

***HEART RATE VARIABILITY* SEBAGAI PREDIKTOR READMISI
PADA PASIEN GAGAL JANTUNG SISTOLIK DENGAN FRAKSI
EJEKSI RENDAH DI KOTA MAKASSAR**

***HEART RATE VARIABILITY* AS THE PREDICTOR READMISSION OF
SYSTOLIC HEART FAILURE WITH REDUCED EJECTION FRACTION IN
MAKASSAR CITY**

AGUSTINUS FATOLA



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI KARDIOLOGI DAN KEDOKTERAN VASKULAR
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

***HEART RATE VARIABILITY* SEBAGAI PREDIKTOR READMISI
PADA PASIEN GAGAL JANTUNG SISTOLIK DENGAN FRAKSI
EJEKSI RENDAH DI KOTA MAKASSAR**

Tesis

sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar spesialis

Program Studi PPDS-1 Kardiologi dan Kedokteran Vaskular

Disusun dan diajukan oleh

AGUSTINUS FATOLA

C165182006

kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT JANTUNG DAN PEMBULUH DARAH
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

TESIS
HEART RATE VARIABILITY SEBAGAI PREDIKTOR READMISI PADA
PASIE GAGAL JANTUNG SISTOLIK DENGAN FRAKSI EJEKSI RENDAH
DI KOTA MAKASSAR

AGUSTINUS FATOLA
C165182006

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka penyelesaian studi PPDS 1 Ilmu Penyakit Jantung Dan Pembuluh Darah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 27 April 2023 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,


Dr. dr. Idar Mappangara Sp.PD, SpJP (K)

NIP. 19660721 199603 1004


dr. Akhtar Fajar Muzakkir, SpJP (K)

NIP. 19820525 200812 1003

Ketua Program Studi,

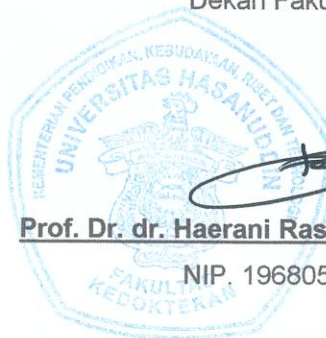
Dekan Fakultas Kedokteran,


Dr. dr. Muzakkir Amir, SpJP (K)

NIP. 19710810 200012 1 003


Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, MKes, SpPD-KGH, SpGK

NIP. 19680530 199603 2 001



TESIS
HEART RATE VARIABILITY SEBAGAI PREDIKTOR READMISI PADA
PASIENT GAGAL JANTUNG SISTOLIK DENGAN FRAKSI EJEKSI RENDAH
DI KOTA MAKASSAR

AGUSTINUS FATOLA
C165182006

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka penyelesaian studi PPDS 1 Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
pada tanggal 27 April 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama,



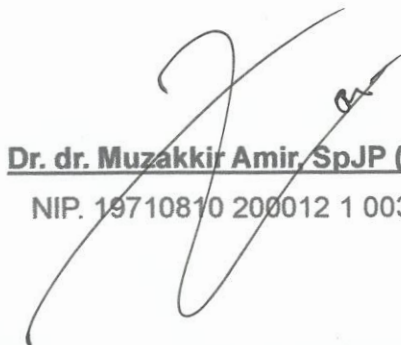
Dr. dr. Idar Mappangara Sp.PD, SpJP (K)
NIP. 19660721 199603 1004

Pembimbing Pendamping,



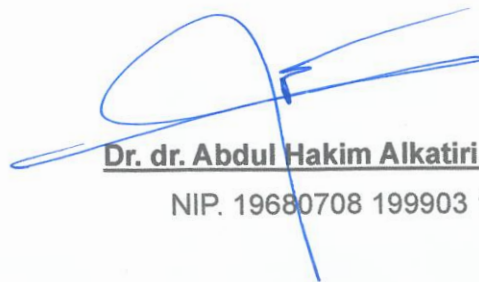
dr. Akhtar Fajar Muzakir, SpJP (K)
NIP. 19820525 200812 1003

Ketua Program Studi,



Dr. dr. Muzakir Amir, SpJP (K)
NIP. 19710810 200012 1 003

Ketua Departemen Kardiologi dan Kedokteran
Vaskular,



Dr. dr. Abdul Hakim Alkatiri, SpJP (K)
NIP. 19680708 199903 1 002

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis berjudul “Heart Rate Variability Sebagai Prediktor Readmisi Pada Pasien Gagal Jantung Sistolik Dengan Fraksi Ejeksi Rendah Di Kota Makassar” adalah benar karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing (Dr. dr. Idar Mappangara Sp.PD, SpJP (K) sebagai Pembimbing Utama dan Dr.dr Muzakkir Amir, SpJP (K) , SpJP (K) sebagai Pembimbing Pendamping). Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin

Makassar, 27 April 2023

Yang menyatakan



AGUSTINUS FATOLA

C165182006

PENETAPAN PANITIA PENGUJI

Tesis ini telah diuji dan dinilai oleh panitia penguji pada
Tanggal 27 April 2023

Panitia penguji Tesis berdasarkan SK Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin

No. 2301/ UN4.6.1/KEP/2023, Tanggal 27 April 2023

Ketua : Dr. dr. Idar Mappangara Sp.PD, SpJP (K)

Anggota : Dr. dr. Muzakkir Amir, SpJP (K)
dr. Akhtar Fajar Muzakkir, SpJP (K)
Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, MKM

Ucapan Terima Kasih

Dengan memanjatkan puji syukur kehadiran Tuhan Yesus, atas segala berkat, karunia, dan lindungan-Nya, sehingga saya dapat menyelesaikan tesis ini sebagaimana mestinya. Penulisan tesis ini merupakan salah satu syarat dalam menyelesaikan pendidikan Spesialis pada Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Saya menyadari bahwa penulisan tesis ini masih jauh dari kesempurnaan baik isi maupun bahasanya, sehingga kritik dan saran yang membangun sangat saya harapkan demi perbaikan selanjutnya.

Dalam kesempatan ini penulis dengan tulus menyampaikan terima kasih kepada Dr. dr. Idar Mappan gara Sp.PD, SpJP (K) sebagai Pembimbing I dan Dr. dr. Muzakkir Amir, SpJP (K) sebagai pembimbing II atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan mulai dari pengembangan minat terhadap permasalahan penelitian ini, pelaksanaan sampai dengan penulisan tesis ini, serta kepada dr. Akhtar Fajar Muzakkir, SpJP (K) yang banyak memberikan masukan terhadap penulis untuk menyelesaikan tesis ini. Terima kasih juga penulis sampaikan kepada Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, MKM. sebagai pembimbing statistik yang telah memberikan arahan dan bimbingan dalam bidang statistik dan pengolahan data dalam penelitian ini.

Penulis juga menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Ketua Program Studi Dr. dr. Muzakkir Amir, SpJP (K), Sekretaris Program Studi dr. Az Hafiz Nashar, SpJP(K), seluruh staf pengajar beserta pegawai di Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang memberikan arahan, dukungan, dan motivasi kepada penulis selama pendidikan.
2. Penasihat akademik penulis dr. Muzakkir SpJP yang telah mendidik dan memberikan arahan selama mengikuti proses pendidikan.
3. Istri tercinta dr. Sharon Angreany, beserta Ananda Chasia dan Chasel tersayang yang telah memberikan kasih sayang yang tulus, dukungan, pengorbanan, doa dan pengertiannya selama penulis mengikuti proses pendidikan.
4. Kedua orang tua penulis, mertua, om dan tante penulis yang telah memberikan restu untuk penulis melanjutkan pendidikan, disertai dengan doa, kasih sayang, dan dukungan yang luar biasa selama penulis menjalani pendidikan
5. Teman sejawat peserta PPDS-1 Kardiologi dan Kedokteran Vaskular khususnya angkatan Critical Eleven, atas bantuan dan kerja samanya selama proses pendidikan.
6. Paramedis dan staf Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular di seluruh rumah sakit jejaring atas kerja samanya selama penulis mengikuti pendidikan.

7. Saudara-saudara dan keluarga besar yang telah memberikan kasih sayang yang tulus, dukungan, doa dan pengertiannya selama penulis mengikuti proses pendidikan.
8. Pasien yang telah bersedia mengikuti penelitian ini sehingga penelitian ini dapat berjalan sebagaimana mestinya.
9. Semua pihak yang namanya tidak tercantum namun telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan tesis ini.

Semoga tesis ini memberikan manfaat dalam perkembangan ilmu pengetahuan pada umumnya serta Ilmu Kardiologi dan Kedokteran Vaskular pada khususnya di masa yang akan datang.

