

## Factors Affect Heart Rate Recovery After Symptom-limited Exercise Stress Testing

Henry A.P. Pakpahan, Andria Priyana, Adnil Basha, Basuni Radi

**Background.** Heart rate recovery (HRR) has been recognized as an independent predictor of mortality.

**Objective.** To identify factors that may affect HRR in patient with unknown coronary artery disease (CAD).

**Methods.** This cross sectional study was performed in National Cardiac Center Harapan Kita. We reviewed the chart of patients with unknown CAD who underwent symptom-limited exercise stress testing for medical check up between January – December 2006. Factors that may influence HRR were recorded including current medications, peak exercise heart rate (HR), HR after 3-minute recovery, and the ischemic response to exercise. HRR was defined as the change in HR from peak exercise to 3-minute recovery. We further categorized patients to normal or abnormal HRR by using mean HRR as cut off value. All factors related to HRR and normal/abnormal categories were analyzed.

**Results.** There were 188 patients aged  $48 \pm 11$  years. HRR significantly influenced by male sex ( $p=0.003$ ), hypertension ( $p=0.028$ ),  $\beta$ -blocker ( $p=0.03$ ), calcium channel blocker ( $p=0.008$ ), aspirin ( $p<0.001$ ), and provoked ischemia ( $p=0.005$ ). Using mean HRR (57x) as cut off, patients were classified as having normal ( $HRR < 57x$ ) or abnormal ( $HRR \geq 57x$ ). On further analysis, there was significant association between age ( $p=0.003$ ), male sex ( $p=0.02$ ), hypertension ( $p=0.02$ ), use of  $\beta$ -blocker ( $p=0.026$ ) and aspirin ( $p<0.005$ ).

**Conclusion.** In patients with unknown CAD who underwent symptom-limited exercise stress testing, HRR was influenced by age, male sex, hypertension, the presence of provoked ischemia, use of  $\beta$ -blocker, calcium channel blocker, and aspirin.

Department of Cardiology and  
Vascular Medicine, Faculty of  
Medicine - University of Indonesia  
National Cardiac Center, Harapan  
Kita, Jakarta

(J Kardiol Ind 2007;28:338-342)

**Keywords:** Heart rate recovery, coronary artery disease

## Faktor-faktor Yang Mempengaruhi *Heart Rate Recovery* Pada Pasien Yang Menjalani Uji Latih Jantung Dengan Beban

Henry A.P. Pakpahan, Andria Priyana, Adnil Basha, Basuni Radi

**Latar belakang.** *Heart rate recovery* (HRR) merupakan prediktor independen kematian pada pasien penyakit jantung.

**Tujuan penelitian.** Mengidentifikasi faktor-faktor yang mempengaruhi HRR pada pasien tanpa riwayat penyakit jantung koroner (PJK) yang menjalani uji latih jantung dengan beban (ULJB).

**Metode.** Penelitian ini bersifat potong lintang, dilakukan di Rumah Sakit Jantung dan Pembuluh Darah Harapan Kita antara bulan Januari dan Desember 2006. Dilakukan penelusuran data pasien tanpa riwayat PJK yang menjalani ULJB untuk *medical check up* dan identifikasi faktor-faktor risiko serta obat-obatan, dilanjutkan pengukuran HRR dengan cara menghitung selisih denyut jantung saat puncak latihan (*peak*) dan istirahat (*recovery*) menit ke-3. Dilakukan uji univariat untuk melihat sebaran faktor-faktor risiko dan obat-obatan, dilanjutkan uji bivariat untuk melihat hubungan antara faktor-faktor tersebut dengan HRR. Nilai batas kenormalan HRR ditentukan berdasarkan nilai rerata HRR setelah 3 menit.

**Hasil.** Terdapat 188 pasien yang menjalani ULJB, sebagian besar (59%) laki-laki dengan rentang usia  $48 \pm 11$  tahun. HRR berhubungan bermakna dengan jenis kelamin laki-laki ( $p=0.003$ ), adanya hipertensi ( $p=0.028$ ), konsumsi penekut reseptor beta ( $p=0.03$ ), antagonis kalsium ( $p=0.008$ ), aspirin ( $p<0.001$ ), serta hasil ULJB yang menunjukkan respon iskemik ( $p=0.005$ ). Berdasarkan nilai rerata (HRR  $57x$ ), HRR digolongkan menjadi normal ( $< 57x$ ) pada 107 pasien (54%) dan abnormal (HRR  $= 57x$ ) sebanyak 87 pasien (46%). Berdasarkan kategori ini, terdapat hubungan bermakna antara usia ( $p=0.003$ ), jenis kelamin laki-laki ( $p=0.02$ ), adanya hipertensi ( $p=0.02$ ), penekut reseptor beta ( $p=0.026$ ) dan aspirin ( $p=0.005$ ) dengan HRR.

