

## Baroreflex Sensitivity in Patients with Coronary Artery Disease Who Underwent Percutaneous Coronary Intervention

Cholid Tri Tjahjono, Muhammad Munawar, RWM Kaligis, Idris Idham

**Background.** Autonomic dysfunction contributes to incidence of ventricular arrhythmias and sudden cardiac death in patients with coronary artery disease (CAD). Revascularization, for example percutaneous coronary intervention (PCI), is intended to improve myocardial perfusion. Besides that, PCI is considered to improve autonomic dysfunction. This study is aimed at assessing baroreflex sensitivity (BRS) in patients with CAD before and after PCI.

**Methods.** Patients with angiographically having coronary stenoses = 50% who underwent coronary angioplasty at the catheterization laboratorium of National Cardiovascular Center Harapan Kita, Jakarta, were included in this study. Baroreflex sensitivity was calculated by administering nitroglycerin 300  $\mu$ g intra aortic before and after PCI.

**Results.** Subjects comprise of 8 (42%) male and 11 (58%) female, aged  $57.5 \pm 9.3$  year old. Most of subjects had dyslipidemia (57%), were smoker (42%), had hypertension (42%) and only 3 (16%) had diabetes mellitus. Nine (47%) of subjects had previous history of myocardial infarction. Medications suspected affecting baroreflex sensitivity, which were used by the time of study included nitrate (63%), beta-blockade (58%), and calcium antagonist (32%). Mean value of baroreflex sensitivity pre-PCI and post-PCI were  $2,51 \pm 3,23$  ms/mmHg and  $1,96 \pm 1,61$  ms/mmHg ( $p=0,412$ ), subsequently. Multivariate analysis with logistic regression showed that nitrate has significant effect on decreased BRS soon after PCI ( $p=0,023$ ; CI 95% 1,496-216,62;OR 18,00).

**Conclusion.** In patients with Coronary Artery Disease, immediately after percutaneous coronary intervention, baroreflex sensitivity was decreased. Nitrate has significant effect on alteration of baroreflex sensitivity.

(J Kardiol Ind 2007;28:415-423)

**Keywords:** coronary artery disease, baroreflex sensitivity, percutaneous coronary intervention

Departemen Kardiologi dan  
Kedokteran Vaskular, Fakultas  
Kedokteran Universitas Indonesia,  
Pusat Jantung Nasional Harapan  
Kita, Jakarta

## Sensitivitas Barorefleks pada Penderita Penyakit Jantung Koroner yang Menjalani Intervensi Koroner Perkutan

Cholid Tri Tjahjono, Muhammad Munawar, RWM Kaligis, Idris Idham

**Latar belakang.** Gangguan fungsi saraf otonom memberi kontribusi yang bermakna atas kejadian aritmia ventrikular dan mati mendadak pada penderita penyakit jantung koroner. Revaskularisasi, misalnya dengan intervensi koroner perkutan (Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty, PTCA), bertujuan untuk memperbaiki perfusi miokard. Disamping itu tindakan revaskularisasi diharapkan dapat memperbaiki disfungsi saraf otonom. Penelitian ini bertujuan untuk menilai sensitivitas barorefleks pada penderita PJK yang menjalani intervensi koroner perkutan.

**Metode.** Sensitivitas barorefleks diukur dengan memberikan nitroglicerine 300 mikrogram pada pasien-pasien PJK yang menjalani intervensi koroner perkutan sebelum tindakan (pra-PTCA) dan segera sesudah tindakan intervensi koroner perkutan (paska-PTCA). Perubahan tekanan darah sistolik dan interval RR dicatat selama lebih kurang 30 denyut setelah pemberian nitroglicerine. Garis regresi linear antara penurunan tekanan darah dan perubahan interval RR dicatat sebagai hasil pengukuran sensitivitas barorefleks (SBR) dengan satuan mili detik/mmHg (mdet/mmHg).

**Hasil.** Jumlah subyek yang ikut dalam penelitian ini sebanyak 19 orang. Usia rerata sampel penelitian 57,5±9,3 tahun. Sembilan orang (45%) adalah laki-laki. Faktor risiko yang paling banyak ditemukan adalah dislipidemia (55%), merokok (45%), hipertensi (40%). Nilai rerata SBR pra-PTCA 2,51±3,23 mdet/mmHg, SBR paska-PTCA 1,96±1,61 ms/mmHg (p=0,412). Analisis multivariat dengan regresi logistik ditemukan bahwa obat nitrat memiliki pengaruh yang bermakna terhadap penurunan SBR (p=0,023; CI 95% 1,496-216,62;OR 18,00).

**Kesimpulan.** Sensitivitas barorefleks pada penderita penyakit jantung koroner mengalami penurunan, segera setelah tindakan revaskularisasi dengan intervensi koroner perkutan. Obat golongan nitrat dapat memberi pengaruh yang signifikan terhadap sensitivitas barorefleks.