Penulis

AGUSTINUS FATOLA

ABSTRAK

Agustinus Fatola. **Heart Rate Variability Sebagai Prediktor Readmisi Pada Pasien Gagal Jantung Sistolik Dengan Fraksi Ejeksi Rendah Di Kota Makassar** (dibimbing oleh Idar Mappangara, Muzakkir, Akhtar Fajar Muzakkir, dan Andi Alfian Zainuddin)

Pasien gagal jantung mengalami gangguan sistem saraf otonom, beberapa metode dapat digunakan untuk menilai fungsi otonom jantung, salah satunya adalah variabilitas laju jantung atau *heart rate variability* (HRV) yang merupakan dasar dari perubahan parameter hemodinamik, studi menunjukkan bahwa HRV merupakan faktor prognostik independen terhadap mortalitas dan morbiditas jangka panjang pada pasien gagal jantung, juga merekomendasikan pengukuran HRV sebagai prediktor readmisi. Penelitian ini menilai HRV sebagai prediktor readmisi 60 hari paska perawatan pada pasien gagal jantung sistolik. Penelitian ini merupakan penelitian kohort prospektif yang dilakukan pada bulan Juli 2022 – April 2023 pada penderita gagal jantung kongestif yang dirawat inap di Pusat Jantung Terpadu RS. Wahidin Sudirohusodo, Makassar. Enam puluh dua pasien memenuhi kriteria inklusi. Parameter *heart rate variability* (HRV) yaitu SDNN dan RMSSD menunjukkan angka yang lebih rendah ($22,25 \pm 9.74$ dan 22.37 ± 5.83) pada pasien gagal jantung kongestif yang mengalami readmisi daripada yang tidak mengalami readmisi dalam 60 hari (37.68 ± 13.43 dan 35.71 ± 13.47) ($p < 0.05$) dengan nilai AUC masing-masing sebesar 0.836 (83.6%) dan 0.822 (82.2%). Nilai sensitifitas masing-masing (79,2 % dan 66,7%), dan spesifisitas masing-masing (71,1 % dan 76,3%) ($P < 0.001$). Parameter HRV berupa SDNN dan RMSSD dapat dipergunakan untuk prediksi terhadap readmisi dalam ≤ 60 hari pasien gagal jantung dengan sensitivitas dan spesifisitas yang cukup baik.

Kata Kunci : Gagal Jantung Kongestif, Heart Rate Variability, Readmisi

ABSTRACT

Agustinus Fatola. **Heart Rate Variability As The Predictor Readmission Of Systolic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction In Makassar City** (dibimbing oleh Idar Mappangara, Muzakkir, Akhtar Fajar Muzakkir, dan Andi Alfian Zainuddin)

Heart failure patients experience autonomic nervous system disorders, several methods can be used to assess cardiac autonomic function, one of which is Heart Rate Variability (HRV) which is the basis of changes in hemodynamic parameters, studies show that HRV is an independent prognostic factor on mortality and long-term morbidity in heart failure patients, also recommend measuring HRV as a predictor of readmission. This study assessed HRV as a predictor of readmission 60 days post-hospital in patients with systolic heart failure. This research is a prospective cohort study conducted in July 2022 – April 2023 in patients with congestive heart failure who are hospitalized at the Hospital's Integrated Heart Center. Wahidin Sudirohusodo, Makassar. Sixty two patients met the inclusion criteria. The heart rate variability (HRV) parameters, namely SDNN and RMSSD, showed lower numbers (22.25 ± 9.74 and 22.37 ± 5.83) in congestive heart failure patients who had readmissions than those who did not experience readmissions within 60 days (37.68 ± 13.43 and 35.71 ± 13.47) ($p < 0.05$) with AUC values of 0.836 (83.6%) and 0.822 (82.2%) respectively. The respective sensitivity (79.2% and 66.7%), and respective specificity (71.1% and 76.3%) ($P < 0.001$). HRV parameters in the form of SDNN and RMSSD can be used to predict readmission within ≤ 60 days of heart failure patients with fairly good sensitivity and specificity.

Keywords: Congestive Heart Failure, Heart Rate Variability, Readmission

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	i
PERNYATAAN PENGAJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	v
PENETAPAN PANITIA PENGUJI	vi
UCAPAN TERIMA KASIH	vii
ABSTRAK.....	vii
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1 Tujuan Umum.....	3
1.3.1 Tujuan Khusus.....	3
1.4 Hipotesis Penelitian.....	3
1.5 Manfaat Penelitian.....	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Gagal Jantung	5
2.1.1 Etiologi Gagal Jantung	5
2.1.2 Klasifikasi Gagal Jantung.....	6
2.1.3 Patofisiologi Gagal Jantung.....	7
2.1.4 Diagnosis Gagal Jantung	10

2.2	Heart Rate Variability	11
2.2.1	Faktor-Faktor yang Mempengaruhi HRV	13
2.2.1	Indeks Pengukuran HRV	15
2.3	Hubungan HRV dan Gagal Jantung	20
2.4	Readmisi Pada Gagal Jantung	22
BAB 3 KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP		25
3.1	Kerangka Teori	25
3.2	Kerangka Konsep	25
BAB 4 METODE PENELITIAN		26
4.1	Rancangan Penelitian	26
4.2	Tempat dan Waktu Penelitian	26
4.3	Populasi Penelitian	26
4.4	Sampel dan Cara Pengambilan Sampel	26
4.5	Perkiraan Jumlah Sampel	27
4.5.1	Populasi	27
4.5.2	Sampel	27
4.6	Kriteria Inklusi dan Eksklusi	27
4.6.1	Kriteria Inklusi	27
4.6.2	Kriteria Eksklusi	28
4.7	Izin Penelitian dan Ethical Clearance	28
4.8	Alur Penelitian	28
4.9	Cara Kerja	29
4.9.1	Subyek Penelitian	29
4.9.2	Cara Penelitian	29
4.10	Definisi Operasional	29
4.11	Pengolahan Data dan Analisis Data	30
BAB V HASIL PENELITIAN		31
5.1	Karakteristik Subjek Penelitian	31

5.1.1	Karakteristik Sampel Variabel Numerik	31
5.1.1	Karakteristik Sampel Variabel Kategorik.....	33
5.2	Hubungan Antara Parameter HRV (Jarak SDNN dan RMSSD) Terhadap Readmisi Dalam 60 Hari	35
5.2.1	Perbandingan antara Parameter HRV (SDNN dan RMSSD) Terhadap Readmisi Dalam 60 hari	35
5.2.2	Sensitivitas Dan Spesifisitas Parameter HRV (SDNN dan RMSSD) Terhadap Readmisi Dalam 60 hari	36
5.3.1	Perbandingan antara Resting HR Terhadap Readmisi Dalam 60 hari.....	39
5.3.2	Sensitivitas Dan Spesifisitas Resting HR Readmisi Dalam 60 Hari	40
5.4	Hubungan Antara Parameter HRV (SDNN dan RMSSD) Terhadap Resting HR.....	42
BAB VI PEMBAHASAN		45
6.1	Karakteristik Penelitian	45
6.2	Kejadian Readmisi-60 hari dengan data Parameter HRV	46
6.3	Hasil Analisis Resting Heart Rate terhadap Readmisi-60 hari dan Parameter HRV (SDNN dan RMSSD).....	50
6.4	Kelebihan dan Keterbatasan Penelitian	54
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN		56
7.1	Kesimpulan	56
7.2	Saran	56
DAFTAR PUSTAKA		57

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Patomekanisme sistem saraf otonom pada gagal jantung	17
Gambar 2.2 Algoritma diagnosis gagal jantung	19
Gambar 2.3 Heart Rate Variability	20
Gambar 2.4 Skema pengaruh sistem saraf otonom pada jantung.	20
Gambar 2.5 Spektrum HRV	26
Gambar 2.6 Tiga fase tingkatan resiko terjadinya readmisi	31
Gambar 2.7 Penyebab readmisi pada 31 – 60 hari pasca rawat inap	32
Gambar 3.1 Kerangka Teori.....	33
Gambar 3.2 Kerangka Konsep	33
Gambar 4.1 Alur Penelitian.....	36
Gambar 5.1 Kurva ROC Parameter HRV dalam menilai Readmisi 60 hari	45
Gambar 5.2 Kurva Kaplan-Meier Readmisi 60 Hari berdasarkan SDNN	46
Gambar 5.3 Kurva Kaplan-Meier Readmisi 60 Hari berdasarkan RMSSD	46
Gambar 5.4 Diagram Box-Plot Perbandingan Resting HR terhadap Readmisi	47
Gambar 5.5 Kurva ROC RHR terhadap Readmisi 60 Hari.....	49
Gambar 5.6 Kurva Kaplan-Meier Readmisi 60 Hari berdasarkan RHR.....	50
Gambar 5.7 Scatter Plot RHR dan SDNN	51
Gambar 5.8 Diagram Korelasi RHR dan SDNN	51
Gambar 5.9 Scatter Plot RHR dan RMSSD.....	52
Gambar 5.10 Diagram Korelasi RHR dan RMSSD.....	52

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Berbagai etiologi gagal jantung	14
Tabel 2.2 Variabel pengukuran metode <i>Time Domain</i>	24
Tabel 2.3 Nilai rujukan normal pada metode time domain.....	25
Tabel 2.4 Nilai rujukan normal <i>Short-Term</i> pada metode time domain	25
Tabel 2.5 Nilai Normal <i>Frequency Domain</i>	26
Tabel 4.1 Parameter HRV	38
Tabel 5.1 Karakteristik Sampel.....	39
Tabel 5.2 Uji Normalitas.....	40
Tabel 5.3 Karakteristik Sampel Kategorik.....	42
Tabel 5.4 Perbandingan Parameter HRV terhadap Readmisi 60	43
Tabel 5.5 Analisis Multivariat Faktor Risiko Terhadap Readmisi 60	44
Tabel 5.6 Analisis ROC Parameter HRV dalam Readmisi 60.....	45
Tabel 5.7 Perbandingan RHR terhadap Readmisi 60.....	47
Tabel 5.8 Analisis ROC RHR Terhadap Readmisi 60.....	48
Tabel 5.9 Korelasi HRV dengan RHR.....	51