**Kesimpulan.** Pada pasien yang menjalani ULJB, HRR dipengaruhi oleh usia, jenis kelamin, ada tidaknya hipertensi, konsumsi penekut reseptor beta, antagonis kalsium, dan aspirin, serta hasil ULJB.

**Kata kunci:** Heart rate recovery, penyakit jantung koroner

Penurunan *heart rate recovery* (HRR) pasca Uji Latih Jantung dengan Beban (ULJB) yang menandai penurunan aktivitas vagal telah terbukti merupakan prediktor kematian pada penyakit jantung.<sup>1</sup> Waktu penilaian serta titik potong nilai normal yang

digunakan bervariasi dari satu penelitian ke penelitian yang lain. Para peneliti telah melihat beberapa faktor yang berhubungan dengan HRR pada penelitian prospektif, seperti gula darah puasa,<sup>2</sup> usia, jenis kelamin, denyut jantung istirahat, diabetes mellitus (DM), dislipidemia, merokok, penggunaan anti-hipertensi, kebiasaan olah raga,<sup>3</sup> serta rasio trigliserida dan kolesterol HDL.<sup>4</sup>

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui faktor-faktor yang mempengaruhi HRR pada pasien tanpa riwayat Penyakit Jantung Koroner (PJK).

### Alamat korespondensi:

dr. Henry A.P. Pakpahan  
Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular,  
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia  
Pusat Jantung Nasional Harapan Kita, Jakarta

## Metode

Penelitian ini merupakan penelitian potong lintang pada pasien yang menjalani ULJB untuk diagnostik menggunakan alat treadmill Marquette Electronic Inc, Milwaukee, USA. Prosedur dilakukan dengan protokol standar Bruce yang dibatasi oleh keluhan, dilakukan antara Januari hingga Desember 2006 di Pusat Jantung Nasional Harapan Kita. Pasien-pasien ini belum pernah terdiagnosis PJK sebelumnya. Dilakukan penelusuran data pasien diikuti pencatatan faktor-faktor yang dinilai. Dilakukan penghitungan selisih denyut jantung saat puncak latihan dan 3 menit istirahat. Normal atau tidaknya HRR dikelompokkan berdasarkan nilai rerata sampel. Dipilih waktu HRR 3 menit karena alat yang digunakan melakukan pencatatan rutin pada saat 3 menit istirahat. Analisis data dilakukan dengan SPSS 15.0. Data kategorik dianalisis dengan uji *Chi-square*, sedangkan data numerik dengan uji *Student-t*.

## Hasil

Tabel karakteristik dasar sampel dapat dilihat pada **tabel 1**. Sebagian besar sampel pada penelitian ini adalah laki-laki (59%), rerata usia  $48 \pm 11$  tahun. Proporsi pasien hipertensi didapatkan 27%, kebiasaan merokok 17%, dislipidemia 36%, DM 13%, dan riwayat keluarga PJK 19%. Tiga puluh satu pasien (17%) mendapatkan penyekat beta, 16 orang (9%) mendapatkan antagonis kalsium, 32 orang mendapatkan aspirin (17%). Sebagian lagi mengkonsumsi statin dan penyekat EKA (masing-masing 14% dan 12%). Hasil ULJB sebagian menunjukkan respon iskemik positif (17%).

Pada analisis bivariat (**tabel 2**) dapat dilihat bahwa HRR berhubungan bermakna dengan jenis kelamin dan hipertensi. Laki-laki ( $p=0.003$ ) dan pasien hipertensi ( $p=0.028$ ) memiliki HRR yang lebih rendah. Hubungan bermakna juga didapatkan antara konsumsi obat penyekat reseptor beta ( $p=0.026$ ), antagonis kalsium ( $p=0.008$ ) dan aspirin ( $p=0.005$ ). Konsumsi ketiga obat ini menurunkan HRR pasca latihan. Statin dan penyekat EKA tidak mempengaruhi HRR secara bermakna.

