



UNIVERSITAS INDONESIA

**HUBUNGAN TERAPI IVABRADIN PADA PASIEN SINDROM
KORONER AKUT DENGAN KEMATIAN DI RUMAH SAKIT
TANPA FASILITAS INTERVENSI KORONER PERKUTAN**

MARSELL TENDEAN

**PROGRAM ADAPTASI DOKTER SPESIALIS PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN – UNIVERSITAS INDONESIA**

JAKARTA 2018



UNIVERSITAS INDONESIA

**HUBUNGAN TERAPI IVABRADIN PADA PASIEN SINDROM
KORONER AKUT DENGAN KEMATIAN DI RUMAH SAKIT
TANPA FASILITAS INTERVENSI KORONER PERKUTAN**

MARSELL TENDEAN

**PROGRAM ADAPTASI DOKTER SPESIALIS PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN – UNIVERSITAS INDONESIA
JAKARTA 2018**



LEMBAR PERNYATAAN BEBAS PLAGIARISME

Saya yang bertanda tangan di bawah ini menerangkan bahwa karya ilmiah dengan judul :

HUBUNGAN TERAPI IVABRADIN PADA PASIEN SINDROM KORONER AKUT DENGAN KEMATIAN DI RUMAH SAKIT TANPA FASILITAS INTERVENSI KORONER PERKUTAN

Saya susun tanpa plagiarisme sesuai dengan peraturan yang berlaku di Universitas Indonesia.

Jika demikian hari saya terbukti melakukan tindakan plagiarisme atas karya ilmiah ini, saya akan bertanggung jawab sepenuhnya dan menerima sanksi yang ditetapkan oleh Universitas Indonesia.

Jakarta, 18-01-2018

dr. Marshall Tendean



LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS

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

Nama : Marshell Tendean

Tanda tangan :

Tanggal : 18 -01- 2018



HALAMAN PENGESAHAN

Tesis ini diajukan oleh

Nama : dr. Marshall Tendean.

Program Studi : Adaptasi spesialis Ilmu Penyakit Dalam.

Judul Tesis :

Hubungan Terapi Ivabradin pada Pasien Sindrom Koroner Akut
Dengan Kematian di Rumah Sakit tanpa Fasilitas Intervensi Koroner
Perkutan.

Penelitian ini telah dilakukan di lingkungan Departemen Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia dan Disetujui Oleh :

Ketua Program Pendidikan Profesi Dokter Spesialis-I

Dr. dr. Kuntjoro Harimurti, SpPD, K-Ger, MSc

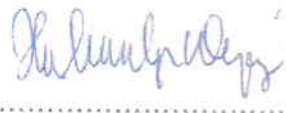
NIP 19591119 198512 1001



Pembimbing I

dr. Ika Prastya Wijaya, SpPD, KKV, FINASIM

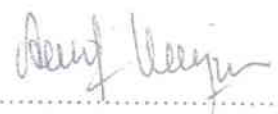
NIP 19680105 199703 1002



Pembimbing II

dr. Arif Mansjoer, M.Epid, SpPD, KKV, KIC

NIP 19730618 200912 1002





LEMBAR PENGESAHAN PENGUJI

Tesis ini diajukan oleh

Nama : dr. Marshall Tendean.

Program Studi : Adaptasi spesialis Ilmu Penyakit Dalam.

Judul Tesis :

Hubungan Terapi Ivabradin pada Pasien Sindrom Koroner Akut Dengan
Kematian di Rumah Sakit tanpa Fasilitas Intervensi Koroner Perkutan.

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai persyaratan untuk memperoleh gelar Spesialis-I Ilmu Penyakit Dalam pada Program Studi Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

DEWAN PENGUJI

Ketua Program Pendidikan Profesi Dokter Sp-I

DR. dr. Kuntjoro Harimurti, SpPD, K-Ger, MSc.

NIP : 19591119 198512 1001



Ketua Divisi Kardiologi atau yang Mewakili

dr. Marulam M Panggabean, SpPD, KKV, FINASIM.

NPS : 145896



Penguji Umum

dr. Ginova Nainggolan, SpPD, K-GH, FINASIM.

NIP : 19600616 198603 1004



Ditetapkan di : Jakarta

Pada : Januari 2018



UCAPAN TERIMA KASIH

Puji dan syukur kepada Tuhan Yang Maha kuasa berkah dan petunjuk- Nya sejak awal menentukan judul penelitian hingga akhirnya tesis ini dapat diselesaikan sebagai salah satu syarat menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 Ilmu Penyakit Dalam di Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

Penulis menyadari banyak bantuan yang diperoleh sejak awal menjalani proses pendidikan spesialis hingga terselesaikannya tesis ini. Sebelumnya perkenankanlah saya mengucapkan terima kasih, penghargaan dan rasa hormat atas bantuan, masukan, do'a serta dukungan tersebut.

Kepada **Dr. dr. Ratna Sitompul, SpM(K)** dekan terdahulu dan **DR. dr Ari Fahrial Syam SpPD-KGEH, MMB** dekan FKUI 2017-2022 selaku konsulen di divisi Gastroenterologi dan pribadi yang selalu menginspirasi saya. Terpima kasih kepada dokter yang telah memberikan kesempatan untuk menjadi bagian dari civitas akademika Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Kepada **Dr. dr. Czeresna Heriawan Soejono, SpPD, KGer.** Direktur RSCM saat ini.

Kepada **Dr. dr. Dadang Makmun, SpPD, KGEH** selaku Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam saat ini dan juga **Dr. dr. Imam Subekti, SpPD, KEMD** selaku Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam yang terdahulu atas segala bantuannya selama menjadi PPDS-1 Ilmu Penyakit Dalam.

Kepada Ketua Program Studi Spesialis-1 Ilmu Penyakit Dalam saat ini, **Dr. dr. Kuntjoro Harimurti, MSc, SpPD, KGer** dan Ketua Program Studi Spesialis-1 Ilmu Penyakit Dalam yang terdahulu **dr. Aida Lydia, PhD, SpPD, KGH.** Dukungan dokter-dokter semua selama pendidikan sangat berarti buat saya. Terima kasih atas semua bantuan baik langsung maupun tidak langsung selama saya menjalankan studi di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.

Kepada **dr. Ika Prasetya Wijaya SpPD, KKV, FINASIM** sebagai pembimbing saya. Sungguh suatu kehormatan untuk diterima menjadi mahasiswa bimbingan

Kepala Divisi Kardiologi yang senantiasa memberikan masukan yanberarti untuk menyelesaikan penelitian ini.