DAFTAR SINGKATAN

ApEn	<i>Approximation Entropy</i>
AF	<i>atrial fibrillation</i>
CABG	<i>coronary artery bypass graft</i>
DFA	<i>Detrended Fluctuation Analysis</i>
EKG	<i>elektrokardiografi</i>
HF	<i>high frequency</i>
HRV	<i>heart rate variability</i>
ICCU	<i>intensive cardiac care unit</i>
LF	<i>low frequency</i>
L/RBBB	<i>left/right bundle branch block</i>
LVAD	<i>left ventricular assisting device</i>
MACE	<i>major adverse cardiac event</i>
MI	<i>myocardial infarction</i>
NSTEMI	<i>non-ST segment elevation myocardial infarction</i>
PCI	<i>percutaneous coronary intervention</i>
PJK	<i>penyakit jantung koroner</i>
PPG	<i>pulse photoplethysmography</i>
PRV	<i>pulse rate variability</i>
RMSSD	<i>square root of mean squared differences of consecutive normal-to-normal intervals</i>
SCD	<i>sudden cardiac death</i>
SDANN	<i>standard deviation of 5-min averages</i>
SDNN	<i>standard deviation of normal-to-normal interval</i>
SKA	<i>sindrom koroner akut</i>
STEMI	<i>ST segment elevation myocardial infarction</i>
SVT	<i>supraventricular tachycardia</i>
TIMI	<i>Thrombolysis in Myocardial Infarction</i>
UAP	<i>unstable angina pectoris</i>
ULF	<i>ultra-low frequency</i>
VF	<i>ventricular fibrillation</i>
VLF	<i>very-low frequency</i>
VT	<i>ventricular tachycardia</i>

HASIL PENELITIAN

***HEART RATE VARIABILITY* SEBAGAI PREDIKTOR READMISI PADA PASIEN
GAGAL JANTUNG SISTOLIK DENGAN FRAKSI EJEKSI RENDAH DI KOTA
MAKASSAR**

***HEART RATE VARIABILITY* AS THE PREDICTOR READMISSION OF
SYSTOLIC HEART FAILURE WITH REDUCED EJECTION FRACTION IN
MAKASSAR CITY**



Oleh :

dr. Agustinus Fatola
C165182006

Pembimbing :

Dr. dr. Idar Mappangara Sp.PD, SpJP (K)

Dr. dr. Muzakkir Amir, SpJP (K)

dr. Akhtar Fajar Muzakkir, SpJP (K)

Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, MKM

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS PROGRAM STUDI ILMU JANTUNG
DAN PEMBULUH DARAH
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR

2023

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Gagal jantung merupakan masalah kesehatan utama di negara-negara Asia, dan prevalensinya lebih tinggi dibandingkan dengan negara Barat. Saat ini, 5.7 juta penduduk di Amerika Serikat terdiagnosis dengan gagal jantung, dan diperkirakan akan meningkat hingga lebih dari 8 juta penderita pada tahun 2030. Di kawasan Asia Tenggara terdapat sekitar 9 juta penderita gagal jantung dengan prevalensi 6.7% di Malaysia dan 4.5% di Singapura. (Savarese and Lund, 2017). Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (Riskesmas) Indonesia tahun 2013, gagal jantung kongestif merupakan penyebab kematian di Indonesia sekitar 9,7% dari keseluruhan penyakit jantung, dengan prevalensi tertinggi di Nusa Tenggara Timur (0,8%), Sulawesi Tengah (0,7%), diikuti oleh Sulawesi Selatan dan Papua (0,5%). (Riskesmas 2013)

Gagal jantung adalah suatu kondisi klinis berupa kumpulan gejala dengan karakteristik peningkatan aktivitas sistem simpatis serta respon abnormal pada sistem parasimpatis. Aktivasi sistem saraf simpatis berkaitan dengan gangguan refleks-refleks otonom, perubahan terhadap modulasi sentral sistem simpatis, dan peningkatan kadar neurotransmitter simpatis (norepinefrin) beserta gangguan *signalling* reseptor adrenergik β . Peningkatan aktivitas simpatis pada pasien gagal jantung sejatinya adalah mekanisme pertahanan tubuh untuk memenuhi kebutuhan fungsional miokard. Namun paparan kronis terhadap aktivasi simpatis ini pada akhirnya akan semakin memperparah kondisi gagal jantung itu sendiri. (Hanna P et al., 2018)

Van Walraven, dkk, melaporkan bahwa readmisi dapat dicegah sehingga dapat menekan biaya perawatan. Angka rawat inap ulang rumah sakit dapat menjadi indikator yang penting dalam hal kualitas pelayanan. (van Walraven et al., 2012) Kilgore dkk, melaporkan dari 63,678 pasien dari Juli 2005 sampai Desember 2011, yang mengalami gagal jantung kongestif didapatkan angka readmisi 30 hari (22,3%), 60 hari (33,3%), dan dana yang dihabiskan untuk gagal jantung akibat readmisi per pasien sebesar USD 14,631, sedangkan untuk pasien gagal jantung

yang dirawat akibat penyakit lain USD 15,924. (Kilgore et al., 2017). Tingginya angka tersebut bisa dicegah dengan identifikasi yang tepat mengenai pasien yang beresiko tinggi untuk readmisi. Penyakit gagal jantung kongestif terus meningkat insiden dan prevalensinya setiap tahun sehingga sering terjadi readmisi meskipun pengobatan telah diberikan secara optimal. (McAlister et al., 2013)

Pasien dengan gagal jantung mengalami gangguan sistem saraf otonom. Beberapa metode dapat digunakan untuk menilai fungsi otonom jantung, salah satunya adalah variabilitas laju jantung atau *heart rate variability* (HRV) (Huikuri et al., 1995). HRV merupakan variasi dari interval gelombang elektrokardiografi R-R antara detak jantung yang berurutan dan bergantung pada regulasi ekstrinsik dari denyut jantung. HRV dapat menilai sinyal yang bermanfaat untuk memahami keadaan sistem saraf otonom. Pada keadaan normal, terdapat keseimbangan antara sistem saraf simpatis dengan sistem saraf parasimpatis yang mengendalikan denyut jantung. Pasien dengan gagal jantung dapat mengalami perubahan HRV yang berhubungan dengan peningkatan aktivitas simpatis. Pengukuran HRV dapat dilakukan dalam berbagai rentang waktu tertentu. (Camm, A. John et al., 1996)

HRV menggambarkan ketidakseimbangan sistem otonom dan menjadi dasar dari perubahan parameter hemodinamik, bersifat real-time, spesifik, dan menggambarkan prognosis pada pasien gagal jantung. Namun meski memiliki nilai prognostik yang tinggi, HRV belum banyak dilakukan luas dan belum menjadi salah satu parameter dalam praktik kardiovaskular sehari-hari. (Chattipakorn et al., 2007) studi menunjukkan bahwa HRV merupakan faktor prognostik independen terhadap mortalitas dan morbiditas jangka panjang pada pasien gagal jantung, juga merekomendasikan pengukuran HRV sebagai prediktor readmisi yang diukur pada akhir masa perawatan. Nilai HRV segera kembali ke baseline setelah diinduksi oleh manipulasi-manipulasi umum seperti aktivitas fisik ringan, pemberian nitrat, oklusi koroner ringan, dan lain sebagainya. Stimulus yang lebih kuat menimbulkan perubahan HRV yang lebih lama sebelum akhirnya kembali ke nilai baseline. Bersama dengan parameter lain, nilai HRV yang diukur paska perawatan dapat dijadikan sebagai alat stratifikasi risiko yang berguna sebagai pedoman penyesuaian terapi pada pasien gagal jantung. (Musialik-Łydka et al., 2003).

1.2 Rumusan Masalah

Apakah *HRV* dapat dijadikan prediktor readmisi 60 hari paska perawatan pada pasien gagal jantung sistolik.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

- Mengetahui kemampuan *HRV* sebagai prediktor readmisi 60 hari paska perawatan pada pasien gagal jantung sistolik

1.3.1 Tujuan Khusus

- Untuk mengetahui nilai *HRV* pada pasien gagal jantung sistolik dengan fraksi ejeksi rendah yang dirawat di Pusat Jantung Terpadu RSUP wahidin Sudirohusodo.
- Untuk mengetahui korelasi nilai *HRV* dapat digunakan sebagai predictor readmisi pada pasien gagal jantung sistolik.

1.4 Hipotesis Penelitian

- H_0 diterima apabila tidak terdapat peranan *HRV* sebagai prediktor readmisi dalam 60 hari pada penderita gagal jantung sistolik
- H_1 diterima apabila terdapat peranan *HRV* sebagai prediktor readmisi dalam 60 hari pada penderita gagal jantung sistolik

1.5 Manfaat Penelitian

Adapun manfaat yang diperoleh melalui penelitian ini adalah sebagai berikut:

- Bagi ilmu pengetahuan secara teoritis menambah khasanah ilmu pengetahuan dalam hubungannya dengan pelayanan kesehatan dalam kaitannya dengan kejadian rawat inap ulang pada penderita gagal jantung sistolik
- Memberikan masukan bagi RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo khususnya dibidang pelayanan mengenai penggunaan ekokardiografi dalam memprediksi terjadinya rawat inap ulang pada penderita gagal jantung dekompensasi akut sehingga rumah sakit dapat merencanakan program- program intervensi terhadap penderita gagal jantung akut yang dirawat sebelum pulang. Selain itu juga dapat mengurangi biaya subsidi yang dikeluarkan oleh RS mengingat tingginya biaya rawat inap penderita yang rata-rata tidak sebanding dengan tarif yang ditanggung oleh pemberi jaminan.
- Sebagai bahan untuk edukasi pasien agar taat dalam pengobatan dan rutin kontrol, sehingga dapat mengurangi angka readmisi.
- Bagi peneliti menjadi dasar untuk penelitian HRV selanjutnya yang jumlahnya masih sedikit dan belum aplikatif secara luas.
- Bagi peneliti memberikan nilai HRV rujukan untuk penelitian selanjutnya yang menilai risiko kardiovaskular secara sinergis dengan parameter lain.
- Bagi peneliti merupakan salah satu syarat dalam memperoleh gelar spesialisasi di bidang jantung dan pembuluh darah.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Gagal Jantung