Berdasarkan nilai rerata ( $57x$ /menit), HRR dikelompokkan menjadi 2 yaitu HRR abnormal ( $< 57x$ /menit) dan normal ( $= 57 x$ /menit). Dari uji bivariat (**tabel 3**) terhadap normal atau tidaknya HRR

didapatkan bahwa HRR berhubungan bermakna dengan usia ( $p=0.003$ ), jenis kelamin ( $p=0.02$ ), hipertensi ( $p=0.02$ ), konsumsi penyekat reseptor beta ( $p=0.026$ ) dan aspirin ( $p=0.005$ ).

**Tabel 1.** Karakteristik dasar sampel

Variabel	Jumlah (%)	Nilai
Usia (tahun)		$48 \pm 11^*$
Jenis kelamin (laki-laki)	110 (59%)	
Hipertensi	50 (27%)	
Merokok	31 (17%)	
Dislipidemia	68 (36%)	
Diabetes	24 (13%)	
Riwayat keluarga PJK	36 (19%)	
Penyekat reseptor beta	31 (17%)	
Antagonis kalsium	16 (9%)	
Aspirin	32 (17%)	
Statin	27 (14%)	
Penyekat EKA	23 (12%)	
Hasil ULJB (positif)	31 (17%)	
Denyut jantung puncak latihan		$158 \pm 19$
Denyut jantung istirahat 3 menit		$101 \pm 14$
HRR 3 menit		$57 \pm 14$

PJK : penyakit jantung koroner; EKA: enzim konversi angiotensin;

ULJB : uji latih jantung dengan beban; HRR: heart rate recovery

\* usia dipresentasikan dalam rerata  $\pm$  SD

**Tabel 2.** Hubungan antara berbagai variabel dengan HRR

Variabel	Nilai HRR berdasarkan ada tidaknya variabel (rerata $\pm$ SD)		Nilai p
	Ya	Tidak	
Laki-laki	$55 \pm 14$	$61 \pm 14$	0.003*
Hipertensi	$54 \pm 15$	$59 \pm 13$	0.028*
Merokok	$55 \pm 14$	$58 \pm 14$	0.27
Dislipidemia	$57 \pm 14$	$57 \pm 14$	0.96
Diabetes	$54 \pm 13$	$58 \pm 14$	0.18
Riwayat keluarga PJK	$59 \pm 13$	$57 \pm 14$	0.32
Penyekat reseptor beta	$52 \pm 15$	$58 \pm 14$	0.03*
Antagonis kalsium	$49 \pm 14$	$58 \pm 14$	0.008*
Aspirin	$49 \pm 15$	$59 \pm 13$	$< 0.001^*$
Statin	$53 \pm 18$	$54 \pm 18$	0.09
Penyekat EKA	$56 \pm 17$	$57 \pm 14$	0.63
Hasil ULJB (iskemia)	$51 \pm 11$	$59 \pm 14$	0.005*

PJK : penyakit jantung koroner; EKA: enzim konversi angiotensin; ULJB: uji latih jantung dengan beban

\* bermakna, bila nilai  $p < 0.05$

Tabel 3. Faktor-faktor yang mempengaruhi normal atau tidaknya HRR

Variabel	Heart rate recovery		Nilai p
	Abnormal ( $<57$ x/menit)	Normal ( $= 57$ x/menit)	
Umur (tahun)	$46 \pm 11$	$51 \pm 11$	0.003*
Jenis kelamin (laki-laki)	59	51	0.02*
Hipertensi	30	20	0.02*
Merokok	16	15	0.51
Dislipidemia	33	35	0.64
Diabetes melitus	15	9	0.09
Riwayat keluarga PJK	18	18	0.62
Penyekat reseptor beta	20	11	0.026*
Antagonis kalsium	11	5	0.06
Aspirin	22	10	0.005*
Statin	15	12	0.29
Penyekat EKA	11	12	0.87
Hasil ULJB	19	12	0.07