Kepada **dr. Arif Mansjoer, M.Epid, SpPD, KKV** sebagai pembimbing metodologi dan statistik atas waktu, masukan saran dan ide-ide yang dokter berikan. dr. Arif adalah seseorang yang spesial memberikan banyak perspektif dalam membuat rancangan penelitian, semoga saya dapat mendalami apa yang dokter tanamkan. Selain itu terima kasih atas waktu bersama baik selama stase di Fasilitas intensif maupun waktu bersama selama proses studi maupun penyelesaian tesis ini.

Kepada **dr. Nannete Rey, FPCP, FPCC, FPCC** sebagai pembimbing penelitian selama saya melaksanakan studi Ilmu Penyakit Dalam di Filipina. Terima kasih atas kesempatan untuk belajar di De La Salle dan kesediaan dokter untuk diganggu sewaktu-waktu ketika saya memerlukan bantuan untuk konsultasi penelitian maupun meminta saran dalam bidang keilmuan Kardiologi.

Kepada **dr. Evelyn Salido, FPCP, FACR** yang selalu menginspirasi saya khususnya dalam bidang keilmuan Reumatologi dan terakhir **Prof Naida Marcello** sebagai konsultan statistik yang handal yang banyak membantu saya menyelesaikan studi ini selama saya di Filipina.

Terima kasih untuk seluruh **perawat, pekarya, ahli gizi, dan petugas di lingkungan RSCM maupun DLUMC** atas bantuan dan kerjasamanya, dan juga untuk **pasien-pasien di RSCM dan RS jejaring** terutama, kalian adalah guru-guru saya.

Tidak lupa terima kasih yang sedalam-dalamnya kepada kedua orang tua saya **Rudhy Widjaja** dan **Ivone Lumintang**. Istri tercinta **dr. Irene Maria Elena Sp.OG** dan adik tercinta **Joustian Hadinata** kalian adalah support sistem terbaik saya. Banyak rasa syukur dan penghargaan yang tak terhingga yang bisa saya sampaikan untuk kalian.

Segenap civitas akademika FK UKRIDA yang telah dengan baik memberikan perhatian yang sangat mendalam baik secara materiil maupun moril. Temamn-

teman seperjuangan selama di Filipina, segenap staf Departmen Ilmu Penyakit Dalam FK UKRIDA selaku rekan sekerja saya. Terutama yang saya hormati mantan dekan dan selaku kepala departemen Ilmu Penyakit Dalam **Prof. Dr. dr. Mardi Santoso, DTM&H, Sp.PD, KEMD, FINASIM, FACE** dan dekan FK UKRIDA **dr. Anton Ritchie Castilani, Msc, DFM** terima kasih banyak dokter dan mohon petunjuk maupun bimbingan atas perjuangan yang akan kita lakukan bersama di FK UKRIDA.

Dan akhir kata saya mengucapkan terima kasih atas waktu yang sangat berharga ini dan selamat berjuang demi masa depan yang lebih baik. Tuhan Memberkati kita semua.



ABSTRAK

Nama : Marshell Tendeau.
Program Studi : Ilmu Penyakit Dalam.
Judul : Hubungan Terapi Ivabradin pada Sindrom Koroner Akut dengan Kematian di Rumah Sakit Tanpa Fasilitas Intervensi Koroner Perkutan.

Latar Belakang : Dalam 10 tahun terakhir terdapat perubahan paradigma yang cukup besar pada sindrom koroner akut (SKA). Sehingga diperkirakan pada tahun 2020 SKA memiliki dampak sebesar total 11,1 juta kematian secara global. Hasil survei *The National Registry of Myocardial Infarction* memperlihatkan bahwa kematian di rumah sakit (*inhospital mortality*) setelah kejadian SKA sejak tahun 1994 sampai 2006 mengalami penurunan dari 10,4% menjadi 6,3%. Ivabradin merupakan obat penurun laju nadi yang bekerja pada *if "funny" channel*, beberapa studi pendahuluan memperlihatkan manfaat pemberian ivabradin sebagai obat penurun laju nadi pada pasien SKA dibandingkan dengan terapi standar.

Metode : Penelitian ini merupakan studi kohort restrospektif yang dilakukan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam *De La Salle University Medical Center* (DLSUMC) pada pasien dengan diagnosis SKA. Sebanyak 298 pasien termasuk dalam sampel penelitian. Pasien SKA dinilai dari faktor resiko, laju nadi saat masuk, hari kedua sampai ketiga, penurunan laju nadi, obat-obatan yang digunakan dan keluaran pasien.

Hasil Penelitian : Insiden kematian di rumah sakit pada DLSUMC adalah 14,3%. Obat penurun laju nadi yang paling sering digunakan adalah penyekat beta 47,7%, diikuti oleh ivabradin 34,4%, dan penghambat kanal kalsium 23%. Angka kematian dirumah sakit ditemukan lebih tinggi pada kelompok yang diberikan terapi ivabaradin 19,8%, dibandingkan 11,8% pada kelompok yang tidak mendapat terapi ivabradin namun tidak bermakna secara statistik ($p: 0,059$) RR: 1,69 (IK95% 0,97-2,93).

Kesimpulan : Tidak terdapat penurunan angka kematian antara pasien SKA yang diberi terapi ivabradin dan yang tidak diberikan terapi ivabradin pada rumah sakit yang tak memiliki fasilitas intervensi koroner perkutaneus.

Kata Kunci : sindrom koroner akut, ivabradin, kematian di rumah sakit.

ABSTRACT

Name : Marshell Tendean.
Program : Internal Medicine.
Title : The Relationship of Ivabradine Treatment in Acute Coronary Syndrome in Hospital without Percutaneous Coronary Intervention Facility.

Background : *Within last decade there was a shift of paradigm in the management of acute coronary syndrome (ACS). Hence it was estimated on 2020 ACS will rise a significant impact for a total of 11,1 million mortality globally. The survey result from The National Registry of Myocardial Infarction showed that inhospital mortality after ACS from 1994 until 2006 period was falling from 10,4% to 6,3%. Ivabradine is a heart rate controller drug that have physiologic properties at the if "funny" channel, a few pre eliminary studies showed ivabradine benefit to control heart rate in ACS patients compared to standart therapies.*

Method : *This study was a retrospective cohort study done in The Department of Internal Medicine at De La Salle University Medical Center (DLSUMC) in patients diagnosed with ACS. A total of 298 patients were included as study subject. ACS patients were investigated from risk factors, disease severity, heart rate on admission, heart rate on day two to three, heart rate decrease, treatment regimen and patient outcomes.*

Result : *The incidence of inhospital mortality in DLSUMC around 14,3%. Heart rate controller drug frequently used were as follows beta blockers 47,7%, followed by ivabradine 34,4% and calcium channel blockers. In-hospital mortality was higher among patients given ivabradine 19,8% compared to non ivabradine group, but not statistically significant (p: 0,059), relative risk (RR) RR: 1,69 (CI 95% 0,97-2,93).*