**Kata kunci:** sensitivitas barorefleks, penyakit jantung koroner, intervensi koroner perkutan

Data dari berbagai sumber menunjukkan bukti bahwa, kematian mendadak akibat jantung (*sudden cardiac death, SCD*) terjadi pada 50% dari kematian jantung pada pasien-pasien yang hidup paska infark miokard akut (IMA).<sup>1</sup> Bukti yang mengaitkan sistem saraf

autonom dengan aritmia yang mengancam nyawa serta mortalitas kardiovaskular telah diterima.<sup>2</sup> Terdapat hubungan yang jelas antara peningkatan aktivitas simpatik dan/atau penurunan aktivitas vagal, serta kecenderungan yang lebih besar untuk fibrilasi ventrikular selama iskemia miokardium.<sup>3</sup> Observasi eksperimental tersebut telah diterjemahkan ke dalam klinik; beberapa penelitian dengan menggunakan berbagai petanda aktivitas vagal yang terganggu,<sup>4,5</sup> secara konsisten mendukung konsep bahwa tipe ketidak-seimbangan autonomik tersebut meningkatkan risiko kardiovaskular.<sup>6</sup>

**Alamat korespondensi:**

Dr. Cholid Tri Tjahjono  
Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular, Fakultas  
Kedokteran Universitas Indonesia, Pusat Jantung Nasional Harapan  
Kita, Jakarta

Nilai ketidak-seimbangan autonomik dalam meramalkan kerentanan terhadap kematian dan kejadian aritmia yang mengancam nyawa merupakan petanda independen dari ketidak-stabilan elektrik. Bentuk ketidak-stabilan elektrik ini berupa *premature ventricular complexes* (PVC) yang sering atau *Non Sustained Ventricular Tachycardia* (NSVT). Sensitivitas barorefleks (SBR) dan variabelitas laju jantung (*Heart rate variability, HRV*) dapat menjadi tambahan yang penting untuk stratifikasi risiko kejadian aritmia yang mengancam nyawa.<sup>4,7</sup>

Sejumlah parameter diagnostik yang mampu memprediksi kemungkinan tingginya risiko SCD sudah banyak diketahui, seperti fraksi ejeksi yang rendah, HRV yang rendah, abnormalitas *signal averaged electrocardiogram*, dan gelombang T *alternans*. Turunnya fungsi baroreseptor telah dilihat pada pasien dengan risiko SCD. Alasan terjadinya kecacatan pada sistem regulasi ini mungkin dapat ditemukan pada sebuah gangguan baroreseptor, perubahan proses sentral atau rendahnya respon jantung. Rendahnya variabilitas laju jantung (*heart rate variability*) berhubungan dengan tingginya mortalitas.<sup>8,9</sup>

Telah diketahui bahwa, iskemia atau infark dan reperfusi dapat memicu refleksi-refleksi kardiak. Iskemia atau infark dapat merangsang ujung-ujung saraf sensorik yang kemosisensitif maupun mekanosisensitif pada daerah miokardium yang iskemik, disamping itu juga dapat mengganggu neurotransmisi. Akson dapat mengalami iskemia, infark atau disfungsi, karena akson terletak di dalam lingkungan miokardium yang iskemik sehingga dapat mengganggu fungsi neural. Miokardium yang mengalami jejas apakah secara fungsional dan sementara atau secara anatomik dan permanen, dapat mengganggu transmisi saraf autonom. Interaksi antara miokardium yang terganggu akibat iskemik dan persarafan yang juga terganggu, dapat mengakibatkan aritmia kardiak.<sup>10</sup>

Bonnemeier dkk. mencoba melakukan observasi turbulence onset (TO) dan turbulence slope (TS) secara prospektif terhadap pasien-pasien yang dilakukan intervensi perkutan primer pada infark miokard akut. Ternyata 2, 6 dan 24 jam setelah reperfusi, aliran TIMI derajat tiga memberikan hasil *heart rate turbulence* (HRT) yang lebih baik dibandingkan aliran TIMI derajat lebih rendah. Studi ini mencerminkan bahwa, pulihnya aliran atau reperfusi akan memberikan dampak pulihnya respon barorefleks; dengan kata lain reperfusi yang sempurna menyebabkan penyelamatan miokardium dan penyelamatan autonom.<sup>11</sup>

Peran tindakan revaskularisasi, apakah secara angioplasti perkutan (*percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA*) ataupun bedah pintas koroner, terhadap refleksi autonom dan lingkaran barorefleks masih belum begitu jelas. Meskipun tindakan reperfusi dengan PTCA menunjukkan adanya pembukaan pembuluh darah koroner, namun ketidaksesuaian antara patensi vaskular dan perfusi miokard bisa saja terjadi. Diharapkan adanya patensi arteri koroner ke area iskemik atau infark dapat memperbaiki fungsi refleksi autonom, sedangkan tindakan reperfusi yang belum sempurna tidak akan memberikan perbaikan. Dengan demikian, tindakan reperfusi PTCA nantinya tidak hanya bertujuan mendapatkan patensi vaskular semata, tetapi juga menghasilkan perbaikan fungsi refleksi autonom. Salah satu parameter yang dapat dipakai untuk menilai fungsi autonom adalah dengan mengukur sensitivitas barorefleks (SBR).

Dengan menilai SBR sebelum dan sesudah PTCA, peneliti berharap dapat menilai keberhasilan tindakan reperfusi terhadap pemulihan fungsi saraf autonom. Penelitian ini akan memperlihatkan bagaimana gambaran nilai sensitivitas barorefleks pra PTCA dan pasca PTCA pada pasien penyakit jantung koroner.

Secara umum penelitian ini bertujuan untuk menilai sensitivitas barorefleks pada penderita penyakit jantung koroner.

Secara khusus penelitian ini bertujuan untuk menilai sensitivitas barorefleks pra dan pasca PTCA pada penderita penyakit jantung koroner (PJK) yang menjalani tindakan intervensi. Disamping itu, juga untuk menentukan hubungan dari berbagai variabel klinik PJK dengan sensitivitas barorefleks.