Gagal jantung adalah suatu kelainan struktur dan atau fungsi jantung yang menyebabkan kegagalan jantung dalam menghantarkan oksigen dalam jumlah yang sesuai dengan kebutuhan metabolisme jaringan dengan tekanan pengisian yang normal (atau disertai peningkatan tekanan pengisian) (Dickstein et al., 2010)

Gagal jantung dapat pula didefinisikan sebagai kumpulan gejala klinis yang ditandai dengan gejala (misalnya sesak napas, pembengkakan pergelangan kaki dan kelelahan), dapat disertai dengan tanda-tanda (misalnya tekanan vena jugularis tinggi, ronki paru dan edema perifer) yang disebabkan adanya kelainan struktural dan fungsional jantung, yang menyebabkan terjadinya penurunan curah jantung dan atau peningkatan tekanan intrakardiak saat istirahat atau stres (Ponikowski et al., 2016b)

2.1.1 Etiologi Gagal Jantung

Mengenai etiologi, *European Society of Cardiology (ESC) 2016* membagi etiologi gagal jantung secara umum dapat dibagi menjadi tiga yaitu penyakit yang berhubungan dengan miokardium, kondisi “loading” yang abnormal, dan aritmia, seperti yang terdapat pada tabel 1. Tidak terdapat sistem klasifikasi tunggal mengenai etiologi gagal jantung, yang mana antar kategori dapat saling berkaitan. Banyak pasien yang memiliki beberapa patologi yang berbeda baik berhubungan dengan kardiovaskuler atau non-kardiovaskuler. (Ponikowski *et al.*, 2016)

Tabel 2.1 Berbagai Etiologi Gagal Jantung. (Ponikowski *et al.*, 2016)

Penyakit Miokard	Gangguan Proses Pengisian (Loading Condition)	Aritmia
<i>Penyakit Jantung Iskemik</i> <i>Paparan Agen Kardiotoksik</i> <i>Kerusakan Terkait Inflamasi</i> <i>Kerusakan Terkait Infiltratif</i> <i>Kelainan Metabolik</i> <i>Gangguan Genetik</i>	<i>Hipertensi</i> <i>Gangguan Katup dan Struktur Jantung</i> <i>Gangguan Perikard dan Endomiokard</i> <i>Keadaan Curah Jantung Tinggi</i> <i>Volume Overload</i>	<i>Takiaritmia</i> <i>Bradikardia</i> •

2.1.2 Klasifikasi Gagal Jantung

Klasifikasi gagal jantung menurut *New York Heart Association* (NYHA) yang dikutip dari Timby & Smith (2018) klasifikasi dari gagal jantung berdasarkan berat ringannya gejala adalah sebagai berikut:

- Kelas I: Tidak ada keluhan pada aktivitas sehari-hari.
- Kelas II: Bila melakukan aktivitas berat menimbulkan sesak, Berdebar-debar, lelah, nyeri dada. Nampak sehat bila istirahat.
- Kelas III: Aktivitas fisik sangat terbatas, bila melakukan aktivitas ringan menimbulkan sesak, Berdebar-debar, lelah, nyeri dada. Nampak sehat bila istirahat.
- Kelas IV: Gejala insufisiensi jantung terlihat saat istirahat dan memberat ketika melakukan aktivitas ringan.

Berdasarkan sisi jantung yang terkena, gagal jantung terbagi menjadi gagal jantung kiri dan gagal jantung kanan.

- a. Gagal jantung kiri, yaitu kondisi yang mengakibatkan ventrikel kiri gagal memompa darah ke aorta.
- b. Gagal jantung kanan, yaitu kegagalan ventrikel kanan dalam memompa volume diastolik total ke arteri pulmonal yang menyebabkan terjadinya kongesti pada pembuluh vena sistemik (Timby et al., 2018)

Berdasarkan gambaran klinisnya, gagal jantung diklasifikasikan menjadi gagal jantung ke depan (*forward failure*) dan gagal jantung ke belakang (*backward failure*).

- a. *Forward failure* merupakan kondisi dimana terjadi penurunan isi sekuncup dan curah jantung sehingga terjadi kegagalan perfusi, dan mengakibatkan penurunan aliran darah ke organ vital dan perifer.
- b. *Backward failure* merupakan kondisi dimana terjadi peningkatan tekanan pengisian ventrikel akibat ketidaksempurnaan ejeksi ventrikel sehingga menyebabkan kongesti vena dan/atau pulmonal. (Al Habeeb et al., 2009)

Sebagai tambahan, menurut *2016 European Society of Cardiology Guidelines for the diagnosis and treatment of Acute and Chronic heart failure*, kriteria gagal jantung berdasarkan parameter ekokardiografi fraksi ejeksi yaitu penurunan fungsi sistolik (LVEF <40%), *mid-range* (40-49%) dan fraksi ejeksi normal ($\geq 50\%$) (Ponikowski et al., 2018)

2.1.3 Patofisiologi Gagal Jantung

Berbagai faktor bisa berperan menimbulkan gagal jantung. Faktor-faktor ini lalu merangsang timbulnya mekanisme kompensasi yang jika berlebih dapat menimbulkan gejala-gejala gagal jantung. Gagal jantung paling sering mencerminkan adanya kelainan fungsi kontraktilitas ventrikel (gagal sistolik) atau gangguan relaksasi ventrikel (gagal diastolik). (Kemp and Conte, 2012)

Ketika terjadi kerusakan pada miokardium, tubuh melakukan proses-proses

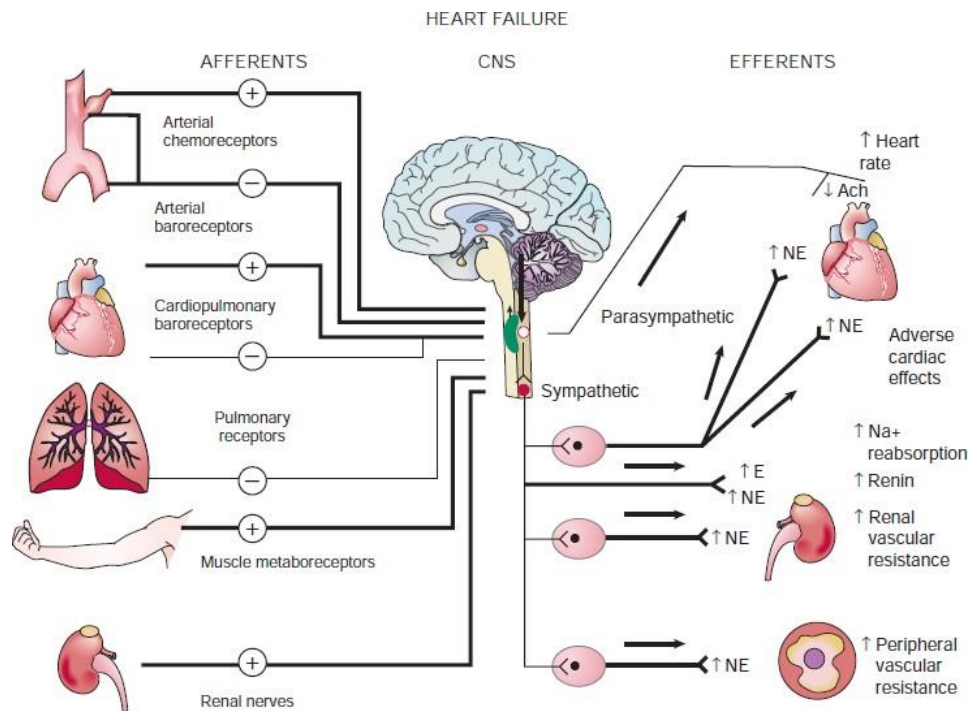
perubahan yang terjadi mulai dari molekul, selular, dan struktural sebagai respon cedera dan menyebabkan perubahan pada ukuran, bentuk, dan fungsi yang disebut remodelling ventricle (left ventricle atau LV remodeling). Terjadinya remodeling ventricle merupakan bagian dari mekanisme kompensasi tubuh untuk memelihara tekanan arteri dan perfusi organ vital jika terdapat beban hemodinamik berlebih atau gangguan kontraktilitas miokardium, melalui mekanisme sebagai berikut: (Mann and Bristow, 2005; Kemp and Conte, 2012)

- Mekanisme Frank-Starling dengan meningkatkan dilasi preload (meningkatkan cross-bridge dalam sarkomer) sehingga memperkuat kontraktilitas.
- Hipertrofi ventrikel, dengan peningkatan massa otot dengan atau tanpa dilatasi ruangan jantung sehingga massa jaringan kontraktil meningkat
- Aktivitas neurohormonal (simpatis dan sistem renin-angiotensin-aldosteron) yang meningkatkan kontraktilitas miokardium, frekuensidenyut jantung, dan resistensi vaskular, dan pelepasan *atrial natriuretic peptide* (ANP)

Mekanisme adaptif tersebut dapat mempertahankan kemampuan jantung memompa darah pada tingkat yang relatif normal, tetapi hanya untuk sementara. Perubahan patologik lebih lanjut, seperti perubahan sitoskeletal, apoptosis, sintesis, dan remodelling matriks ekstraseluler (terutama kolagen) juga dapat timbul dan menyebabkan gangguan fungsional dan struktural. Jika mekanisme kompensasi tersebut gagal, maka terjadi disfungsi kardiovaskular yang berakhir dengan gagal jantung. (Mann and Bristow, 2005)

Gagal jantung kongestif merupakan kondisi dimana jantung sudah tidak mampu lagi untuk memompa darah yang cukup untuk memenuhi kebutuhan metabolisme tubuh. Kondisi gagal jantung adalah titik akhir dari penyakit-penyakit kardiovaskular diantaranya adalah penyakit jantung koroner, infark miokard, hipertensi, kardiomiopati, kelainan jantung kongenital, miokarditis, dan penyakit jantung katup. Apapun penyebabnya, dalam proses kejadian gagal jantung terjadi perubahan kompensatoris dan adaptif guna mempertahankan cardiac output. Salah satu dari perubahan yang terjadi adalah meningkatnya aktivitas simpatis melalui

peningkatan laju katekolamin yang akhirnya akan menginduksi terjadinya peningkatan aktivitas reseptor β (Madamanchi, 2007).