Conclusion : *There was no mortality reduction among ACS patients given ivabradine treatment and did not given ivabarine treatment in hospital without percutaneous coronary intervention facilities.*

Keywords: *acute coronary syndrome, ivabradine, inhospital mortality.*



DAFTAR ISI

Halaman Pertanyaan Bebas Plagiarisme.....	i
Halaman Pernyataan Orisinalitas.....	ii
Halaman Pengesahan	iii
Halaman Pengesahan Penguji.....	iv
Ucapan Terima Kasih.....	v
Abstrak.....	vii
<i>Abstract</i>	viii
Daftar Isi	ix
Daftar Tabel	xii
Daftar Gambar	xiii
Daftar Singkatan	xv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Identifikasi dan Rumusan Masalah.....	3
1.3 Pertanyaan Penelitian	4
1.4 Hipotesis Penelitian	4
1.5 Tujuan Penelitian	4
1.5.1 Tujuan Umum	4
1.5.2 Tujuan Khusus	5
1.6 Manfaat Penelitian	5
1.6.1 Manfaat Bagi Masyarakat	5
1.6.2 Manfaat Bagi Klinisi	5
1.6.3 Manfaat Bagi Akademik	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1. Sindroma Koroner Akut.....	6
2.1.1 Epidemiologi SKA:.....	6
2.1.2 Patogenesis SKA.....	7
2.1.3 Evaluasi pada SKA.....	8
2.1.4 Tatalaksana SKA.....	10

2.2 Mortalitas pada SKA.....	11
2.2.1 Penentu Mortalitas pada SKA	11
2.2.2 Laju Nadi dan Mortalitas pada SKA.....	12
2.3 Kanal dan Arus “funny” (If).....	14
2.3.1 Fisiologi Kanal dan Arus “ funny”.....	14
2.3.2 Ivabradin sebagai Penghambat Kanal “funny”.....	15
2.4 Beberapa studi Mengenai Ivabradin dan SKA.....	18
2.5 Kerangka Teori.....	21
BAB III KERANGKA KONSEP, DAN DEFINISI OPERASIONAL	22
3.1 Kerangka Konsep	22
3.2 Identifikasi Variabel	22
3.3 Definisi Operasional.....	23
BAB IV METODE PENELITIAN	24
4.1 Desain Penelitian.....	24
4.2 Tempat, Periode dan Waktu Penelitian.....	24
4.3 Populasi dan Sampel.....	24
4.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	24
4.4.1 Kriteria Inklusi.....	24
4.4.2 Kriteria Eksklusi.....	25
4.5 Sampel	25
4.5.1 Penentuan Besar Sampel Minimal.....	25
4.5.2 Pemilihan Sampel.....	26
4.6 Alur Penelitian.....	26
4.7 Cara Kerja.....	26
4.8 Analisis Data dan Hasil Penelitian.....	27
4.9 Etika Penelitian.....	28
4.10 Organisasi Penelitian.....	28
4.11 Pelaporan Hasil Penelitian.....	29
BAB V HASIL PENELITIAN	30
5.1 Gambaran Pelaksanaan Penelitian.....	30
5.2 Karakteristik Subjek Penelitian.....	30
5.3 Hubungan antara Terapi Ivabradin dengan Kematian di Rumah Sakit.....	33

5.4 Hubungan antara Terapi Ivabradin dengan Kematian di Rumah Sakit Setelah Dikontrol dengan Variabel Confounding.....	34
5.5 Analisis Tambahan.....	35
BAB VI DISKUSI.....	36
6.1 Karakteristik Pasien SKA dan Kematian di Rumah Sakit.....	36
6.2 Ivabradin dan Kematian di Rumah Sakit.....	38
6.3 Ivabradin, Laju Nadi dan Kematian di Rumah Sakit.....	39
6.4 Kelebihan dan Keterbatasan Penelitian	41
6.5 Implikasi dalam Praktek Klinik.....	41
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN	43
7.1 Kesimpulan.....	43
7.2 Saran	43
DAFTAR PUSTAKA.....	44
RINGKASAN.....	50
SUMMARY.....	52
Lampiran	54

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Ivabradin Dosis Awalan dan Dosis Penyesuaian.....	15
Tabel 2.2	Studi yang Berhubungan dengan Ivabradin dan SKA.....	18
Tabel 3.1	Definisi Operasional dan Variabel Penelitian.....	23
Tabel 4.1	Penghitungan Besar Sampel Minimal.....	25
Tabel 5.1	Karakteristik Dasar Pasien	31
Tabel 5.2	Karakteristik Pasien Sesuai dengan Obat-obatan yang Diberikan pada Pasien SKA.....	32
Tabel 5.3	Analisis Bivariat antara Terapi Ivabradin dengan Kematian di Rumah Sakit.....	33
Tabel 5.4	Analisis Multivariat antara Terapi Ivabradin dengan Kematian di Rumah Setelah Dikontrol dengan Variabel Confounding.....	34
Tabel 5.5	Analisis Bivariat antara Obat Penurun Laju Nadi dengan Penurunan Laju Nadi.....	34
Tabel 5.6	Analisis Bivariat antara Obat Penurun Laju Nadi dengan Kematian di Rumah Sakit.....	35

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Daftar Penyebab Kematian di Filipina, Sensus DOH Tahun 2012.....	7
Gambar 2.2	A dan B Perubahan Lesi Trombosis yang Terjadi Akibat Ruptur Plak pada SKA.....	8
Gambar 2.3	Algoritme Penanganan SKA Berdasarkan <i>Guideline</i> AHA/ACC 2015	9
Gambar 2.4	Mekanisme Kerja Ivabradin pada Arus <i>If</i> dan Laju Nadi Spontan.....	16
Gambar 2.5	Kerangka Teori.....	21
Gambar 3.1	Kerangka Konsep.....	22