Hasil penelitian ini diharapkan nantinya dapat memberikan pemahaman yang lebih baik tentang efek jangka pendek tindakan revaskularisasi terhadap sensitivitas barorefleks, sehingga dapat dijadikan salah satu peramal kejadian takikardia ventrikular.

Pada penelitian kami, SBR diukur dengan pemberian nitroglicerine dengan pertimbangan bahwa, pemeriksaan ini terstandarisasi dan dilakukan dengan pengawasan kondisi pasien yang ketat. Informasi yang diperoleh adalah fisiologis dan memiliki makna klinis.<sup>12</sup>

## Bahan dan Metode

Desain penelitian adalah studi observasional, jenis studi *"Before and After"*. Desain ini untuk melihat

gambaran perubahan nilai parameter SBR sebelum dan setelah tindakan PTCA.

Penelitian dilakukan di laboratorium kateterisasi Pusat Jantung Nasional Harapan Kita (PJNHNK) Jakarta, mulai bulan Mei sampai bulan Oktober 2007; setelah mendapat persetujuan Panitia Komite Etik Penelitian PJNHNK. Berdasarkan perhitungan dengan rumus besar sampel untuk desain studi analitik numerik berpasangan, diperoleh besar sampel minimal untuk penelitian ini adalah 19 orang. Kriteria inklusi: pasien-pasien PJK yang akan dilakukan PTCA, rekaman EKG menunjukkan dominan irama sinus, dan bersedia ikut dalam penelitian. Kriteria eksklusi: pasien gagal jantung akut, infark miokard akut, EKG terdapat aritmia atau bukan irama sinus, febris, penyakit tiroid. Pasien dikeluarkan dari analisis, jika timbul aritmia pada saat tindakan PTCA, gagal dilakukan tindakan PTCA karena alasan teknis dan biaya, pasien menginginkan bedah pintas koroner, serta timbul komplikasi saat PTCA.

## Definisi operasional

*Angiografi koroner*: adalah tindakan menyuntikkan kontras ke dalam arteri koroner melalui kateter kecil, dengan tujuan mendapatkan pencitraan sinar X dari arteri koroner

*Penyakit jantung koroner*: adalah penyakit pada pembuluh darah koroner akibat proses aterosklerosis, yang secara angiografis dibuktikan adanya stenosis lumen koroner >50%.<sup>13</sup>

*Infark miokard*: bila terdapat gelombang Q patologis pada EKG disertai adanya diskinesia miokard pada ekokardiografi.

*Sensitivitas barorefleksi*: besarnya perubahan interval RR ketika tekanan darah sistolik berubah, yang dinyatakan dengan satuan mili-detik/mmHg.

*Intervensi Koroner Perkutan (Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty, PTCA)*: adalah tindakan invasif melebarkan lumen arteri koroner yang stenotik.<sup>13</sup>

*Usia*: ditentukan dari tanggal kelahiran sampai saat masuk rumah sakit berdasarkan kartu tanda penduduk (KTP) atau kartu keluarga (KK).

*Status perokok*: ditentukan dengan paling sedikit 1 batang sehari selama lebih dari 1 bulan, atau berhenti merokok kurang dari 3 bulan.

*Indeks massa tubuh (IMT)*: adalah berat badan dalam kilogram dibagi kuadrat tinggi badan dalam meter, dengan satuan kg/m<sup>2</sup>.

*Ejection fraction*: adalah fungsi sistolik ventrikel kiri, sebagai ekspresi kemampuan pompa miokard jantung kiri.

*Profil lipid*: dinyatakan dengan kadar kolesterol total, trigliserida, HDL kolesterol dan LDL kolesterol.

*Dislipidemia*: penderita yang pernah menjalani pemeriksaan profil lipid dan hasilnya berada di luar batas normal.

*Diabetes melitus*: adalah pasien yang telah terdiagnosis sebelumnya sebagai penderita diabetes, dan saat pemeriksaan telah pernah atau sedang mendapatkan obat diabetes.

*Riwayat keluarga PJK*: didapatinya keluarga dekat yang terdiagnosis sebagai penderita PJK.

*Hipertensi*: penderita yang telah terdiagnosis sebagai penderita hipertensi.

## Cara Kerja

Dilakukan penjelasan perihal penelitian yang akan dilakukan, kemudian subyek menandatangani surat persetujuan untuk ikut dalam penelitian (*informed consent*). Pencatatan data identitas dan karakteristik dasar pada lembar formulir penelitian, dengan melakukan anamnesis dan pemeriksaan fisik sebelum angiografi. Data karakteristik dasar yang dicatat antara lain: identitas (nama, nomor *medical record*, umur, jenis kelamin, alamat), faktor risiko PJK, riwayat penyakit, obat-obatan yang telah diminum, tekanan darah dan nadi sebelum tindakan. Hasil pemeriksaan laboratorium meliputi profil lipid, ureum, kreatinin, hemoglobin, hematokrit, leukosit dan hasil pemeriksaan foto toraks serta ekokardiografi.

