

5.1 Analisis Hasil Penelitian

Hasil penelitian ini memperlihatkan rata-rata usia 60 tahun dan sebagian besar laki-laki pada pasien IMANEST yang menjalani perawatan pada karakteristik dasar subjek. Berdasarkan data dari Kyto dkk (2014) bahwa pasien IMANEST terjadi pada usia 40-69 tahun dan prevalensi laki-laki lebih banyak sekitar 55,3% dibanding 47,3% pada perempuan. Dan risiko terjadinya IMANEST pada laki-laki 2,4 kali dibanding perempuan.⁴⁰

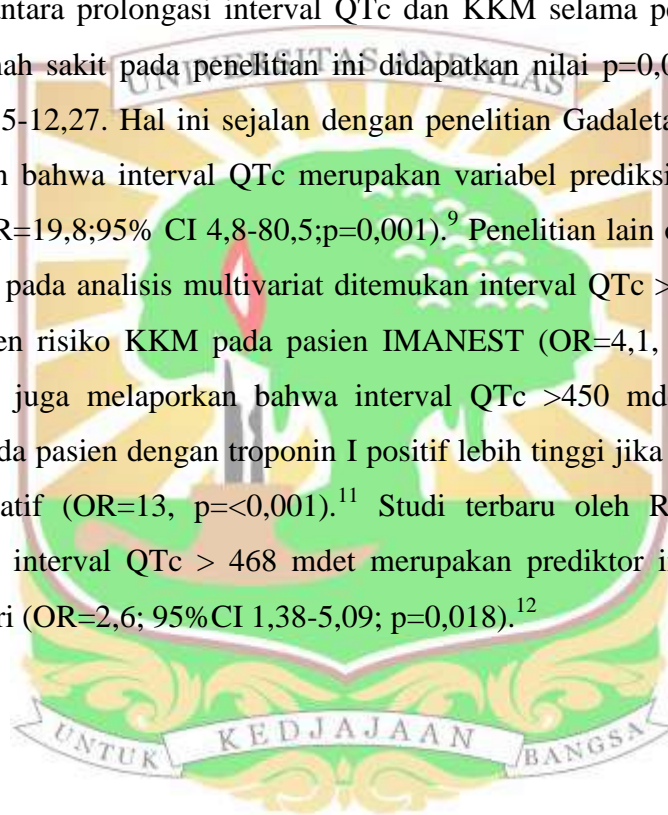
Faktor risiko penyakit jantung koroner pada penelitian ini untuk kedua kelompok tidak terdapat perbedaan bermakna secara statistik. Faktor risiko dengan prevalensi paling sering secara berurutan adalah merokok, hipertensi, dislipidemia, diabetes mellitus dan terakhir menopause. Temuan ini sama dengan penelitian Llois dkk (2012) dan Rajvanshi dkk (2017) di mana faktor risiko merokok, hipertensi dan dislipidemia merupakan yang paling sering.^{10, 12} Temuan ini juga sama dengan studi Pacheco dkk (2014) yang meneliti prevalensi faktor risiko pada pasien IMANEST.⁴¹

Berdasarkan data laboratorium troponin pada kedua kelompok menunjukkan bahwa nilai troponin pada IMANEST yang mengalami KKM relatif lebih tinggi namun tidak ada perbedaan bermakna secara statistik. Hal ini sama dengan hasil penelitian Rajvanshi dkk (2017) dimana pada kelompok IMANEST yang mengalami KKM selama 30 hari didapatkan nilai troponin I yang lebih tinggi dibanding yang tidak KKM namun dengan signifikansi $p=0,03$.¹² Perbedaan nilai troponin pada kedua kelompok menunjukkan bahwa pada kelompok yang mengalami KKM terjadi kerusakan miokard yang relatif lebih luas dibanding kelompok tidak KKM. Perbedaan yang tidak bermakna secara statistik ini menunjukkan bahwa dalam satu sisi hal ini memberikan nilai positif bahwa penelitian ini tidak bias oleh nilai troponin.