DAFTAR SINGKATAN

ACC	: <i>American College of Cardiology.</i>
ACE	: <i>Angiotensin Converting Enzyme.</i>
ACS	: <i>Acute Coronary Syndrome.</i>
AHA	: <i>American Heart Association.</i>
AMP	: <i>Adenosine Mono Phosphate.</i>
APTS	: <i>Angina Pektoris Tak Stabil</i>
AV	: <i>Atrio-ventrikuler.</i>
BEAUTIFUL	: <i>MorBidity-mortality EvAIUaTion of the If inhibitor ivabradine in patients with CAD and left ventricULar dysfunction.</i>
CK-MB	: <i>Creatine Kinase Myocardial Band.</i>
CCB	: <i>Ca channel blocker, Penghambat Kanal Kalsium.</i>
CKD	: <i>Chronic Kidney Disease.</i>
DOH	: <i>Department of health.</i>
DLSUMC	: <i>De La Salle University Medical Center.</i>
EKG	: <i>Elektrokardiografi.</i>
GRACE	: <i>Global Registry of Acute Coronary Events.</i>
HONK	: <i>Hiperosmolar Non Ketotik.</i>
HR	: <i>Heart rate, Laju nadi.</i>
hsTn	: <i>high-sensitivity troponin.</i>
IHD	: <i>Ischaemic Heart Disease.</i>
IK	: <i>Interval Kepercayaan.</i>
ICD	: <i>International Classification of Disease.</i>
ICU	: <i>Intensive Care Unit.</i>
ICCU	: <i>Intensive Cardiac Care Unit.</i>
IVA	: <i>Ivabradin.</i>
LWMH	: <i>Low Molecule Weight Heparin.</i>
LVEDV	: <i>Left Ventricular End-diastolic Volume.</i>
LVEF	: <i>Left Ventricular Ejection Fraction.</i>
MACE	: <i>Major Advance Cardiac Event.</i>
METO	: <i>Metoprolol.</i>
NSTEMI	: <i>Non-ST-segment Elevation Myocardial Infarction.</i>
RISKESDAS	: <i>Riset Kesehatan Dasar.</i>
RM	: <i>Regurgitasi Mitral.</i>
RR	: <i>Resiko Relatif.</i>
RS	: <i>Rumah Sakit.</i>
RSCM	: <i>Rumah Sakit Cipto Mangunkumo.</i>
OHO	: <i>Obat Hipoglikemik Oral.</i>

OPERA	: <i>The Observatoire sur la Prise en charge hospitalière, l'Evolution à un an et les caractéristiques de patients présentant un infarctus du myocarde avec ou sans onde Q.</i>
PAMISCA	: <i>The Patients with Acute Coronary Syndrome.</i>
PAC	: <i>Premature Atrial Complex.</i>
PCI	: <i>Percutaneous Coronary Intervention.</i>
PGH	: <i>Philippine General Hospital.</i>
PJK	: <i>Penyakit Jantung Koroner.</i>
PPOK	: <i>Penyakit Paru Obstruktif Kronis.</i>
PPS	: <i>Paris Prospective Study.</i>
PVC	: <i>Premature Ventricular Complex.</i>
ROC	: <i>Receiver Operation Curve.</i>
RVR	: <i>Rapid Ventricular Response.</i>
SCD	: <i>Sudden Cardiac Death.</i>
SHIFT	: <i>Systolic Heart Failure Treatment.</i>
SKA	: <i>Sindroma Koroner Akut.</i>
STEMI	: <i>ST-segment Elevation Myocardial Infarction.</i>
TIMI	: <i>Thrombolysis in Myocardial Infarction.</i>
VSD	: <i>Ventricular Septal Defect.</i>



BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Dalam kurun waktu 10 tahun terakhir linier dengan peningkatan jumlah pasien sindrom koroner akut (SKA), terdapat perubahan paradigma dalam hal penegakan diagnosis maupun prinsip tata laksana pada pasien SKA. Pada tahun 2020 SKA diperkirakan akan memberikan dampak terhadap total 11,1 juta kematian secara global.¹ Menurut *American Heart Association* (AHA) pada tahun 2011 menyatakan kematian akibat penyakit jantung koroner (PJK) merupakan salah 1 dari 7 penyebab kematian terbanyak.² Mortalitas pada SKA sendiri dapat dikategorikan berdasarkan jangka waktu yang berbeda berdasarkan: mortalitas saat perawatan di rumah sakit, mortalitas 7 hari pertama pasca-infark miokard, mortalitas 30 hari pertama pasca-infark miokard, bahkan sampai mortalitas 1 tahun pasca-infark miokard.³ Kebanyakan pasien SKA meninggal karena kematian jantung mendadak, syok kardiogenik ataupun kejadian infark yang berulang.²

Beberapa studi yang ada memperlihatkan penurunan angka kematian di rumah sakit pasien SKA baik pada kasus *non ST-elevation myocardial infarction* (NSTEMI) dan *ST-elevation myocardial infarction* (STEMI). Hasil survei *The National Registry of Myocardial Infarction* memperlihatkan bahwa kematian di rumah sakit (*in-hospital mortality*) setelah kejadian SKA sejak tahun 1996 sampai 2006 mengalami penurunan dari 10,4% menjadi 6,3%. Penurunan ini juga kita temukan sama pada subpopulasi kasus STEMI (11,5% menjadi 8,0%), dan kasus NSTEMI (7,1% menjadi 5,2%), ($p < 0,001$).⁴ Data pasien SKA yang diambil dari studi di Perancis OPERA *registry*, memperlihatkan penurunan insiden kematian di rumah sakit pada pasien SKA kira-kira 4,5% dari total insiden dalam satu tahun, dengan penemuan yang kurang lebih pada masing-masing subgrup 4,6% untuk STEMI dan 4,3% untuk NSTEMI.⁵

Beberapa faktor utama yang diketahui bertanggung jawab terhadap perubahan ini adalah kesediaan fasilitas intervensi koroner perkutan dan penggunaan biomarker baru untuk menegakkan diagnosis (*high-sensitivity troponin* (hsTn)). Selain itu ditemukan adanya perubahan faktor risiko tradisional pada

pasien SKA diantaranya adalah: menurunnya angka perokok, usia pasien yang cenderung semakin muda, tingkat kontrol pasien hipertensi yang lebih baik, dan meningkatnya penggunaan statin.⁶

Akan tetapi hal yang kontras ditemukan di negara-negara berkembang seperti Cina, India, sub-saharan Afrika, Amerika Latin dan negara-negara Timur Tengah estimasi angka kematian karena SKA akan mengalami peningkatan dalam kurun waktu 30 tahun dari 9 juta tahun 1990 menjadi 19 juta di tahun 2020.⁷ Diperkirakan pada populasi ini sebagian besar pasien SKA (khususnya STEMI) masih mencari pengobatan ke fasilitas kesehatan yang tidak memiliki sarana intervensi koroner perkutan. Hal yang serupa juga masih kita temukan di Filipina dan Indonesia.⁸ Sehingga segala upaya untuk memaksimalkan pengobatan konservatif sangat berguna untuk meningkatkan kesintasan pasien.