Subyek kemudian menjalani prosedur angiografi koroner. Setelah dipastikan ada stenosis bermakna, maka diberikan nitroglicerine intra-arterial 300 mikrogram diikuti perekaman EKG dan perubahan tekanan darah. EKG direkam dengan kecepatan 50 mm/detik, sampai 30 beat sesudah pemberian nitroglicerine. Pemberian nitroglicerine dilakukan pada fase Pra-PTCA dan Paska-PTCA. Semua tindakan direkam di komputer dan pada kertas EKG bila ruangan tindakan tidak mempunyai alat rekaman komputer. Kemudian jarak interval RR dihitung dengan memakai mikrometer Mitutoyo. Nilai SBR diketahui setelah mendapatkan perbandingan interval RR dengan tekanan darah sistolik dari 20 beat interval, sampai ada penurunan tekanan darah sistolik terendah setelah pemberian nitroglicerine.

## Analisa Statistik

Pengelolaan data dilakukan dengan bantuan komputer, menggunakan perangkat lunak SPSS for windows versi 15.0. Masing-masing kelompok menggunakan skala pengukuran numerik dinyatakan dengan nilai rerata dan simpang baku, *range* dan minimum maksimum. Data kategorik diukur dalam jumlah dan persentase. Perbedaan 2 nilai rerata akan diuji dengan uji beda t test. Dinyatakan berbeda bermakna bila  $p < 0,05$ .

## Hasil

Terdapat 20 pasien yang memenuhi kriteria inklusi ikut dalam penelitian ini. Tetapi hanya data 19 pasien saja yang dianalisis, karena satu pasien menunjukkan nilai SBR paska-PTCA yang meningkat lebih dari lima kali lipat dibanding pra-PTCA. Selama pemberian nitrogliserin pada 19 subyek tersebut, tidak ada komplikasi baik Pra-PTCA maupun Paska-PTCA.

## Karakteristik subyek penelitian

Umur rerata subyek  $57,5 \pm 9,3$  tahun, laki-laki 42% dan perempuan 58%. IMT rerata  $27,6 \pm 4,2$  kg/m<sup>2</sup>, menurut WHO Asia Pasifik tergolong obesitas ( $> 24$  kg/m<sup>2</sup>). Dari data dasar tampak bahwa, subyek yang mengalami infark (47%) jumlahnya hampir sama dengan yang belum pernah infark (53%).

Tiga faktor risiko terbanyak berturut-turut adalah dislipidemia, merokok dan hipertensi (Tabel 1). Bila dibandingkan dengan total pasien, faktor risiko merokok, hipertensi dan dislipidemia mencapai lebih dari separuh jumlah pasien pada penelitian ini. Sebagian besar pasien mengkonsumsi nitrat (63%), statin (68%), b-Blocker (58%); Calcium antagonis hanya digunakan oleh 32% subyek.

Hasil angiografi koroner memperlihatkan jumlah arteri koroner yang terlibat (1,2 atau 3 pembuluh) hampir berimbang, berturut-turut masing-masing 5,7 dan 7 subyek. Tekanan darah sistolik rerata mencapai  $144 \pm 24,3$  mmHg, menunjukkan bahwa subyek hipertensi pada studi ini relatif terkontrol. Hal ini didukung oleh tekanan darah diastolik yang normal yaitu  $81 \pm 12,1$  mmHg. Umumnya subyek dengan eaksi fraksi yang baik EF  $51,6 \pm 4,7\%$ . Tindakan revaskularisasi PTCA dilakukan pada semua subyek penelitian.

## Perbandingan nilai parameter SBR Pra- dan Paska-PTCA

Nilai parameter SBR yang diamati adalah perubahan interval R-R terhadap perubahan tekanan darah sistolik dengan satuan mili detik/mmHg.

**Tabel 1.** Karakteristik klinis, riwayat infark, faktor risiko, obat-obatan, jumlah pembuluh koroner yang stenosis, hemodinamik, profil lipid, ekokardiografi dan hasil PTCA subyek penelitian.

Variabel	Nilai
Jumlah (n)	19
Umur (rerata ± SB) (tahun)	$57,5 \pm 9,3$
Jenis kelamin	
Laki-laki (n (%))	8 (42)
IMT (rerata ± SB) (kg/m <sup>2</sup> )	$27,6 \pm 4,2$
Riwayat infark miokard (n (%))	9 (47)
Faktor risiko PJK	
Merokok (n (%))	8 (42)
Hipertensi (n (%))	8 (42)
Diabetes Melitus (n (%))	3 (16)
Riwayat Keluarga PJK (n (%))	3 (16)
Dislipidemia (n (%))	11 (57)
Obat-obatan rutin	
Nitrat (n (%))	12 (63)
Beta Blocker (n (%))	11 (58)
Antagonis Kalsium (n (%))	6 (32)
Statin (n (%))	13 (68)
Jumlah lesi pembuluh koroner	
1 pembuluh koroner (n (%))	5 (26)
2 pembuluh koroner (n (%))	7 (37)
3 pembuluh koroner (n (%))	7 (37)
Parameter hemodinamik	
TD sistolik (rerata ± SB)(mmHg)	$144 \pm 24,3$
TD diastolik (rerata ± SB)(mmHg)	$81 \pm 12,1$
Laju jantung (rerata ± SB)(x/mnt)	$74 \pm 12$
Ekokardiografi	
EDD (rerata ± SB) (mm)	$51,0 \pm 14,64$
ESD (rerata ± SB) (mm)	$50,8 \pm 14,5$
EF (rerata ± SB) (%)	$51,6 \pm 14,7$
Nilai Sensitivitas barorefleks (ms/mmHg)	
Pra-PTCA	$2,51 \pm 3,23$
Pasca-PTCA	$1,96 \pm 1,61$
	( $p=0,412$ )

Keterangan: IMT: indeks massa tubuh, PJK: penyakit jantung koroner, TD: tekanan darah, EDD: end diastolic diameter, ESD: end systolic diameter, EF: ejection fraction, PTCA: intervensi koroner per kutan, SB: simpang baku.