Skor TIMI >2 lebih banyak pada kelompok yang mengalami KKM, yaitu 24 (88,9%) vs 20 (74,1%) dan tidak terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik ($p=0,161$). Penelitian yang dilakukan oleh Llois dkk (2012) dan Rajvanshi dkk (2017) juga mendapatkan hasil skor TIMI pada pasien IMANEST yang mengalami KKM selama 30 hari tidak bermakna.^{10, 12} Skor TIMI ini digunakan untuk stratifikasi risiko pasien IMANEST untuk memprediksi KKM selama 14 hari.³⁷

Pada kelompok IMANEST yang mengalami KKM nilai interval QTc yaitu $479,78 \pm 66,46$ mdet, lebih panjang dibanding kelompok yang tidak mengalami KKM yaitu $446,11 \pm 46,09$ mdet ($p=0,035$). Rajvanshi dkk (2017) mendapatkan hasil interval QTc yang lebih panjang, yaitu pada kelompok yang KKM nilai interval QTc 482.1 mdet, sedangkan kelompok yang tidak KKM 468.9 mdet ($p < 0.001$). Penelitian lain oleh Gadaleta dkk (2008) mendapatkan nilai QTc yang lebih pendek dibanding hasil penelitian ini yaitu kelompok KKM 450 mdet dan kelompok tidak KKM 439 mdet, namun tidak berbeda secara signifikan ($p=0,12$).¹² Studi *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* (MESA) menemukan bahwa nilai interval QTc tidak tergantung pada jenis kelamin dan etnis.⁴²

Hubungan antara prolongasi interval QTc dan KKM selama perawatan pada pasien IMANEST di rumah sakit pada penelitian ini didapatkan nilai $p=0,024$ dan nilai OR 3,7 dengan 95% CI 1,15-12,27. Hal ini sejalan dengan penelitian Gadaleta dkk (2008) di mana mereka menemukan bahwa interval QTc merupakan variabel prediksi risiko KKM setelah rawatan 30 hari (OR=19,8; 95% CI 4,8-80,5; $p=0,001$).⁹ Penelitian lain oleh Llois dkk (2012) menemukan bahwa pada analisis multivariat ditemukan interval QTc >458 mdet merupakan prediktor independen risiko KKM pada pasien IMANEST (OR=4,1, $p=0,002$).¹⁰ Jimanez-Candil dkk (2010) juga melaporkan bahwa interval QTc >450 mdet mempunyai risiko terjadinya KKM pada pasien dengan troponin I positif lebih tinggi jika dibandingkan dengan troponin yang negatif (OR=13, $p < 0,001$).¹¹ Studi terbaru oleh Rajvanshi dkk (2017) menemukan bahwa interval QTc > 468 mdet merupakan prediktor independen terjadinya KKM selama 30 hari (OR=2,6; 95%CI 1,38-5,09; $p=0,018$).¹²



BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1 Kesimpulan

1. Pasien IMANEST yang mengalami KKM, cenderung memiliki usia relatif tua, jenis kelamin laki-laki, dengan faktor risiko paling banyak merokok.
2. Nilai rerata interval QTc pada pasien IMANEST yang mengalami KKM lebih panjang dibanding pasien IMANEST yang tidak mengalami tidak KKM.
3. Terdapat hubungan yang bermakna secara statistik antara prolongasi interval QTc dengan kejadian kardiovaskular mayor pada pasien IMANEST selama perawatan.

6.2 Saran

Prolongasi interval QTc dapat digunakan untuk menilai risiko kejadian kardiovaskular mayor selama perawatan pada pasien IMANEST.