Gambar 2.1 Patomekanisme Gangguan Sistem Saraf Otonom Pada Gagal Jantung (Floras, 2016)

Gagal jantung diawali dengan disfungsi ventrikel kiri yang kemudian memicu serangkaian mekanisme yang tujuan awalnya untuk mengembalikan cardiac output. Respon kompensasi ini untuk sementara dapat tertangani namun lambat laun malah akan semakin memperburuk keadaan gagal jantung itu sendiri. Diantara respon-respon kompensasi yang ada adalah peningkatan sistem saraf simpatis yang berguna untuk memberikan dukungan inotropik pada jantung yang kemudian meningkatkan stroke volume serta resistensi perifer untuk menjaga rerata tekanan perfusi arterial namun pada akhirnya malah mempercepat progresifitas penyakit (Triposkiadis et al., 2009).

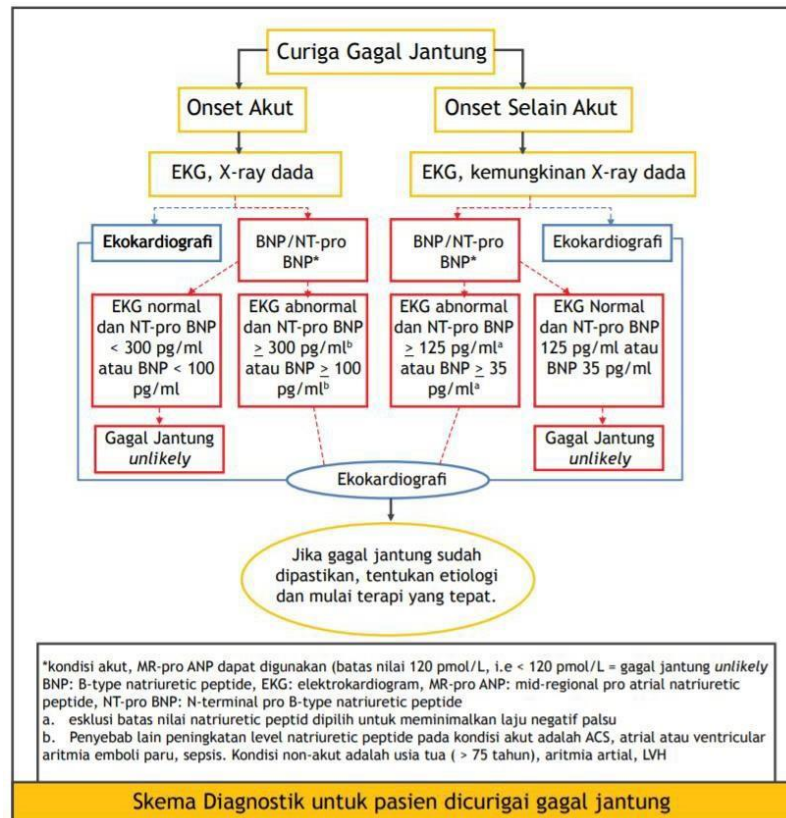
Patomekanisme yang mendasari imbalance otonom pada keadaan gagal jantung meliputi input aferen, modulasi pada tingkatan sentral, serta mekanisme eferen yang mengatur pelepasan dan respon reseptor terhadap neurotransmitter.

Pengaruh input aferen meliputi refleks-refleks mekano dan kemoreseptor, metaboreseptor, serta pengaruh persarafan ginjal. Modulasi tingkatan sentral melalui pusat-pusat kontrol di dalam batang otak. Mekanisme eferen meliputi jaras eferen simpatis dan parasimpatis, serta neurotransmitter dan reseptor yang terlibat (Floras, 2016). Hiperaktivitas simpatis yang ditemui pada kondisi gagal jantung erat kaitannya dengan abnormalitas refleks-refleks kardiovaskular. Pada keadaan gagal jantung, terjadi penekanan secara signifikan terhadap refleks simpatoinhibitor semisal baroreseptor, sebaliknya refleks simpatoeksitatori yaitu refleks aferen simpatis jantung dan refleks kemoreseptor arterial mengalami peningkatan. Fasilitasi sentral refleks aferen dimediasi oleh peningkatan angiotensin II, sitokin-sitokin yang berkontribusi terhadap peningkatan aktivitas simpatis, serta penurunan kadar NO. Efek kronis dari peningkatan sistem simpatis terhadap jantung adalah perubahan struktur dan fungsi sel-sel otot jantung serta struktur interstisial yang pada akhirnya menyebabkan dilatasi serta disfungsi (remodelling) dari ventrikel kiri (Triposkiadis et al., 2009).

2.1.4 Diagnosis Gagal Jantung

Manifestasi klinis pada pasien gagal jantung muncul diawali adanya aktivitas fisik yang berlebihan. Manifestasi gagal jantung yang paling umum adalah dispnea atau disebut juga dengan kesulitan bernafas. Dispnea yang muncul pada saat beraktivitas menunjukkan gejala awal gagal jantung kiri. Ortopnea yaitu dispnea yang terjadi pada saat berbaring, di sebabkan oleh distribusikannya kembali aliran darah dari bagian tubuh yang dibawah ke arah sirkulasi sentral. Dispnea nokturnal paroksismal (Paroxysmal Nocturnal Dyspnea, PND) yaitu pada saat tertidur mendadak terbangun karena adanya kesulitan bernafas atau dispnea. Hal tersebut dipicu oleh timbulnya edema paru interstisial. Batuk yang tidak produktif muncul disebabkan akibat kongesti paru Adanya suara ronchi disebabkan transudasi cairan paru. Hemoptisis bisa terjadi pada pasien gagal jantung karena adanya perdarahan vena bronkial yang terjadi akibat distensi vena. Distensi atrium kiri atau vena pulmonalis dapat menyebabkan kompresi esofagus. Gejala atau manifestasi klinis yang lain adalah disfagia atau adanya kesulitan menelan (Price & Wilson,

2006).Gagal jantung merupakan kumpulan gejala yang kompleks dimana seseorang memiliki tampilan berupa: gejala gagal jantung; tanda khas gagal jantung dan adanya bukti obyektif dari gangguan struktur atau fungsi jantung saat istirahat yang dapat dilihat pada tabel 2.3. Konfirmasi diagnosis gagal jantung dan / atau disfungsi jantung dengan pemeriksaan ekokardiografi. (PERKI, 2020)



Gambar 2.2. Algoritma diagnosis gagal jantung. (PERKI, 2020)

2.2 Heart Rate Variability

Laju jantung adalah interval yang diukur antara dua detak jantung atau antara gelombang R-R pada EKG. Meski secara umum terlihat teratur, dalam hitungan milidetik detak jantung normal justru tidak teratur; pada kenyataannya, hilangnya ketidakteraturan detak jantung merupakan penanda prognostik yang buruk, terutama pada penyakit kardiovaskular. Ketidakteraturan tersebut disebabkan oleh denyut jantung yang berfluktuasi dengan perubahan aktivitas saraf simpatis dan parasimpatis yang merupakan pengatur utama jantung. Fenomena ini

menggambarkan kontrol otonom denyut jantung dan disebut variabilitas denyut jantung atau HRV, Pengukuran HRV dari rekaman holter EKG adalah metode yang berguna untuk menyelidiki besarnya pengaruh sistem saraf otonom pada jantung. Pengukuran variabilitas denyut jantung bersifat non-invasif dan mudah dilakukan pada pasien dengan penyakit jantung. Aplikasi saat ini yang paling penting dari analisis HRV dalam kardiologi klinis adalah pengukuran HRV pada pasien penyakit jantung koroner, di mana penurunan HRV menunjukkan peningkatan risiko kematian jantung. (Camm, A. John et al., 1996)



Gambar 2.3 *Heart rate variability*. (Hoffman et al., 2006)

Konsep mengenai HRV sebenarnya merupakan ide yang sudah dipikirkan sejak lama. Para tabib-tabib pada masa lampau telah mulai mengamati adanya variasi pada frekuensi laju jantung. Herophilus dari Yunani (335-280 sebelum masehi) selain menemukan anatomi arteri dan vena, namun ia juga mengatakan bahwa arteri berdenyut secara berirama. Namun dalam literatur kedokteran Asia Timur, sebelum Herophilus, di antara tahun 800 sampai 200 sebelum masehi terdapat seseorang bernama Bian Que atau Qin Yue Ren. Ia dianggap juga telah mengembangkan teknik diagnosis menggunakan nadi yang merupakan salah satu dari “empat metode diagnosis” dalam pengobatan Tiongkok tradisional. Dalam kedokteran Barat, pengamatan ilmiah terhadap denyut dan tekanan darah arteri dilakukan oleh Stephen Hales pada tahun 1733. Hingga pada tahun 1935, Ludwik Fleck mengamati HRV secara kolektif. Pada tahun 1965, oleh Hon dan Lee, HRV dinilai pada kegawatan janin yang ternyata telah berubah sebelum terjadi

perubahan laju jantung. Hingga dua dekade terakhir, HRV semakin banyak diteliti dan populer karena dianggap sebagai penanda (marker) yang tampaknya menjanjikan. (Camm, A. John et al., 1996)