\* Hubungan bermakna, bila nilai  $p < 0.05$

\* Data dipresentasikan dalam jumlah (%), kecuali usia dalam rerata  $\pm$  SD

## Diskusi

Sampai saat ini belum ada kesepakatan tentang waktu penilaian HRR serta batas (*cut-off*) yang digunakan.<sup>3</sup> Watanabe dkk,<sup>5</sup> Cole dkk.<sup>6</sup> dan Diaz dkk<sup>7</sup> menggunakan batasan waktu 1 menit setelah istirahat sebagai penilaian HRR. HRR dikategorikan abnormal bila denyut jantung berkurang  $< 12$  x/menit. Cole dkk<sup>8</sup> dan Panzer dkk<sup>2</sup> menilai HRR setelah 2 menit istirahat dan menggolongkan penurunan denyut jantung =  $42$  x/menit ke dalam kategori abnormal. Shetler dkk.<sup>3</sup> melakukan penelitian dengan menilai HRR hingga menit ke-3 dan ke-5 istirahat. Pada interval ini, HRR juga menjadi prediktor kematian. Dari semua penelitian ini, HRR terbukti memiliki nilai prognostik independen terhadap kejadian kardiovaskuler jangka panjang, dan HRR menit ke-1 dan ke-2 merupakan prediktor yang lebih kuat.<sup>3</sup>

Dari penelitian ini diketahui bahwa HRR berhubungan bermakna dengan usia, jenis kelamin, hipertensi, konsumsi penyekat reseptor beta, antagonis kalsium dan aspirin. Terdapat korelasi negatif antara usia dan HRR ( $r = -0.3$ ;  $p < 0.001$ ). Semakin tinggi usia semakin rendah HRR pasca latihan. Laki-laki juga menunjukkan HRR yang lebih rendah dibanding wanita ( $p = 0.003$ ). Cole dkk melaporkan bahwa HRR berbeda bermakna dengan usia ( $p < 0.001$ ) dan jenis

kelamin ( $p < 0.001$ ).<sup>8</sup> Hasil ini berbeda dengan laporan Vivekananthan dkk yang menunjukkan bahwa HRR berbeda bermakna dengan usia ( $p < 0.0001$ ), namun tidak bermakna dengan jenis kelamin ( $p = 0.23$ ).<sup>1</sup> Shetler dkk menunjukkan bahwa usia berhubungan bermakna dengan HRR ( $p < 0.001$ ), namun ia tidak melaporkan hubungannya dengan jenis kelamin.<sup>3</sup>

Baik Cole dkk<sup>8</sup>, Vivekananthan dkk<sup>1</sup>, Panzer dkk<sup>2</sup> melaporkan hubungan bermakna antara hipertensi dan HRR. Hal yang sama juga tampak pada penelitian ini ( $p = 0.02$ ). Aktivasi sistem renin-angiotensin yang terjadi pada hipertensi diduga menimbulkan gangguan HRR.<sup>3</sup>

Pada penelitian ini dislipidemia dan DM tidak berhubungan dengan gangguan HRR, mungkin karena kriteria penentuan dislipidemia dan DM yang semata-mata didasarkan atas anamnesis, tanpa didukung oleh pemeriksaan laboratorium dan konsumsi obat sebelumnya. Cole dkk menunjukkan bahwa kadar kolesterol HDL, LDL, dan trigliserida berhubungan bermakna dengan HRR.<sup>8</sup> Lebih lanjut Shishehbor dkk menunjukkan bahwa rasio trigliserida-kolesterol HDL berhubungan bermakna dengan HRR, dan mengidentifikasi pasien dengan resistensi insulin yang berisiko lebih tinggi mengalami kematian.<sup>4</sup> Namun, Vivekananthan dkk tidak menemukan adanya hubungan antara hiperkolesterolemia dengan HRR.<sup>1</sup> Panzer dkk menemukan bahwa gula darah puasa yang abnormal menjadi prediktor kematian karena resistensi insulin yang sudah menimbulkan gangguan fungsi saraf otonom.<sup>2</sup>

Konsumsi penyekat reseptor beta berhubungan bermakna dengan HRR, berbeda dengan yang dilaporkan oleh Vivekananthan dkk<sup>1</sup> dan Cole dkk.<sup>6</sup> Penggunaan aspirin juga berhubungan bermakna dengan HRR terlepas dari penggunaan penyekat reseptor beta. Sebaliknya, Vivekananthan dkk tidak menemukan hubungan aspirin dengan HRR.<sup>1</sup> Bagaimana peran obat ini dalam perubahan HRR masih belum diketahui. Kemungkinan karena aspirin diberikan karena dugaan adanya PJK. Meskipun demikian, hubungan antara aspirin dan HRR tetap bermakna meskipun pasien dengan ULJB positif dikeluarkan dari analisis. Penyekat EKA tidak berhubungan bermakna pada penelitian ini. Hal sebaliknya ditemukan oleh Vivekananthan dkk.<sup>1</sup>