Nilai rerata SBR pra-PTCA adalah  $2,51 \pm 3,23$  mili-detik/mmHg, dan paska-PTCA  $1,96 \pm 1,61$  mili-detik/mmHg, secara statistik perbedaan nilai ini tidak bermakna ( $p = 0,412$ ). Apabila diperhatikan dengan seksama, 10 subyek mengalami penurunan nilai SBR paska-PTCA, sedangkan 9 subyek sisanya mengalami kenaikan. Tetapi besar kenaikan dan penurunan antar subyek tampak berimbang (**Gambar 1**), hal inilah yang menyebabkan nilai rerata SBR Pra-PTCA dan Paska-PTCA tidak berbeda bermakna, meskipun terlihat ada kecenderungan penurunan nilai rerata SBR paska-PTCA.

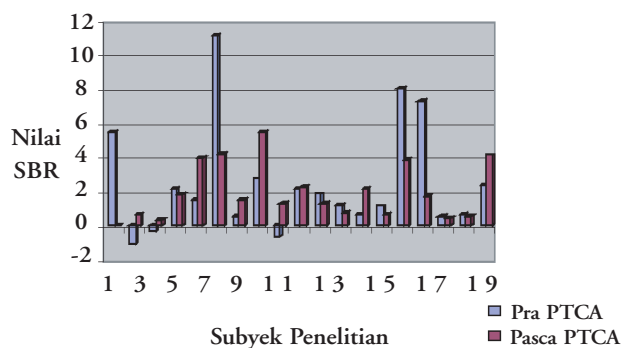
### Hasil analisis bivariat

Tabel 2 menunjukkan hasil analisis bivariat beberapa variabel terhadap perubahan SBR pasca-PTCA dengan uji chi-square. Variabel klinik yang memiliki pengaruh terhadap perubahan SBR (dengan nilai  $p < 0,250$ )<sup>14</sup> adalah nitrat ( $p=0,030$ ) dan merokok ( $p=0,156$ ).

Dari analisis statistik bivariat yang menghubungkan beberapa variabel terhadap perubahan SBR (**tabel 2**) terbukti bahwa merokok dan nitrat memiliki pengaruh terhadap perubahan SBR, walaupun pengaruh itu tidak signifikan (nilai  $P < 0,250$  dan  $> 0,05$ ).

### Hasil analisis multivariat

Analisa multivariat dengan regresi logistik dari berbagai variabel yang diduga mempengaruhi kemaknaan nilai SBR pra-PTCA terhadap nilai SBR paska-PTCA didapatkan bahwa, obat golongan nitrat memiliki pengaruh yang bermakna ( $p = 0,035$ ; OR 18,00).



**Gambar 1.** Grafik perubahan Sensitivitas Barorefleks pada masing-masing subyek penelitian

**Tabel 2.** Hasil analisis bivariat beberapa variabel terhadap perubahan SBR paska-PTCA dengan uji chi-square

	Penurunan SBR		Peningkatan SBR		Crude		p
	n	%	n	%	OR	95%CI	
Kelompok IMT (Kg/m <sup>2</sup> )							
≤ 24	2	20	2	22.2	1.00	Reference	1.000
> 24	8	80	7	77.8	1.14	0.13-10.39	
Merokok							
Tidak	3	30	6	66.7	1.00	Reference	0.179
Ya	7	70	3	33.3	4.67	0.67-32.36	
Hipertensi							
Tidak	7	70	4	44.4	1.00	Reference	0.370
Ya	3	30	5	55.6	3.34	0.05-2.26	
DM							
Tidak	8	80	8	88.9	1.00	Reference	1.000
Ya	2	20	1	11.1	2.00	0.15-26.73	
Family history							
Tidak	9	90	7	77.8	1.00	Reference	0.582
Ya	1	10	2	22.2	0.39	0.03-5.21	
Dyslipidemia							
Tidak	3	30	5	55.6	1.00	Reference	0.370
Ya	7	70	4	44.4	2.92	0.44-19.23	
Nitrat							
Tidak	1	10	6	66.7	1.00	Reference	0.020*
Ya	9	90	3	33.3	18.00	1.50-216.62	
Beta blocker							
Tidak	4	40	4	44.4	1.00	Reference	1.000
Ya	6	60	5	55.6	1.20	0.19-7.44	
Ace Inhibitor							
Tidak	4	40	4	50	1.00	Reference	1.000
Ya	6	60	4	50	1.50	0.23-9.80	
Ca Antagonist							
Tidak	8	80	5	55.6	1.00	Reference	0.350
Ya	2	20	4	44.4	0.31	0.04-2.38	
Statin							
Tidak	3	33.3	2	22.2	1.00	Reference	1.000
Ya	6	66.7	7	77.8	0.57	0.07-4.64	
OHO							
Tidak	9	90	9	100	1.00	Reference	1.000
Ya	1	10	0	0	0.50	0.37-0.79	
One Vessel Disease							
Tidak	8	80	6	66.7	1.00	Reference	0.630
Ya	2	20	3	33.3	0.50	0.06-3.99	
Two Vessel Disease							
Tidak	5	50	7	77.8	1.00	Reference	0.350
Ya	5	50	2	22.2	3.50	0.47-25.90	
Three Vessel Disease							
Tidak	7	70	5	55.6	1.00	Reference	0.650
Ya	3	30	4	44.4	0.54	0.08-3.53	
Kelompok usia							
< 60	5	50	5	55.6	1.00	Reference	1.000
≥ 60	5	50	4	44.4	1.25	0.21-7.62	
Kelompok EF							
< 30	1	10	1	11.1	1.00	Reference	1.00
≥ 30	9	90	8	88.9	1.13	0.06-21.09	