Pada umumnya analisis HRV dilakukan menggunakan program komputer dan setelah sinyal HRV dianalisis dapat digunakan menjadi salah satu alat diagnosis. Variasi normal dari HRV tergantung dari regulasi sistem saraf otonom, dalam hal ini artinya adalah keseimbangan antara sistem saraf simpatis dan parasimpatis. Peningkatan aktivitas dari simpatis atau penurunan aktivitas parasimpatis akan menyebabkan akselerasi dari jantung. Sedangkan peningkatan kerja parasimpatis atau penurunan kerja saraf simpatis akan menyebabkan deselerasi jantung. Derajat variasi denyut jantung memberikan informasi mengenai fungsi sistem saraf yang mengontrolnya dan kemampuan jantung dalam merespons situasi tersebut. (Shaffer et al., 2017) Pengukuran besarnya fungsi saraf otonom ini dilakukan dengan elektrokardiogram ambulator, bersifat tidak invasif, praktis untuk dilakukan, dan mudah untuk dilakukan kembali pada pasien. Namun pengukuran HRV ternyata lebih kompleks dari yang banyak dipahami. Sistem saraf otonom tersebut dipengaruhi oleh berbagai faktor fisiologis seperti suhu, cardiac output, tekanan darah, respirasi, sistem renin-angiotensin, serta faktor eksternal tubuh. Pada sistem kardiovaskular (Gambar 2.4), sistem saraf simpatis merangsang nodus sinus sehingga berpengaruh pada pemendekan interval RR dan peningkatan laju jantung. Demikian sebaliknya pada sistem saraf parasimpatis merangsang nervus vagus yang akan memperpanjang interval RR dan penurunan laju jantung. Namun walaupun sistem saraf otonom ini akan mempengaruhi laju jantung, namun tidak selalu mempengaruhi perubahan HRV. (Bjökander et al., 2009)

2.2.1 Faktor-Faktor yang Mempengaruhi HRV

Kontrol otonom dilakukan pada setiap denyut jantung secara individual (*beat-to-beat control*) variasi denyut jantung dalam keadaan istirahat timbul karena stimulasi vagal akan menginduksi aktivitas kolinergik dan menghambat aktivitas adrenergik, demikian pula sebaliknya; pada aktivitas, variasi tersebut dipengaruhi stimulasi simpatis yang menginduksi aktivitas adrenergik dan menghambat aktivitas kolinergik. Untuk memberikan pengaruh maksimal, baik sistem simpatis

maupun parasimpatis melepaskan neurotransmitter secara sinkron dengan siklus jantung yang diatur oleh pusat (seperti pusat vasomotor dan respirasi di medula) karena terdapat fluktuasi pada kedua jenis pengaturan tersebut, maka pelepasan neurotransmitter juga berfluktuasi menyesuaikan dengan siklus jantung yang dibutuhkan sehingga timbul HRV. Dengan kata lain, analisis pada HRV sekaligus menilai 4 komponen, yaitu: (1) pusat osilator denyut jantung; (2) sistem saraf otonom; (3) faktor humoral, dan; (4) nodus SA. (Camm, A. John et al., 1996)

Pada orang yang sehat, nodus SA yang terletak pada dinding posterior atrium kanan menginisiasi timbulnya denyut jantung. Karena sel pacu tersebut memiliki membran potensial yang terus berubah-ubah, potensial aksi dibentuk secara periodik dalam frekuensi yang relatif konstan. Frekuensi yang relatif tetap tersebut timbul dari autoritmisitas nodus SA yang dipengaruhi komponen-komponen yang telah disebutkan sebelumnya dengan mengatur variabilitas pada frekuensi yang berbeda. Faktor endokrin yang mempengaruhi HRV meliputi tiroksin, hormon reproduksi, sistem renin-angiotensin, steroid, dan lain sebagainya. Sebagian besar hormon tersebut, terutama steroid dan angiotensin, meningkatkan HRV melalui mekanisme yang diduga terjadi dalam sistem saraf pusat. Selain hormon-hormon tersebut, terdapat pula substansi penting lainnya dalam pengaturan HRV, yaitu adenosin. Adenosin diproduksi di jantung dan kerjanya terbagi menjadi dua metode: (1) meningkatkan denyut jantung di reseptor adenosinergik jantung, dan; (2) meningkatkan denyut jantung dalam kadar sedang-tinggi (dan sebaliknya menurunkan denyut jantung dalam dosis rendah) melalui kemoreseptor traktus solitarius di sistem saraf pusat. (Stauss HM et al., 2003)

Selain menjadi faktor independen dalam kejadian kardiovaskular, variabel usia, jenis kelamin, dan etnis memiliki peran pula terhadap aktivitas HRV. Seiring dengan pertambahan usia, komponen parasimpatis HRV berkurang hingga sekitar usia 80 tahun, kemudian meningkat lagi; peningkatan parasimpatis HRV tersebut merupakan prediktor baik untuk ketahanan hidup pasien lanjut usia. Adapun meski nilai HRV pada perempuan sehat lebih rendah, mereka memiliki parameter parasimpatik yang lebih tinggi daripada laki-laki sehat; hal tersebut diduga berhubungan dengan efek anti-aritmia dan anti-progresivitas PJK sehingga perempuan non-menopause lebih jarang mengalami kejadian kardiovaskular.⁹⁵

Nilai HRV yang lebih rendah ditemukan pada kelompok Afro- Amerika; karena hal tersebut menggambarkan aktivitas simpatis yang lebih besar dan berhubungan dengan kejadian kardiovaskular, maka gambaran tersebut sesuai dengan studi yang menyatakan bahwa prevalensi penyakit kardiovaskular lebih tinggi pada ras kulit hitam. (Grippio AJ et al.,2002)

2.2.1 Indeks Pengukuran HRV

HRV dapat diukur dalam jangka pendek dalam hitungan menit atau dalam jangka panjang, misalnya 24 sampai 72 jam. Di dalam analisis pengukuran HRV dapat dibagi menjadi pengukuran *time domain* dan *frequency domain*.

2.2.1.1 Time Domain

Pengukuran *time domain* adalah pengukuran berdasarkan waktu dan merupakan pengukuran yang sederhana dalam HRV. Pengukuran ini menganalisis laju jantung pada titik tertentu atau interval antara kompleks yang normal. Dalam perekaman EKG kontinu akan dikenali kompleks QRS dan interval RR atau *normal to normal* (NN) yang merupakan jarak antara kompleks QRS normal dari depolarisasi nodus sinus. Metode *time domain* dapat diukur secara statistik atau geometrik. Pengukuran secara statistik adalah penghitungan variabel-variabel dengan menggunakan kaidah statistik seperti rata-rata dan standar deviasi (simpangan baku). Penghitungan secara statistik dapat dibagi dua kelompok yaitu yang dihitung dari interval NN atau yang diturunkan dari perbedaan dari interval NN. Time domain analysis mengukur variasi irama detak jantung atau interval antara dua gelombang QRS yang berurutan pada siklus normal jantung. Dari rekaman EKG, data jarak antara dua gelombang QRS direkam, dan dinamakan normal to normal (NN) interval. Pengukuran dari time domain yang lainnya adalah Standar deviation normal to normal (SDNN) dan merupakan salah satu indeks HRV yang penting. Standar deviation average NN interval (SDANN) dihitung biasanya dalam waktu yang singkat, misalnya 5 menit. Percentage of successive RR intervals yang berbeda lebih dari 50 ms (pNN50) merupakan parameter yang berhubungan dengan parasimpatis dan juga berhubungan dengan *root mean square of successive*

differences (rMSSD). (Camm, A. John et al., 1996)

Keuntungan dari analisis *time-domain* adalah mudah dilakukan dan tetap memberikan informasi prognostik spesifik. Meski begitu, metode ini rentan terhadap bias sekunder yang disebabkan perubahan karakteristik dasar (misalnya peningkatan denyut jantung awal) dan kurang dapat membedakan denyut jantung yang memiliki tampilan numerik (rerata, rentang) yang hampir sama namun dengan gambaran ritme yang berbeda. Komponen yang digunakan dalam pengukuran *time-domain* dapat dilihat pada tabel 2.2

Tabel 2.2 Variabel Pengukuran Metode *Time Domain* pada HRV

Variabel	Satuan	Deskripsi
<i>Pengukuran Statistik</i>		
SDNN	ms	Standar deviasi dari semua interval NN
SDANN	ms	Standar deviasi dari rata-rata interval NN dari semua segmen 5 menit dari seluruh rekaman
rMSSD	ms	Akar kuadrat dari semua penjumlahan kuadrat dari perbedaan antara interval NN
Indeks SDNN	ms	Rata-rata dari deviasi standar dari semua interval NN dari semua segmen 5 menit dari seluruh rekaman
SDSD	ms	Deviasi standar dari perbedaan interval NN
Hitung NN50		Jumlah dari pasangan interval NN yang berdampingan yang lebih dari 50 ms dari seluruh perekaman
pNN50	%	Jumlah NN50 yang dibagi dengan total semua interval NN

Diterjemahkan dari: *Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology.*

Tabel 2.3. Nilai rujukan normal pada metode *time domain*

Variabel	Nilai normal (ms)
Rata-rata RR interval	> 750
SDNN	141 ± 39
SDANN	127 ± 35
rMSSD	27 ± 12

Standar deviation normal to normal (SDNN), Standar deviation average normal to normal (SDANN), dan root mean square of successive differences (rMSSD). Dikutip dari: *Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use.* Eur Heart J. 1996.