Laju nadi sampai saat ini diketahui merupakan faktor yang berhubungan erat dengan kematian baik pada populasi umum (laju nadi saat istirahat, variabilitas laju nadi) maupun pada pasien SKA dan PJK (laju nadi saat pasien masuk rumah sakit dan laju nadi saat istirahat). Pasien-pasien dengan laju nadi istirahat yang lebih tinggi diketahui memiliki risiko *sudden cardiac death* (SCD) lebih tinggi dari populasi normal.⁹ Laju nadi yang lebih tinggi juga diketahui memberikan prognosis yang buruk pada pasien dengan SKA.¹⁰ Berdasarkan rekomendasi AHA 2007 untuk pasien STEMI laju nadi harus diturunkan secara agresif hingga mencapai 50-60 kali/menit.¹¹

Berdasarkan laporan Honda et al. yang diperoleh dari 200 pasien SKA memperlihatkan adanya hubungan laju nadi saat pasien masuk dengan klasifikasi Killip dan fraksi ejeksi yang lebih rendah. Demikian halnya peningkatan laju nadi diketahui berhubungan dengan peningkatan angka kematian di rumah sakit.¹² Bahkan pada populasi STEMI yang dilakukan prosedur perkutaneus invasif primer ditemukan laju nadi saat pasien masuk >80 kali/menit memperlihatkan peningkatan angka kematian di rumah sakit.¹³

Sampai saat ini di Filipina, Indonesia maupun di negara Asia Tenggara lainnya merekomendasikan penyekat beta sebagai pilihan utama untuk menurunkan laju nadi pada pasien SKA.¹⁰ Pada kelompok pasien dimana penyekat beta tidak bekerja secara maksimal mencapai laju nadi target dan/atau memiliki

kontraindikasi absolut terhadap penyekat beta, beberapa golongan dapat digunakan sebagai alternatif untuk menurunkan laju nadi (*calcium channel blocker* (CCB), amiodaron, digoksin dan ivabradin.⁷

Ivabradin adalah suatu armamentarium alternatif yang dipergunakan untuk menurunkan laju nadi pada pasien SKA.¹⁴ Sebagai obat anti aritmia mekanisme utama ivabradin dalam menurunkan laju nadi adalah dengan menutup kanal *If* sehingga menghambat proses depolarisasi dan aktivasi dari nodus sinoatrial.¹⁵ Efek Ivabradin pada miokardium cukup beragam selain diketahui menurunkan konsumsi oksigen miokardium pada miokardium normal.¹⁴ Preparat ini tidak memiliki efek inotropik negatif maupun efek lusitropik, mempertahankan kontraktilitas ventrikel, dan tidak mengubah parameter elektrofisiologis lain yang tidak berkaitan dengan laju nadi.¹⁴

Pada beberapa studi telah diketahui penggunaan ivabradin sebagai anti angina, obat gagal jantung dan memperlihatkan penurunan angka mortalitas pada populasi yang diterapi dengan ivabradin.¹⁶ Konsensus yang dikeluarkan oleh *European Society of Cardiology* (ESC) tahun 2016 pada pasien gagal jantung kronis memberikan rekomendasi untuk terapi ivabradin, yaitu secara khusus pada pasien dengan laju nadi >70 kali/menit.² Berbeda dengan pasien SKA sampai saat ini hanya ada beberapa studi yang dilakukan pada hewan maupun studi pendahuluan telah melaporkan penggunaan ivabradin pada pasien SKA. Namun belum ada rekomendasi pemberian ivabradin untuk pasien SKA. Penggunaan preparat ivabradin pada pasien SKA sampai saat ini memperlihatkan hasil yang cukup menjanjikan, dengan efek samping yang minimal.¹⁷

1.2 Identifikasi Masalah

Penanganan kasus SKA masih memiliki standar yang berbeda-beda sehingga diketahui mempengaruhi angka kematian di rumah sakit. Salah satu hal yang diketahui menjadi masalah utama adalah banyak fasilitas kesehatan yang masih belum memiliki fasilitas intervensi koroner perkutan, sehingga memaksimalkan terapi dengan terapi medikamentosa menjadi pilihan utama.

Selain banyak faktor seperti diagnosis pasien dan keparahan penyakit. Salah satu faktor yang mempengaruhi mortalitas adalah penurunan laju nadi. Sampai saat

penyekat beta adalah preparat yang paling banyak digunakan untuk menurunkan laju nadi. Namun penggunaannya masih dibatasi pada pasien yang tidak memiliki kontraindikasi baik relatif maupun absolut.

Ivabradin merupakan suatu antiaritmia yang bekerja pada *if "funny" channel* memperlihatkan efikasi yang cukup baik untuk meningkatkan kesintasan pada pasien gagal jantung kronik maupun angina. Akan tetapi penggunaannya masih sangat terbatas pada pasien SKA. Pada beberapa studi bisa kita lihat manfaat penggunaan ivabradin terhadap penurunan nadi pada pasien SKA. Oleh karena itu dengan perlu diketahui hubungan penggunaan terapi ivabradin dengan penurunan angka kematian di rumah sakit pada pasien SKA. Dengan diketahui penurunan angka kematian di rumah sakit pada pasien SKA diharapkan akan memberikan gambaran yang lebih baik dalam hal kontrol laju nadi dengan menggunakan ivabradin.

1.3 Pertanyaan Penelitian

Berdasarkan permasalahan yang teridentifikasi di atas, kita dapat membuat pertanyaan penelitian antara lain ?

1. Apakah terdapat penurunan angka kematian di rumah sakit antara kelompok pasien SKA yang mendapatkan terapi ivabradin dan tidak mendapatkan terapi ivabradin pada rumah sakit tanpa fasilitas intervensi perkutan?

1.4 Hipotesis Penelitian

1. Terdapat penurunan angka kematian di rumah sakit antara kelompok pasien SKA yang mendapatkan terapi ivabradin dan tidak mendapatkan terapi ivabradin pada rumah sakit yang tidak memiliki fasilitas intervensi koroner perkutan.

1.5 Tujuan Penelitian

1.5.1 Tujuan umum

Mengetahui penurunan angka kematian di rumah sakit pada pasien SKA yang mendapatkan terapi ivabradin di rumah sakit yang tidak memiliki fasilitas intervensi koroner perkutan.

1.5.2 Tujuan khusus

Mengetahui adanya penurunan angka kematian di rumah sakit antara kelompok pasien SKA yang mendapatkan terapi ivabradin dan yang tidak mendapatkan terapi ivabradin pada rumah sakit yang tidak memiliki fasilitas intervensi koroner perkutan.

1.6 Manfaat Penelitian

1.6.1 Manfaat Bagi Masyarakat

Tersedianya ivabradin sebagai obat tambahan dengan fungsi sebagai pengontrol laju nadi yang memiliki efek samping yang minimal untuk pasien SKA.