Cole dkk<sup>6</sup> dan Vivekananthan dkk<sup>1</sup> menunjukkan hubungan bermakna antara antagonis kalsium non dihidropiridin dengan HRR. Pada penelitian ini hubungan bermakna juga ditemukan, namun tidak

dibedakan antara berbagai jenis antagonis kalsium yang diberikan. Statin tidak berhubungan dengan HRR pada penelitian ini seperti juga yang dilaporkan oleh Cole dkk.<sup>6</sup> Hasil ULJB menunjukkan HRR yang lebih rendah pada pasien dengan respon iskemia positif menurut rekaman elektrokardiografi standar ( $p=0.005$ ). Ada tidaknya iskemia (dengan kemungkinan PJK) mungkin berkaitan penting dengan penurunan HRR pada pasien-pasien dalam penelitian ini.

Setelah HRR dikelompokkan berdasarkan nilai rerata, usia, jenis kelamin, hipertensi, konsumsi penyekat beta dan aspirin tetap berhubungan bermakna dengan HRR. Tidak demikian halnya dengan konsumsi antagonis kalsium dan hasil ULJB yang menjadi tidak bermakna. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh nilai batas normal atau tidaknya HRR belum mencerminkan batas sesungguhnya sehingga kedua variabel terakhir menjadi tidak bermakna.

Pada penelitian-penelitian terdahulu nilai prognostik HRR telah ditunjukkan pada studi prospektif. Hal yang sama juga perlu dilakukan pada penelitian ini untuk melihat pengaruh jangka panjang HRR pada prognosis. Demikian juga penentuan normal atau tidaknya HRR yang dikategorikan berdasarkan nilai rerata. Perlu dilakukan studi prospektif untuk menentukan batas kenormalan HRR berdasarkan kejadian kardiovaskular.

## Kesimpulan

Berbagai faktor yang mempengaruhi HRR pada pasien yang menjalani ULJB diagnostik adalah: usia, jenis kelamin, hipertensi dan penggunaan penyekat reseptor beta, antagonis kalsium dan aspirin, serta hasil ULJB.

## Keterbatasan

Normal atau tidaknya HRR pada penelitian ini ditentukan berdasarkan nilai rerata yang mungkin tidak mencerminkan batas (*cut-off*) sesungguhnya.

## Saran

Perlu dilakukan studi prospektif untuk melihat nilai prognostik HRR, penentuan ambang normal atau tidaknya HRR berdasarkan luaran (*outcome*) pasien seperti pada penelitian-penelitian yang telah ada, serta nilai prognostik hasil ULJB pada ada tidaknya PJK.

## Daftar Pustaka

1. Vivekananthan DP, Blackstone EH, Pothier CE, Lauer MS. Heart rate recovery after exercise is a predictor of mortality, independent of the angiographic severity of coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:831–8.
2. Panzer C, Lauer MS, Brieke A, Blackstone E, Hoogwerf B. Association of fasting plasma glucose with heart rate recovery in healthy adults. A population-based study. *Diabetes* 2002;51:803–7.
3. Shetler K, Marcus R, Froelicher VF, Vora S, Kalisetti D, Prakash M, et al. Heart rate recovery: validation and methodologic issues. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1980–7.
4. Shishehbor MH, Hoogwerf BJ, Lauer MS. Association of triglyceride-to-HDL cholesterol ratio with heart rate recovery. *Diabetes Care* 2007;27:936–41.
5. Watanabe J, Thamilarsan M, Blackstone EH, Thomas JD, Lauer MS. Heart rate recovery immediately after treadmill exercise and left ventricular systolic dysfunction as predictors of mortality. The case of stress echocardiography
6. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow SJ, Snader CE, Lauer MS. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Eng J Med* 1999;341:1351–7.
7. Diaz LA, Brunken RC, Blackstone EH, Snader CE, Lauer MS. Independent contribution of myocardial perfusion defects to exercise capacity and heart rate recovery for prediction of all-cause mortality in patients with known or suspected coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1558–64.
8. Cole CR, Foody JM, Blackstone EH, Lauer MS. Heart rate recovery after submaximal exercise testing as a predictor of mortality in a cardiovascularly healthy cohort. *Ann Intern Med* 2000;132:552–5.