Tabel 2.4. Nilai rerata dan rentang nilai *Short term – HRV* pada metode *time domain*

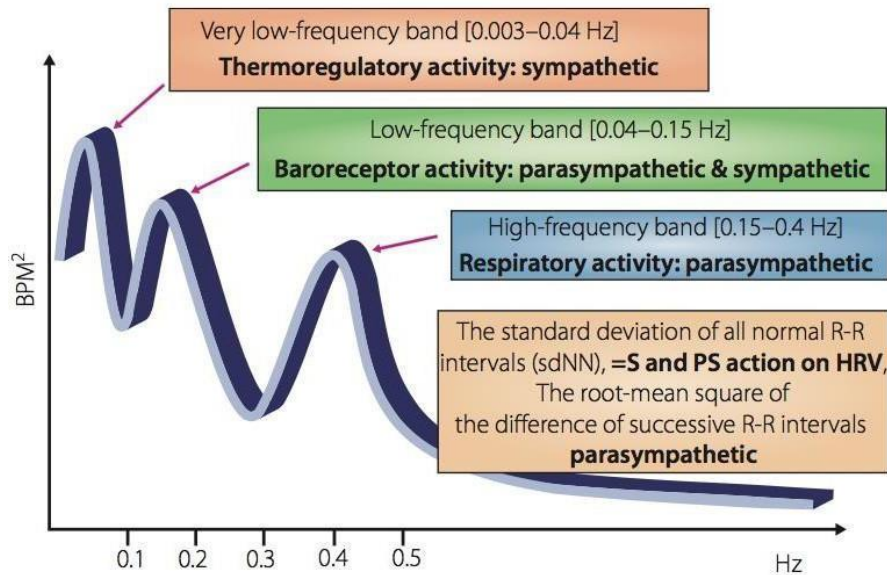
Variabel	Nilai normal (ms)	Rentang (ms)
Rata-rata RR interval	926 ± 90	785-1160
SDNN	50 ± 16	32-93
rMSSD	42 ± 15	19-75

Standar deviation normal to normal (SDNN) dan root mean square of successive differences (rMSSD). Dikutip dari: Nunan D, et al. *A quantitative systematic review of normal values for short- term heart rate variability in healthy adults.* Pacing Clin Electrophysiol 2010;33:1407-1

2.2.1.2 Pengukuran Frequency Domain

Pengukuran *frequency domain* memiliki pemahaman yang lebih rumit dibandingkan *time domain*. Dari metode ini akan didapatkan informasi mengenai perubahan laju jantung dibandingkan laju osilasi pada 4 frekuensi utama. *Total power* adalah suatu estimasi dari daya total dari kerapatan spektrum dalam rentang keseluruhan keempat frekuensi yaitu 0 dan 0,4 Hz. Empat frekuensi utama pada

HRV (gambar 2.6), dengan nilai normal pada tabel 2, adalah *ultra low frequency* (ULF), *very low frequency* (VLF), *low frequency* (LF), dan *high frequency* (HF). Kesemua frekuensi ini menunjukkan aktivitas simpatis dan parasimpatis dari sistem saraf otonom.



Gambar 2.5 Spektrum Frekuensi HRV. (Vinik et al., 2013)

Tabel 2.5 Nilai Normal Pengukuran Metode *Frequency Domain* pada HRV dengan Posisi Supinasi Selama 5 Menit Perekaman

Variabel	Nilai normal (ms^2)
<i>Total power</i>	3466 ± 1018
<i>Low frequency</i> (LF)	1170 ± 416
<i>High frequency</i> (HF)	975 ± 203
LF/HF	1,5 – 2,0

Dikutip dari: *Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Eur Heart J. 1996.*

Ultra low frequency adalah daya spektrum dengan rentang frekuensi di bawah

0,0033 Hz. Karakteristik dan manfaatnya masih tidak diketahui. Untuk menilai frekuensi ini diperlukan perekaman 24 jam. Frekuensi ini biasanya tidak dapat direkam oleh kebanyakan alat holter. *Very low frequency* adalah daya spektrum dengan rentang frekuensi antara 0,0033 dan 0,04 Hz. Parameter ini kemungkinan menunjukkan aktivitas fungsi simpatis. VLF jarang diteliti dan digunakan, namun beberapa penelitian menunjukkan adanya hubungan yang erat dengan LF. Penurunan VLF berhubungan dengan peningkatan parameter inflamasi seperti *C reactive protein*, interleukin 6, dan hitung leukosit. Frekuensi ini juga tampaknya berperan pada proses termoregulasi dan sistem hormonal seperti renin-angiotensin dan testosteron. VLF dapat direkam secara jangka pendek atau jangka panjang. (Camm, A. John et al., 1996)

Low frequency adalah daya spektrum dengan rentang frekuensi antara 0,04 dan 0,15 Hz. Frekuensi ini menunjukkan aktivitas baroreseptor yang merupakan gabungan simpatis dan parasimpatis, yang berhubungan dengan termoregulasi dan aktivitas vasomotor perifer. Baroreseptor merupakan mekanoreseptor yang sensitif terhadap regangan (*stretch*) yang terletak di ruang jantung, vena kava, sinus karotis, dan arkus aorta. Frekuensi LF dapat direkam secara jangka pendek atau jangka panjang. *High frequency* adalah daya spektrum dengan rentang frekuensi antara 0,15 dan 0,4 Hz. Parameter ini menunjukkan aktivitas parasimpatis oleh nervus vagus. Frekuensi HF juga dikenal berhubungan dengan pernafasan karena berhubungan dengan *respiratory sinus arrhythmia*. Frekuensi ini dapat direkam secara jangka pendek atau jangka panjang. *Low frequency* dan *high frequency* dapat dibentuk menjadi sebuah rasio yang disebut rasio LF/HF, yang membandingkan kekuatan (*power*) frekuensi rendah dan frekuensi tinggi. Parameter ini menunjukkan keseimbangan menyeluruh antara sistem saraf simpatis dan parasimpatis yang disebut sebagai keseimbangan simpatovagal. Jika rasio LF/HF tinggi, maka hal ini mencerminkan dominasi dari sistem saraf simpatis, sementara jika sebaliknya maka menunjukkan sistem saraf parasimpatis yang lebih dominan. (Camm, A. John et al., 1996)

2.3 Hubungan HRV dan Gagal Jantung

Faktor-faktor penyakit gagal jantung seperti hipertensi, merokok dan diabetes dapat mempengaruhi fungsi otonom. Peningkatan risiko ini menyebabkan ketidakstabilan listrik di jantung. Stres fisiologis dan patofisiologis mengakibatkan peningkatan kebutuhan miokardium yang kemudian dipenuhi melalui cara peningkatan aktivitas adrenergik. Guna memfasilitasi peningkatan ini, sejumlah neurotransmitter berupa norepinefrin dikeluarkan oleh ujung saraf simpatis di dalam jantung. Setelah berikatan dengan reseptor adrenergik β , serangkaian jalur pensinyalan teraktivasi yang kemudian memberi hasil akhir berupa kenaikan laju jantung, kenaikan kekuatan kontraksi dan relaksasi, serta berbagai penyesuaian metabolik. Keseluruhan perubahan ini akan meningkatkan cardiac output dengan segera. Pada kondisi gagal jantung akut, aktivasi adrenergik terjadi sebagai respon dari berlebihan beban hemodinamik dan/atau dari menurunnya kemampuan pompa jantung. Namun dalam kondisi gagal jantung kronis, mekanisme pertahanan adrenergik yang pada awalnya bermanfaat berubah menjadi maladaptif dan berkontribusi langsung terhadap progresifitas perburukan gagal jantung itu sendiri (Port et al., 2016).

Gagal jantung kongestif merupakan kondisi dimana jantung sudah tidak mampu lagi untuk memompa darah yang cukup untuk memenuhi kebutuhan metabolisme tubuh. Kondisi gagal jantung adalah titik akhir dari penyakit-penyakit kardiovaskular diantaranya adalah penyakit jantung koroner, infark miokard, hipertensi, kardiomiopati, kelainan jantung kongenital, miokarditis, dan penyakit jantung katup. Apapun penyebabnya, dalam proses kejadian gagal jantung terjadi perubahan kompensatoris dan adaptif guna mempertahankan cardiac output. Salah satu dari perubahan yang terjadi adalah meningkatnya aktivitas simpatis melalui peningkatan laju katekolamin yang akhirnya akan menginduksi terjadinya peningkatan aktivitas reseptor β (Madamanchi, 2007).