1.6.2 Manfaat Bagi Klinisi

1. Dapat menggunakan ivabradin sebagai terapi tambahan yang dipergunakan pada SKA yang intoleran terhadap penyekat beta.
2. Diketuainya profil ivabradin dibandingkan dengan obat standar pada pasien SKA
3. Menambah pemahaman mengenai manfaat ivabradin sebagai terapi tambahan dalam pengobatan SKA.

1.6.3 Manfaat Bagi Akademik

1. Sebagai bahan penelitian lanjut mengenai peranan ivabradin pada SKA.
2. Memberikan pemahaman mengenai mekanisme kerja ivabradin pada pasien SKA.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Sindrom Koroner Akut

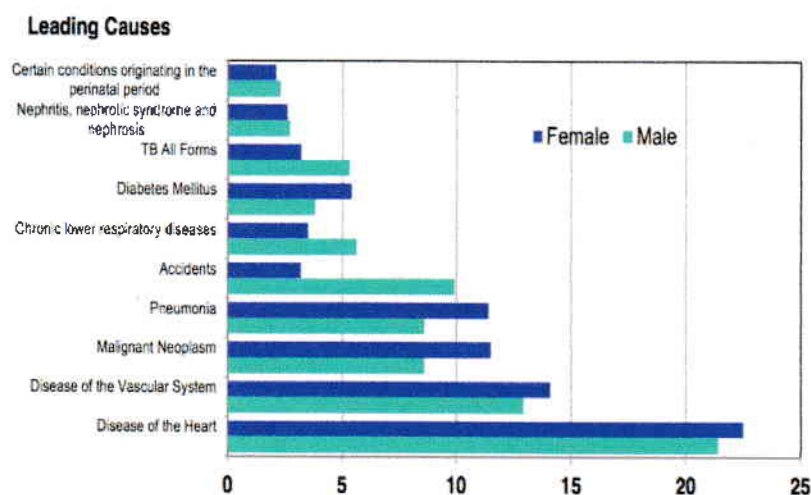
2.1.1 Epidemiologi Sindrom Koroner Akut

Sindrom koroner akut merupakan sebagai suatu sindrom akut yang terjadi akibat nyeri dada tipikal dengan ciri khas nyeri dada difus dengan batas tidak jelas, memiliki karakteristik nyeri kompresi dan sifatnya kresendo. Berdasarkan spektrum klinis SKA diklasifikasikan menjadi angina pektoris tidak stabil (APTS), NSTEMI dan STEMI.¹⁸

Sampai saat ini SKA merupakan penyebab utama mortalitas dan morbiditas di seluruh dunia dan bertanggung jawab terhadap lebih dari 1 juta perawatan di rumah sakit di Amerika Serikat setiap tahunnya. Berdasarkan survei dari AHA didapatkan angka mortalitas kurang lebih 18% laki-laki dan 23% wanita dengan usia diatas 40 tahun dalam waktu 1 tahun setelah mengeluh nyeri dada tipikal.¹⁹ Berdasarkan laporan *World Health Organization* (WHO) tahun 2013 di negara dengan pendapatan rendah penyakit jantung iskemik diketahui sebagai penyebab kematian terbanyak yaitu sekitar 0,57 juta atau 6,1% dari total kematian pertahunnya.²⁰ Di Filipina sendiri berdasarkan data yang diperoleh dari *Department of Health* (DOH) tahun 2012 memperlihatkan penyebab utama kematian pada tahun 2012 secara berturut turut adalah 21,9% kelainan jantung diikuti oleh 13,9% kelainan sistem vaskuler seperti yang terlihat pada gambar 2.1.

Berdasarkan data lokal di Indonesia yang diperoleh oleh survei Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) Departemen Kesehatan Republik Indonesia tahun 2013 SKA digolongkan menjadi PJK dan diketahui dari prevalensi PJK sebesar 0,5% dari penyakit tidak menular. Daerah dengan prevalensi SKA terbesar secara berturut turut adalah 0,8% di provinsi Sulawesi Tengah diikuti oleh, 0,7% di provinsi Sulawesi Utara, DKI Jakarta dan provinsi DI Aceh.²¹ Laporan dari Bagian Kardiologi RS. DR. Kandou Manado tahun 2014 terdapat 271 kasus pasien yang dirawat karena SKA.²² Data yang ada di RSUPN Cipto Mangunkusumo (RSCM) oleh Dewi et al. mendapatkan 1228 pasien kasus SKA dirawat di ruang perawatan

intensif jantung (*intensive cardiac care unit*, ICCU) dalam kurun 4 tahun (2008-2012).²³



Gambar 2.1 Daftar Penyebab Kematian di Filipina, Sensus DOH Tahun 2012

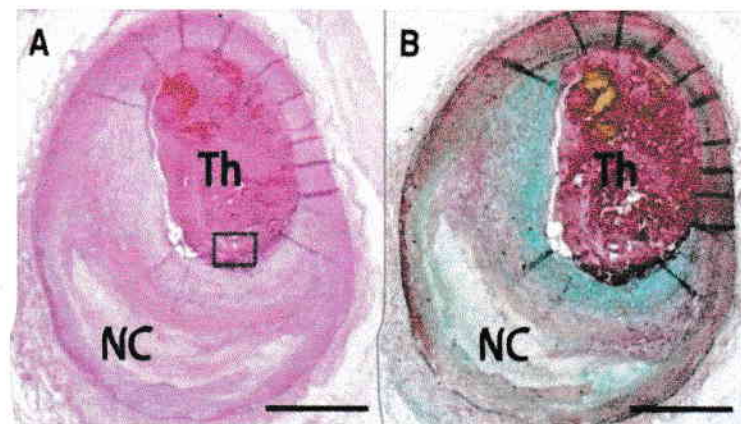
Sumber : Phillipines Department of Health Leading Causes of Mortality 2012.²⁴

2.1.2 Patogenesis Sindrom Koroner Akut

Proses aterosklerosis telah diketahui bertanggung jawab terhadap PJK maupun SKA.⁷ Menurut perjalanan alaminya pembentukan plak aterosklerosis ini sudah terjadi sejak dekade pertama dalam kehidupan mulai dan setiap perubahan ini sangat berhubungan erat dengan perubahan gaya hidup. Gambaran utama lesi dimulai dari lesi sederhana yang diakibatkan oleh deposisi *low density lipoprotein* (LDL) yang teroksidasi dan mengakibatkan perubahan mikroskopik pada endotel pembuluh darah.²⁵

Perubahan plak aterosklerosis yang stabil menjadi tidak stabil diketahui bertanggung jawab terhadap gejala klinis SKA.²⁶ Perubahan ini didasarkan atas beberapa mekanisme berikut, yaitu: adanya suatu kelainan / lesi obstruktif (trombus) disertai adanya inflamasi, lesi obstruktif tanpa disertai inflamasi dan kelainan aterosklerosis non-obstruktif yang disebabkan oleh vasokonstriksi arteri koroner.²⁷ Proses obstruksi secara langsung berhubungan dengan proses aterosklerosis yang terjadi pada arteri koroner, fenomena ini berasal dari perangsangan oleh stresor-stresor yang akan mengakibatkan vasokonstriksi lokal dan memacu inflamasi dengan keluaran berupa terbentuknya trombus pada arteri

koroner dengan derajat yang berbeda-beda, disertai pengaktifan jalur koagulasi sistemik dan pembentukan fibrin. Hal inilah yang menjadi dasar patogenesis dan pengobatan pada SKA seperti yang ditunjukkan oleh gambar 2.2.