DAFTAR PUSTAKA

1. Riset Kesehatan Dasar(Riskesmas). Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian RI tahun 2013.
2. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Hector Bueno et al. Task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology. 2011 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*.2011;32:3004-5.
3. Darling CE, Fisher KA, Manus DDM, Coles AH, Spencer FA, Gore JM, et al. Survival after hospital discharge for ST-segment elevation and non-ST-segment elevation acute myocardial infarction: a population-based study. *Clinical Epidemiology*. 2013;5:229-36.
4. Li YQ, Liu N, Liu JH. Outcomes in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome randomly assigned to invasive versus conservative strategies: A meta-analysis. *Clinics*. 2014;69;6:398-404.
5. Goldenberg I, Moss AJ, Zareba W. QT interval: how to measure it and what is "normal". *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17:333-6.
6. Hatkin A, Roth A, Lurie I, Fish R, Belhassen B, Viskin S. Pause-dependent torsades pointées following acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:1168-74.
7. Kenigsberg DN, Khanal S, Kowalski M, Krishnan SC. Prolongation of the QTc interval is seen uniformly during early transmural ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1299-305.
8. Jimenez-Candil J, Luengo CM. QT interval and acute myocardial ischemia : past promises, new evidence. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:561-3.
9. Gadaleta FL, Llois SC, Sinisi VA. Corrected QT interval prolongation: a new predictor of cardiovascular risk in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Rev Esp Cardiol*2008. 61:572-78.
10. Llois SC, Gadaleta FL, Sinisi VA, Avanzas P, Kaski JC. Prognostic value of corrected QT interval and its correlation with cardiac troponin T in non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Rev Argent Cardiol*.2012;80:423-24.
11. Jiménez-Candil J, Matas GJM, González IC, Hernandez JH, Martin A, Pabon P, et al. In-hospital prognosis in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome derived using a new risk score based on electrocardiographic parameters obtained at admission. *Rev Esp Cardiol*.2010;63:851-5.
12. Rajvanshi S, Nath R, Kumar M, Gupta A, Pandit N. Correlation of corrected QT interval with quantitative cardiac troponin-I levels and its prognostic role in non-ST-elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol*.2017;S0167-5273(16)33913-4.
13. Ahnve S. Correction of the QT interval for heart rate: review of different formulas and the use of Bazett's formula in myocardial infarction. *Am Heart J*.1985;109:568-74.
14. Moss AJ. Measurement of the QT interval and the risk associated with QTc interval prolongation: a review. *Am J Cardiol*. 1993;72:23B-5B.
15. Rautaharju P, Surawicz M, Gettes J. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part IV: the ST segment, T and U waves, and the QT interval. *Circulation*.2009;119:e241-50.
16. Postema PG, Wilde AM. The measurement of the QT interval. *Current Cardiology Reviews*. 2014;10:287-94.
17. Viskin S. The QT interval: too long, too short or just right. *Heart Rhythm*.2009;6: 711-5.
18. Bednar MM, Harrigan EP, Anziano RJ. The QT interval. *Prog Cardiovasc Dis*. 2001;43:1-45.
19. van Noord C, Eijgelsheim M, Ch. Stricker BH. Drug- and non-drug-associated QT interval prolongation. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;70:16-23.