Pada pasien gagal jantung dapat mempengaruhi HRV sehingga parameter tersebut dapat menjadi prediktor bagi prognosis pada readmisi dan mortalitas. Pada gagal jantung, HRV menurun dengan derajat yang bervariasi; mulai dari ringan (misalnya pada gagal jantung dalam pengobatan) hingga berat (misalnya pada gagal

jantung kelas lanjut). Di sisi lain, penurunan HRV dapat pula mengakibatkan kejadian kardiovaskular dan komplikasinya. Hal tersebut terutama terlihat pada penyakit- penyakit non-kardiovaskular yang menurunkan HRV, seperti stres psikis, depresi, dan ansietas yang diketahui menimbulkan ketidakseimbangan vegetatif, dapat diperhitungkan sebagai faktor risiko kardiovaskular independen. Seiring dengan ditemukannya faktor-faktor yang mempengaruhi HRV, penggunaannya sebagai parameter independen dalam menggambarkan tonus otonom tidak selalu konsisten. Hal tersebut disebabkan pengukuran HRV tidak hanya dipengaruhi oleh tonus otonom, melainkan multifaktorial. Di samping itu, komponen frekuensi dari HRV dapat saja berubah menyerupai gangguan keseimbangan otonom namun sebenarnya tidak. Oleh karena itu, dalam pengukuran HRV, komponen-komponen yang terkandung di dalamnya harus digunakan secara sinergis sebagai indeks pengukuran sehingga dapat meningkatkan nilai prediksinya dalam sebuah kejadian kardiovaskular. (Thayer JR et al., 2010)

Sejumlah penelitian terbaru mengkonfirmasi bahwa HRV secara signifikan mengalami penurunan pada pasien dekomposisi gagal jantung dan penilaian HRV dapat digunakan untuk mengidentifikasi pasien gagal jantung dengan prognosis buruk. Boveda dkk (2010) memeriksa analisis domain waktu HRV pada 190 pasien dengan gagal jantung dan menemukan bahwa HRV yang menurun memiliki nilai prognostik independen. Pada tahun 1998 percobaan multisenter (n = 1071) *The autonomic tone and reflexes after myocardial infarction (ATRAMI)* menunjukkan bahwa HRV berkontribusi penting terhadap stratifikasi risiko pada pasien paska infark dan dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri <35% dan dilaporkan carvedilol, spironolakton dan beta- blocker mengurangi denyut jantung dan meningkatkan HRV pada gagal jantung kongestif. Bilchick dkk (2002) melaporkan bahwa pasien dengan SDNN < 65,3 ms memiliki peningkatan risiko kematian mendadak yang signifikan (p = 0,016). Mereka menunjukkan bahwa HRV adalah prediktor independen dari mortalitas dan secara bermakna dikaitkan dengan kematian mendadak pada pasien dengan kardiomiopati iskemik.

2.4 Readmisi Pada Gagal Jantung

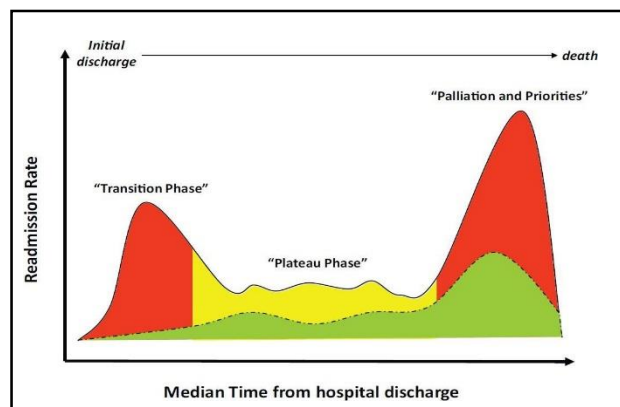
Readmisi atau readmisi paling sering dijumpai pada penderita gagal jantung dalam praktik klinis. Seiring dengan perkembangan terapi medis, kemajuan teknologi dan perbaikan pelayanan medis, angka kematian akibat gagal jantung akut semakin berkurang. Namun, seiring dengan perjalanan penyakit penderita dengan gagal jantung sangat rentan untuk kembali dirawat. (O'Connor, 2017)

Data di Amerika Serikat menunjukkan sebanyak 6,5 juta orang pasien berusia di atas 65 tahun dengan gagal jantung dirawat di rumah sakit setiap tahunnya. Readmisi merupakan prediktor kuat prognostik untuk meningkatnya angka mortalitas pada penderita gagal jantung yang kembali dirawat. Biaya yang dikeluarkan setiap tahunnya mencapai 17,4 juta dollar Amerika. (Gheorghide et al., 2013) Data di Indonesia sendiri meskipun tidak spesifik menyebutkan jumlah biaya yang dikeluarkan untuk gagal jantung, namun dari jumlah biaya yang dikeluarkan Badan Penyelenggara Jaminan Kesehatan (BPJS) untuk penyakit kardiovaskular mencapai 6,67 triliun rupiah per tahun. (Maharani, 2015)

Dalam sebuah analisa kohort yang dilakukan di Kanada terhadap pasien gagal jantung, disimpulkan bahwa terdapat 3 fase tingkatan risiko terjadinya readmisi, yaitu fase transisi, fase plateau, dan fase paliatif (Gambar 2.6). (Chun *et al.*, 2012; Desai and Stevenson, 2012) Dalam studi tersebut ditemukan bahwa 30% dari readmisi terkait penyakit kardiovaskular terjadi dalam 2 bulan pertama pasca hospitalisasi yang pertama, dan 50% terjadi dalam 2 bulan sebelum meninggal. Tingkat ini ditemukan lebih rendah pada fase plateau yang di mana tingkat readmisi hanya berkisar 15 - 20%.(Chun *et al.*, 2012) Temuan yang serupa juga dikemukakan dalam studi Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH), di mana tingkat readmisi ditemukan meningkat terutama pada fase akhir yang mendekati kematian. (Russo *et al.*, 2008) Selain itu, pada sebuah studi yang dilakukan oleh O'Connor, ditemukan bahwa tingkat readmisi pasien gagal jantung adalah mencapai 24% pada 30 hari pertama, dan meningkat hingga 46% pada rentang 60 hari pasca hospitalisasi.(O'Connor *et al.*, 2010)

Pada studi besar Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in

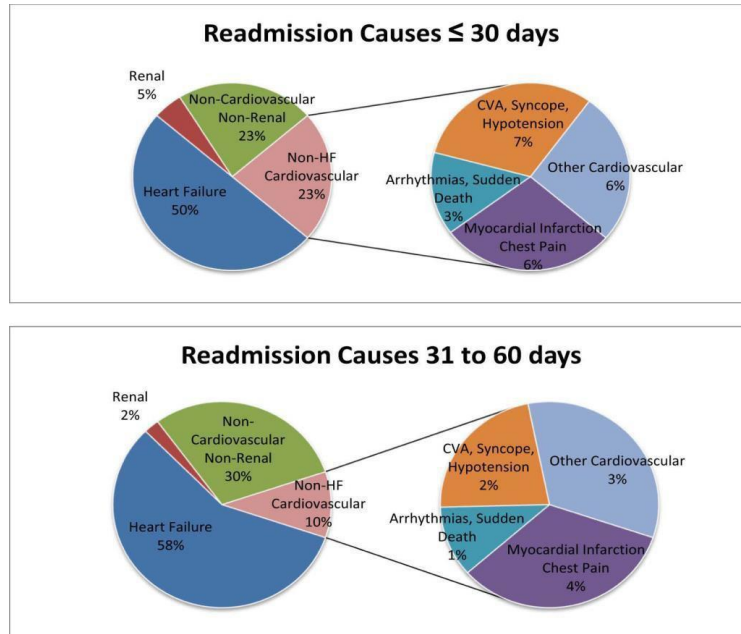
Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF) mencatatkan sebanyak 30% pada pasien gagal jantung mengalami readmisi pada 60-90 hari paska perawatan pertama (Fonarow,2004). Pada studi lain-nya *Initiation Management Predischarge Process for Assesment of Carvedilol Therapy for Heart Failure* (IMPACT-HF) melaporkan penderita dengan penurunan fungsi ejeksi ventrikel kiri kurang dari sama dengan 40% yang mendapatkan carvedilol dini pada rawat inap menunjukkan perbaikan kondisi klinis dan penurunan angka readmisi dalam 60 hari pasca rawat inap.(O'Connor et al., 2005)



Gambar 2.6 Tiga Fase Tingkatan Risiko Terjadinya Readmisi Setelah Perawatan Akibat Gagal Jantung. (Desai And Stevenson, 2012)

Pada studi ini dipertimbangkan penelitian selama 60 hari sebagai jangka waktu yang digunakan dikarenakan terdapat beberapa studi besar yang mencoba untuk membandingkan angka readmisi pada pasien gagal jantung 30 vs 60 hari perawatan. Studi tersebut antara lain *Diuretic Optimal Strategy Evaluation in Acute Heart Failure* (DOSE-AHF), *Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure* (CARRESS HF), *Renal Optimization Strategies Evaluation in Acute Heart Failure* (ROSE-AHF). Pada ketiga studi tersebut sebanyak 856 sampel. Studi tersebut melaporkan sebanyak 273 pasien mengalami rehospitalisasi dan 11 pasien meninggal tanpa readmisi dalam kurun waktu 31-60 hari.(Vader et al., 2016) Dari keseluruhan data menunjukkan bahwa kualitas pelayanan rawat inap dan transisi perawatan lanjut melalui pelayanan rawat jalan perlu lebih ditingkatkan. Rata-rata penderita tidak paham terhadap perubahan terapi yang dilakukan dan sekitar

seperempat perubahan terapi diduga sebagai penyebab pengobatan yang tidak adekuat. Mengurangi kesalahan medis dan meningkatkan komunikasi selama masa transisi dalam perawatan memerlukan perhatian khusus dalam mengurangi angka readmisi. (Fonarow and Ziaecian, 2017)



Gambar 2.7 Penyebab Readmisi Pada 31-60 Hari Pasca Rawat Inap Akibat Gagal Jantung. (Vader Et Al., 2016)