\*Signifikan, IMT: indeks massa tubuh; OHO obat hipoglikemik oral; EF ejection fraction

## Pembahasan

Penelitian ini mencoba menilai/menggambarkan regulasi sistem autonom-barorefleks kardiovaskular pada pasien-pasien yang menderita PJK, serta ingin mengetahui sejauh mana peran revaskularisasi dalam mempengaruhi autonom-barorefleks kardiovaskular. Kekhususan penelitian ini terletak pada metode penilaian regulasi sistem autonom-barorefleks dengan mengukur sensitivitas barorefleks.

Penilaian sensitivitas barorefleks untuk kepentingan klinik diperkenalkan oleh Smyth dkk (1969).<sup>15</sup> Mereka melaporkan bahwa, pemberian fenileprin intravena akan meningkatkan tekanan darah dan sebagai reaksi atas peningkatan tersebut maka terjadi penurunan laju jantung. Sensitivitas barorefleks dinyatakan sebagai penambahan interval denyut (dalam detik) sehubungan dengan peningkatan tekanan darah. Menurut Watkins dkk.<sup>16</sup> metode pengukuran SBR dapat dilakukan dengan pemberian obat-obat vasoaktif, termasuk nitrat. Penelitian kami juga menggunakan preparat nitrat untuk merangsang penurunan tekanan darah yang akan mengakibatkan timbulnya reaksi peningkatan laju jantung sebagai kompensasi dalam upaya mempertahankan curah jantung.

Penelitian yang dilakukan secara prospektif oleh Bauernschmitt, dkk<sup>17</sup> terhadap 18 pasien laki-laki (usia rerata  $66.5 \pm 14.2$  tahun) dengan PJK pasca bedah pintas koroner didapatkan bahwa, SBR bernilai rendah 2 jam sesudah operasi ( $3.9 \pm 1.9$  ms/mmHg; nilai normal: 8). SBR secara signifikan meningkat selama periode ventilasi mekanik (sesudah 4 jam:  $8.4 \pm 3.7$  ms/mmHg,  $p < 0.05$ ; sesudah 6 jam:  $8.4 \pm 3.0$  ms/mmHg,  $p < 0.05$  sebagaimana dibandingkan dengan nilai awal). Pengaturan vagal yang telah stabil tersebut tertekan lagi sesudah ekstubasi ( $2.5 \pm 1.8$  ms/mmHg). Jumlah perubahan-perubahan takhikardia yang lambat kejadiannya, yang disebabkan oleh aktivasi simpatis, mengalami penurunan secara moderat ketika dibandingkan dengan relawan normal. Secara nyata terdapat supresi vagal 20 jam sesudah pembedahan, sementara tonus simpatis tetap bekerja dalam kisaran yang normal.

Pada penelitian kami, nilai rerata SBR pasca-PTCA menurun, namun tidak signifikan. Dengan analisis multivariat dari berbagai variabel yang diduga mempengaruhi SBR ditemukan bahwa hanya nitrat yang memiliki pengaruh terhadap perubahan SBR. Dengan OR 18,00 berarti bahwa pada pemakaian nitrat kronik, risiko untuk mendapatkan disfungsi

barorefleks meningkat 18,00 kali dibandingkan dengan bukan pemakai nitrat.

Sebuah laporan penelitian yang dilakukan Gori dkk<sup>18</sup> bertujuan menilai efek pemberian nitroglicerol secara terus menerus terhadap penyesuaian saraf atas laju jantung pada manusia. Penelitian tersebut dilatarbelakangi oleh fakta bahwa nitric oxide eksogen dan endogen menurunkan aliran keluar (outflow) simpatis dan meningkatkan aliran-keluar vagal. Studi terdahulu pada binatang telah menunjukkan hilangnya efek tersebut pada keadaan toleransi dengan nitrat. Subyek pada penelitian Gori dkk<sup>18</sup> berjumlah 29 orang laki-laki (dengan kisaran usia 18 sampai dengan 32 tahun) menerima GTN (nitroglicerol) transdermal ( $0.6$  mg/jam/24jam) atau tanpa terapi selama enam hari pada uji terkontrol yang paralel. Regulasi refleksi laju jantung dinilai dengan metode sensitivitas barorefleks spontan. Variabilitas laju jantung dihitung keduanya dalam waktu (standar deviasi dari interval RR [RRSD]) dan domain frekuensi *Fast Fourier Transformation* pada interval 10-menit. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa tekanan darah sistolik tidak berubah sesudah pemberian GTN kontinyu, sedangkan rerata interval RR menurun secara signifikan (dari 839 menjadi 781 ms,  $p < 0.05$ ). Nitroglycerin menumpulkan SBR ( $p < 0.05$ ). Ketika dibandingkan dengan subyek yang tidak mendapat perlakuan, RRSD secara signifikan lebih rendah sesudah GTN, sedangkan rasio frekuensi rendah terhadap frekuensi tinggi meningkat (semua  $p < 0.05$ ). Kesimpulan penelitian tersebut adalah GTN kronik menurunkan tonus dan refleksi vagal modulasi laju jantung, dengan akibat meningkatkan pengaruh simpatis yang lebih besar. Yang tidak kalah penting, perubahan-perubahan dalam pengaturan osilasi kronotropik berpotensi memiliki implikasi prognostik negatif baik pada pasien gagal jantung maupun penyakit arteri koroner. Karena GTN kronik mengubah hubungan tekanan darah/laju jantung, maka penelitian tersebut mengusulkan agar berhati-hati ketika menggunakan variabel tersebut sebagai petanda untuk perkembangan toleransi nitrat.