Gambar 2.2 A dan B Perubahan Lesi Trombosis yang Terjadi Akibat Ruptur Plak pada SKA.

Sumber : Bentzon JF et al. Mechanisms of plaque formation and rupture.¹⁹

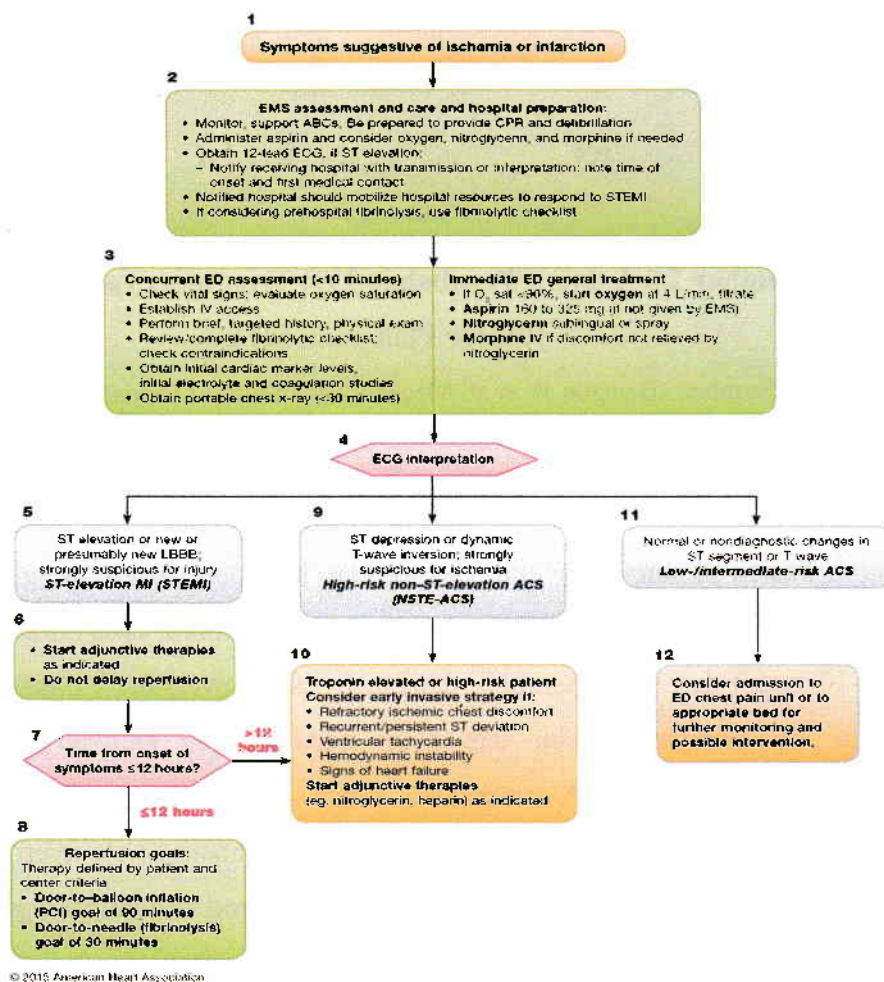
2.1.3 Evaluasi Pasien Sindrom Koroner Akut

Pasien-pasien yang kita kategorikan memiliki risiko tinggi antara lain kelompok pasien memperlihatkan gejala: nyeri dada tipikal yang berlangsung lebih dari 10 menit dan / tak membaik dengan istirahat, nyeri dada onset akut dalam waktu 4-6 minggu terakhir dan nyeri dada dengan karakteristik kresendo. Berdasarkan panduan AHA/ *American College of Cardiology* (ACC) tahun 2015,³⁰ mengatakan pasien dengan risiko tinggi/ memperlihatkan gejala nyeri dada tipikal harus dievaluasi untuk kemungkinan SKA seperti yang terlihat pada gambar 2.3.

Setelah kita menegakkan diagnosis SKA berdasarkan hasil pemeriksaan klinis dan elektrokardiografi (EKG) berdasarkan klasifikasi menurut Antman pasien kita kategorikan menjadi angina pectoris tidak stabil UAP atau NSTEMI.³¹ Pasien yang memperlihatkan gambaran ST depresi bahkan T inversi pada EKG, diagnosis kita berdasarkan pemeriksaan enzim jantung *creatine kinase myocardial band* (CK-MB) atau pemeriksaan troponin jantung (*high sensitivity troponin, hsTn*).³²

Pada pasien yang memperlihatkan hasil enzim jantung yang positif kita

diagnosis sebagai NSTEMI sedangkan yang memperlihatkan hasil enzim negatif kita tata laksana sebagai APTS. Pasien kita katakan sebagai STEMI:¹¹ yaitu apabila pemeriksaan EKG memperlihatkan gambaran ST-Elevasi yang khas untuk STEMI dan pemeriksaan enzim jantung yang positif. Namun pada beberapa kasus yang sekiranya meragukan pasien tetap kita diagnosis sebagai SKA sampai terbukti sebaliknya.