20. Nesto RW, Kowalchuk G. The ischemic cascade: temporal sequence of hemodynamic, electrocardiographic and symptomatic expressions of ischemia. *Am J Cardiol.*1987;57:23C-30C.
21. Rukshin V MD, Olshtain-Pops K. QT interval in patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2002;7:343-348.
22. Kaul P, Newby LK, Fu Y. Troponin T and quantitative ST-segment depression offer complementary prognostic information in the risk stratification of acute coronary syndrome patients. *J Am Coll Cardiol.*2003;41:371-80.
23. Higham PD, Furniss SS, Campbell RWF. QT dispersion and components of the QT interval in ischaemia and infarction. *Br Heart J.* 1995;73:32.
24. Patel C, Burke JF, Patel H, Gupta P, Kowey PR, Antzelevitch C, Gan-Xin Y. Is there a significant trans-mural gradient in repolarization time in the intact heart? Cellular basis of the T Wave: a century of controversy. *Circ Arrhythm Electrophysiol.*2009; 2(1):80-8.
25. Chauhan VS, Tang AS. Dynamic changes of QT interval and QT dispersion in non-Q-wave and Q-wave myocardial infarction. *J Electrocardiol.*2001; 34(2):109-17.
26. Anyukhovskiy EP, Sosunov EA, Rosen MR. Regional differences in electrophysiological properties of epicardium, midmyocardium, and endocardium: in vitro and in vivo correlations. *Circulation.*1996; 94(8):1981-8.
27. Prenner SB, Shah SJ, Goldberger JJ, Sauer, AJ. Repolarization heterogeneity: beyond the QT interval. *J Am Heart Assoc.*2016;5:e003607.
28. Yang K, Kyle JW, Makielski JC, Dudley Jr SC. Mechanisms of sudden cardiac death. Oxidants and metabolism. *Circ Res.*2015;116:1937-55.
29. Undrovinas AI, Fleidervish IA, Makielski JC. Inward sodium current at resting potentials in single cardiac myocytes induced by the ischemic metabolite lysophosphatidylcholine. *Circ Res.*1992;71:1231- 41.
30. Nattel S, Carlsson L. Innovative approaches to anti-arrhythmic drug therapy. *Nat Rev Drug Discov.* 2006;5:1034-49.
31. Melanson SEF, Morrow DA, Jarolim P. Earlier detection of myocardial injury in a evaluation using a new troponin I assay with improved sensitivity. *Am J Clin Pathol.*2007;128:282-6.
32. Eggers KM, Lagerqvist B, Venge P, Wallentin L, Lindahl B. Persistent cardiac troponin I elevation in stabilized patients after an episode of acute coronary syndrome predicts long-term mortality. *Circulation.*2007;116(17):1907-14.
33. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.*1996;335(18):1342-49.
34. Piepoli MF, Hoes A, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The sixth joint task force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2016;37:2315-81.
35. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. Konsensus pengendalian dan pencegahan Diabetes Mellitus tipe 2 di Indonesia. *PB PERKENI* 2015.
36. Kang MJ, Oh Y-M, Lee JC, Kim DG, Park MJ, Lee MG and Hyun IG. Lung matrix metalloproteinase-9 correlates with cigarette smoking and obstruction of airflow. *J Korean Med Sci.* 2003;18:821-7.
37. Antman EM, Cohen M, Bernink P, Mc Cabe CH, Haracek T, Papuchis G. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI. A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA.* 2000;284:835-42.
38. Opie LH. Mechanisms of cardiac contraction and relaxation. In: R. O. Bonow, D. L. Mann, D. P. Zipes and P. Libby, eds. *Braunwald's Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine.* 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2007: 459-65.

39. Hicks KA, Tcheng JE, Bozkurt B, Chaitman BR, Cutlip DE and Farb A. 2014 ACC/AHA Key Data Elements and Definitions for Cardiovascular Endpoint Events in Clinical Trials. *JACC*. 2015;4:403-69.
40. Kyto V, Sipila J, Rautava P. Association of age and gender with risk for non-ST-elevation myocardial infarction. *Eur J of Prev Cardiol*. 2014;22:1003-8.
41. Pacheco HG, Barron JW, Vallejo M, Reyna YP, Castillo IA, Tapia PS, et al. Prevalence of conventional risk factors and lipid profiles in patients with acute coronary syndrome and significant coronary disease. *Ther Clin Risk Manag*. 2014; 10:815-23.
42. Beinart R, Zhang Y, Lima JAC, Bluemke DA, Soliman EZ, Heckbert SR, et al. The QT interval is associated with incident cardiovascular events (the MESA study). *J Am College Cardiol*. 2014;64(20):2111-9.
43. Tan NS, Ali SH, Lebovic G, Mamdani M, Laupacis A, Yan AT. Temporal trends in use of composite end points in major cardiovascular randomized clinical trials in prominent medical journals. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017;10:e003753.



Lampiran 1

Crosstabs

Group Statistics

KKM		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Umur responden	Ya	27	60,8889	10,80361	2,07916
	Tidak	27	61,0000	10,03456	1,93115

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means
		F	Sig.	t
Umur responden	Equal variances assumed	,474	,494	-,039
	Equal variances not assumed			-,039

Independent Samples Test

		t-test for Equality of Means		
		df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference
Umur responden	Equal variances assumed	52	,969	-,11111
	Equal variances not assumed	51,719	,969	-,11111

Independent Samples Test

		t-test for Equality of Means		
		Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
			Lower	Upper
Umur responden	Equal variances assumed	2,83765	-5,80526	5,58304
	Equal variances not assumed	2,83765	-5,80600	5,58378