Pada penelitian kami didapatkan rentang SBR yang lebar. Adanya rentang nilai SBR yang cukup lebar ini diakibatkan oleh banyaknya faktor yang mempengaruhi sistem autonom tiap individu serta pasien-pasien pada penelitian ini tidak mempunyai homogenitas variabel, termasuk jumlah pembuluh darah yang stenosis, derajat stenosis dan lamanya menderita PJK.

Pada keadaan iskemik dilaporkan terdapat

sejumlah hal yang berkaitan dengan gangguan sistem autonom-barorefleks, seperti adanya aktivitas berlebihan dari simpatis, pelepasan adenosine dan prostaglandin. Aktivitas simpatis yang berlebihan akan mempengaruhi jalur refleks baroreceptor pada tingkat *vagal neuro-effector junction*, dimana norepinephrine akan menekan pelepasan acetylcholine presynaptik. Akibatnya timbul signal inhibisi untuk menekan aktivitas simpatis efferent (gangguan barorefleks). Adenosine akan melemahkan elektrofisiologi efek dari sistem saraf simpatis baik pada aksi pre atau post-sinapse. Receptor A1 presinaptik mereduksi pelepasan katekolamine dari saraf terminal adrenergik, sedangkan reseptor *post-junctional* akan meniadakan efek katekolamine dengan melemahkan aktivitas adenyl cyclase dan merusak kadar cAMP. Iskemik juga akan meningkatkan prostaglandin, yang akan meningkatkan refleks ventrikel. Peningkatan refleks ventrikel ini menstimulasi reseptor ventrikel dan akan melemahkan sistem barorefleks.

Pada koordinasi efek simpatis dan parasimpatis terdapat fenomena yang disebut *accentuated antagonism*, peningkatan aktivitas vagal akan melemahkan kemampuan aktivitas simpatis untuk meningkatkan fungsi jantung. *Accentuate antagonism* efektif pada tingkat *pre-junctional* dan *post-junctional* pada *neuro-effector junction*. Semakin kuat aktivitas vagal, maka semakin lemah aktivitas simpatis.

Pada kasus infark miokard akut, keadaan iskemik dan infark yang masih baru menyebabkan pe-rangsangan simpatis yang cukup kuat. Hal ini terjadi akibat pelepasan noradrenaline yang berlebihan dalam waktu singkat dan pelepasan adenosine, yang turut menekan pelepasan katekolamine dari saraf adrenergik terminal.

Pada kasus PJK yang kronik, tentunya pe-rangsangan simpatis tidak terlalu berlebihan. Adanya perbedaan fase dan aktivitas simpatis akan memberikan respon barorefleks yang berbeda setelah reperfusi. Dapat dikatakan bahwa, tindakan reperfusi mem-pengaruhi regulasi sistem autonom-barorefleks.

Nilai parameter SBR yang diperoleh merupakan suatu nilai yang menggambarkan fungsi sistem autonom-barorefleks. Gangguan dari sistem saraf autonom mulai dari tingkat jaringan perifer (target organ) sampai tingkat sentral dapat mengganggu lengkung autonom-barorefleks kardiovaskular. Pada pasien PJK gangguan sistem saraf autonom-barorefleks kardiovaskular berada pada tingkat target organ yakni jantung.

Secara rerata nilai SBR paska PTCA subyek penelitian mengalami penurunan, walaupun pada 9 orang mengalami peningkatan yang tidak signifikan. Secara teoritis revaskularisasi akan memperbaiki perfusi dan fungsi barorefleks. Penurunan SBR segera sesudah tindakan revaskularisasi (PTCA) tersebut mungkin disebabkan oleh adanya fenomena "reperfusion injury", suatu fenomena yang lazim ditemui pasca trombolisis, angioplasti maupun bedah pintas koroner. Pada kejadian *reperfusion injury*, *reactive oxygen species* (ROS) dianggap bertanggungjawab terhadap *injury*. ROS akan menyebabkan peroksidasi lipid, menyebabkan oksidasi protein sehingga menjadi inaktif dan menyebabkan kerusakan pita DNA. Dikatakan bahwa, ROS berperan pada infark, nekrosis, apoptosis, aritmogenesis dan disfungsi endotel.<sup>19</sup> Pada kondisi fisiologis yang normal, produksi ROS secara homeostatik dikontrol oleh *scavenger* radikal bebas seperti superoxide dismutase, catalase, dan glutathione peroxidase serta thioredoxin reductase systems. Disamping itu, dari penelitian-penelitian sebelumnya telah dilaporkan bahwa diperlukan waktu paling tidak 24 jam untuk mem-perbaiki fungsi autonom sesudah tindakan revaskularisasi.<sup>20</sup> Sedangkan pada penelitian kami, penilaian SBR hanya dilakukan sekali, yakni segera sesudah tindakan revaskularisasi.

### Keterbatasan Penelitian

Meskipun jumlah sampel dalam penelitian ini sudah memenuhi jumlah sampel minimal sesuai dengan perhitungan secara statistik, namun dengan melihat banyaknya faktor yang mempengaruhi sistem autonom serta subyek penelitian yang tidak homogen, maka jumlah sampel masih kurang untuk mendapatkan hasil yang terpercaya. Disamping itu, parameter penilaian SBR yang dikerjakan bersifat sesaat saja, yakni segera sesudah dilakukan intervensi koroner perkutan, tidak dilakukan secara serial. Hal ini dikarenakan secara teknis sulit dilakukan pengukuran serial pada metode yang bersifat invasif.

### Kesimpulan

Nilai sensitivitas barorefleks sesaat sesudah tindakan revaskularisasi intervensi koroner perkutan mengalami penurunan. Pemakaian kronik obat golongan nitrat dapat memberi pengaruh yang signifikan terhadap sensitivitas barorefleks.



## Saran

Perlu dilakukan penelitian dengan mengukur SBR secara serial paska-PTCA.

## Daftar Pustaka

- Huikuri HV, Castellanos A, Myerburg RJ. Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med* 2001;345:1473-82.
- Schwartz PJ. The autonomic nervous system and sudden death. *Eur Heart J*. 1998;19(suppl F):F72-F80.
- Schwartz PJ, Vanoli E, Stramba Badiale M, et al. Autonomic mechanism and sudden death. New insights from analysis of baroreceptor reflexes in conscious dogs with and without a myocardial infarction. *Circulation*. 1988;78:969-979.
- La Rovere MT, Mortara A, Specchia G, et al. Baroreflex sensitivity, clinical correlates and cardiovascular mortality among patients with a first myocardial infarction: a prospective study. *Circulation*. 1988;78:816-824.
- Farrel TG, Odemuyiwa O, Bashir Y, et al. Prognostic value of baroreflex sensitivity testing after acute myocardial infarction. *Br Heart J*. 1992;67:129-137.
- Schwartz PJ, La Rovere MT, Vanoli E, Autonomic nervous system and sudden cardiac death: experimental basis and clinical observation for post-myocardial infarction risk stratification. *Circulation*. 1992;85(suppl I):I77-I91.
- Maria Teresa La Rovere, MD; Gian Domenico Pinna, MS; Stefan H. Hohnloser, MD; Frank I Marcus, MD; Andrea Mortara, MD; Ryuji Nohara, MD; J. Thomas Bigger Jr, MD; A John Camm, MD; Peter J Schwartz, MD; on behalf of the Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction (ATRAMI) Investigators. Baroreflex Sensitivity and Heart Rate Variability in the Identification of Patients at Risk for Life-Threatening Arrhythmias Implication for Clinical Trials. *Circulation*. 2001;103:2072-2077.
- Stein PK, Kleiger RE. Insight from the study of heart rate variability. *Annu Rev Med*. 1999;50:249-61
- Mrowka R, person P, Theres H, Patzak A. Blunted arterial baroreflex causes 'pathological' heart rate turbulence. *Am J Physiol regulatory Integrative Comp Physiol*. 2000; 279: R1171-5.
- Douglas P Zipes, MD. Influence of Myocardial Ischemia and Infarction on Autonomic Innervation of Heart. *Circulation*. 1990;82:1095-1105.
- Bonnemeier H, Wiegand U, Friedlbinder J, et al. Reflex cardiac activity in Ischemia and reperfusion: Heart rate turbulence in patients undergoing direct percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Circulation*. 2003; 108:958-964.
- Parati G, Di Rienzo M, Mancia G. How to measure baroreflex sensitivity: from the cardiovascular laboratory to daily life. *Journal of Hypertension* 2000;18(1):7-19.
- Bashore T, Bates E, Berger P, et al. American College of Cardiology / Society for Cardiac Angiography and Interventional Clinical Expert Consensus Document and Cardiac Laboratory Standards. A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Document. *JACC* 2001;37(8):2170-2214.
- Bastaman Basuki, Regresi Logistik. Dalam: Aplikasi metode kasus-kontrol. Bagian Kedokteran Komunitas, FK UI, tahun 2000: hal 132-169.
- Smyth HS, Sleight P, Pickering GW. Reflex regulation of arterial pressure during sleep in man: a quantitative method of assessing baroreflex sensitivity. *Circ Res* 1969;24:109-121.
- Watkins, L.L.; Fainman, C.; Dimsdale, J.; Ziegler, M.G. Assessment of baroreflex control from beat-to-beat blood pressure and heart rate changes: a validation study. *Psychophysiology* 1995. 32; 4:411-414.
- Bauernschmitt, R. Malberg, H. Kopp, B. Schmidt, T. Lange, R. Alteration of baroreflex sensitivity early after cardiac surgery. (Abstract) *Computers in Cardiology* 2000, 57-59.
- Gori T, Floras JS, Parker JD. MD Effects of nitroglycerin treatment on baroreflex sensitivity and short-term heart rate variability. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2000-5.
- Venardos MK, Kaye MD. Myocardial ischemia-reperfusion injury, antioxidant enzyme systems and selenium: review. *Curr Med Chem* 2007;14(14):1539-49.
- Brockmann G, Wessel N, Malberg H, Lange R, Bauernschmitt R. Recovery of Heart rate variability and baroreflex sensitivity following open heart surgery. *Computers in Cardiology* 2006;33:865-868.