Crosstabs

T-Test



Group Statistics

	KKM	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
GRACE	Ya	27	168,1481	46,77829	9,00249
	Tidak	27	131,1852	27,21995	5,23848
Troponin	Ya	27	5,5537	10,02363	1,92905
	Tidak	27	2,9563	10,02135	1,92861
Interval QT	Ya	27	479,7778	66,46129	12,79048
	Tidak	27	446,1111	46,06962	8,86610



Independent Samples Test

	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means	
	F	Sig.	t	df

GRACE	Equal variances assumed	10,732	,002	3,549	52
	Equal variances not assumed			3,549	41,796
Troponin	Equal variances assumed	,851	,361	,952	52
	Equal variances not assumed			,952	52,000
Interval QT	Equal variances assumed	4,298	,043	2,163	52
	Equal variances not assumed			2,163	46,299

Independent Samples Test

		t-test for Equality of Means		
		Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference
GRACE	Equal variances assumed	,001	36,96296	10,41568
	Equal variances not assumed	,001	36,96296	10,41568
Troponin	Equal variances assumed	,345	2,59741	2,72778
	Equal variances not assumed	,345	2,59741	2,72778
Interval QT	Equal variances assumed	,035	33,66667	15,56291
	Equal variances not assumed	,036	33,66667	15,56291

Independent Samples Test

		t-test for Equality of Means	
		95% Confidence Interval of the Difference	
		Lower	Upper

GRACE	Equal variances assumed	16,06237	57,86356
	Equal variances not assumed	15,94023	57,98570
Troponin	Equal variances assumed	-2,87628	8,07109
	Equal variances not assumed	-2,87628	8,07109
Interval QT	Equal variances assumed	2,43740	64,89593
	Equal variances not assumed	2,34562	64,98772

Wilcoxon rank



Paired Samples Statistics

	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1 Pemeriksa_1	462,9444	54	59,13350	8,04705
Pemeriksa_2	463,0000	54	59,15697	8,05024

Paired Samples Statistics

	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1 Pemeriksa_1	462,9444	54	59,13350	8,04705
Pemeriksa_2	463,0000	54	59,15697	8,05024

Paired Samples Test

Paired Differences			
Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference

				Lower
Pair 1	Pemeriksa_1 - Pemeriksaan_2	-,05556	,30199	,04109
				-,13798

Paired Samples Test

		Paired Differences			
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference
					Lower
Pair 1	Pemeriksa_1 - Pemeriksaan_2	-,05556	,30199	,04109	-,13798



Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Prolongasi_QTc * KKM	54	100,0%	0	,0%	54	100,0%



Prolongasi_QTc * KKM Crosstabulation

Count

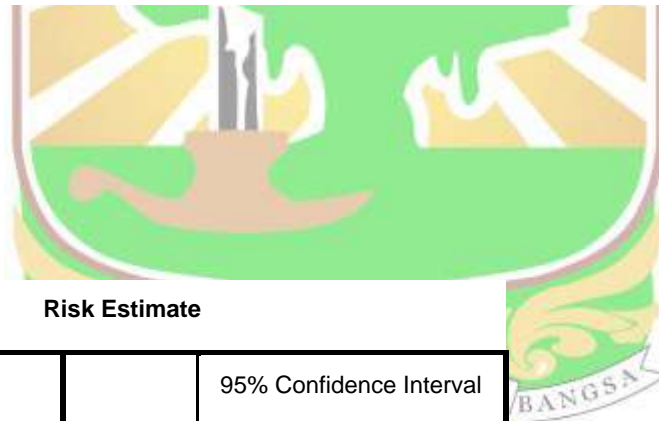
		KKM		Total
		Tidak	Ya	
Prolongasi_QTc	Tidak	21	13	34
	Ya	6	14	20
Total		27	27	54

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	5,082 ^a	1	,024		
Continuity Correction ^b	3,891	1	,049		
Likelihood Ratio	5,191	1	,023		
Fisher's Exact Test				,047	,024
Linear-by-Linear Association	4,988	1	,026		
N of Valid Cases	54				

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 10,00.

b. Computed only for a 2x2 table



Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Prolongasi_QTc (Tidak / Ya)	3,769	1,158	12,270
For cohort KKM = Tidak	2,059	1,002	4,229
For cohort KKM = Ya	,546	,326	,914
N of Valid Cases	54		