Gambar 2.3 Algoritme Penanganan SKA Berdasarkan *Guideline* AHA/ACC 2015

Sumber : O'Gara PT et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-Elevation myocardial infarction.¹¹

Setiap pasien SKA harus kita evaluasi keparahannya untuk menentukan prognosis. Awalnya prognosis pasien SKA dievaluasi berdasarkan kriteria menurut *Killips and Kimball* sebuah instrumen sederhana yang mengklasifikasikan pasien

SKA berdasarkan kriteria klinis. Pasien kelas I memperlihatkan tidak adanya tanda-tanda gagal jantung; pasien kelas II memperlihatkan tanda dan gejala yang konsisten dengan gagal jantung ringan sampai moderat; pasien kelas III memperlihatkan gejala edema paru *overt* dan pasien kelas IV adalah mereka dalam keadaan syok kardiogenik. Pasien yang memperlihatkan skor Killips lebih tinggi berkorelasi dengan prognosis yang buruk dan gambaran angiografi yang lebih kompleks.³³ Studi menurut Ayman et al. memperlihatkan peningkatan risiko kematian pada pasien dengan skor Killips yang lebih tinggi.¹¹

Selain klasifikasi Killips terdapat beberapa instrument yang cukup dikenal untuk menentukan prognosis pada pasien SKA baik mortalitas jangka pendek maupun jangka panjang C-ACS.³⁴ Greek ACS, TIMI, GRACE dan PURSUIT. Skor *Thrombolysis In Myocardial Infarction* (TIMI) yang mengambil laju nadi sebagai salah satu komponen penilaian berat penyakit berguna untuk menentukan risiko kematian di rumah sakit dan menilai prognosis dalam 30 hari pertama.³⁵ *Global Registry of Acute Coronary Events* (GRACE) yang dipergunakan untuk mengevaluasi kematian di rumah sakit dan mortalitas 6 bulan pertama³⁶ dan studi PURSUIT dipergunakan menentukan prognosis pasien SKA pada 1 tahun pertama.³⁷

2.1.4 Tata laksana SKA

Beberapa metode maupun pendekatan dan rekomendasi dikeluarkan sebagai upaya untuk menurunkan morbiditas dan mortalitas pada SKA. Baik AHA / ESC bahkan *The Philippine Heart Association* (PHA) merekomendasikan dua pendekatan pengobatan pada pasien SKA antara lain pengobatan konservatif secara medikamentosa^{2,18,38,39} maupun rekomendasi untuk melakukan tindakan invasif pada kasus APTS maupun NSTEMI.³⁹ Sedangkan rekomendasi utama pada kasus STEMI adalah melakukan tindakan reperfusi baik secara medikamentosa maupun tindakan invasif yang harus selalu dilakuan apabila fasilitas kesehatan tersebut memadai seperti yang terlihat pada gambar 2.3. Akan tetapi pada beberapa rumah sakit oleh karena terbatasnya sarana dan prasarana untuk melakukan operasi atau kateterisasi. Prosedur reperfusi dilakukan dengan streptokinase masih menjadi pilihan utama untuk STEMI.

Pada pasien SKA selain morfin yang diberikan untuk menghilangkan nyeri, terapi farmakologis yang sering diberikan pada pasien antara lain adalah anti platelet (aspirin, klopidrogel, cilostazol, prosugrel, tikagleror), nitrat, *low molecule weight heparin* (LWMH), penyekat beta, penghambat *angiotensin converting enzyme* (ACE) dan statin sampai saat ini terbukti memberikan hasil yang baik.³⁸ Pada kasus STEMI pemberian trombolitik (streptokinase atau RTPA) dapat diberikan jika pasien kita ada pada *golden period* (6 jam pertama).³⁹

Observasi pada pasien SKA terutama STEMI harus dilakukan sangat ketat khususnya pada 24 jam pertama, sebaiknya pasien diobservasi ketat di fasilitas inensif yang terpadu. Pada periode ini kita harus memperhatikan adanya kemungkinan-kemungkinan komplikasi mayor antara lain: takikardi ventrikel (VT) menetap atau fibrilasi ventrikel, sinus takikardi, blok atrio-ventrikuler (AV) derajat tinggi, hipotensi menetap, iskemia berulang (gejala atau perubahan segmen ST), defek mekanik baru *ventricular septal defect* (VSD) maupun regurgitasi mitral (MR) dan gagal jantung.¹¹

2.2 Mortalitas pada SKA

2.2.1 Penentu Mortalitas pada SKA

Mortalitas pada pasien SKA umumnya kita golongan menjadi mortalitas jangka pendek dan mortalitas jangka panjang. Mortalitas jangka pendek biasanya dihubungkan dengan mortalitas atau kematian di rumah sakit. Sedangkan mortalitas jangka panjang berhubungan dengan kematian pasca perawatan yang umumnya dilihat setelah 30 hari pasca perawatan, 60 hari pasca perawatan maupun hingga 1 tahun pasca perawatan.⁴⁰

Beberapa risiko konvensional seperti usia, jenis kelamin⁴¹ dan tanda klinis pasien seperti tekanan darah sistolik,⁴² diastolik⁴³ dan laju nadi saat pasien masuk⁴² RS diketahui mempengaruhi mortalitas pada SKA. Parameter laboratorium non kardiak (serum glukosa, kolesterol, konsentrasi kalium serum,⁴¹ leukositosis,⁸ asam urat serum⁴⁴ dan serum kreatinin) diketahui mempengaruhi mortalitas jangka pendek pada pasien SKA.^{40,45} Adanya peningkatan serum biomarker jantung hs-Tn

sendiri memperlihatkan peningkatan mortalitas dengan risiko 4 kali lebih besar dibandingkan dengan populasi normal.⁴⁴

Diagnosis pasien saat masuk (STEMI, NSTEMI atau APTS), keparahan penyakit, komplikasi kardiovaskular maupun non kardiovaskular diketahui mempengaruhi mortalitas jangka pendek pada SKA.^{3,32} Pada pasien dengan komorbiditas tertentu seperti stroke, hipertensi, *chronic kidney disease* (CKD),⁸ diabetes terutama yang diberikan insulin⁴⁶ juga diketahui mempengaruhi kematian di rumah sakit. Komplikasi kardiovaskuler dan non kardiovaskuler terbukti diketahui mempengaruhi kematian di rumah sakit. Komplikasi kardiovaskular yang dapat dijumpai pada pasien pasca-SKA antara lain syok kardiogenik, kematian jantung mendadak, gagal jantung progresif, penurunan fraksi ejeksi yang berat,⁴⁷ kerusakan jantung mekanis (kerusakan katup maupun ruptur korda-tendinae), aritmia dan miokard infark berulang.³ Komplikasi non kardiovaskular yang sering ditemukan adalah infeksi yang didapat di rumah sakit.⁴⁸ Sebuah laporan dari Andreaa et al. memperlihatkan bahwa STEMI dan jenis kelamin wanita diketahui mempengaruhi mortalitas jangka pendek, demikian juga aritmia ventrikel.⁴⁹

Faktor yang tidak kalah penting adalah jenis obat-obatan yang digunakan penggunaan antiplatelet,⁴³ penghambat *angiotensin converting enzyme* (ACE), *angiotensin receptor blocker* (ARB), penyekat beta dan statin diketahui menurunkan kematian di rumah sakit.^{47,50} Pasien-pasien yang diketahui *undertreatment* atau hanya diobati dengan pengobatan konservatif tanpa intervensi koroner memperlihatkan peningkatan angka mortalitas jangka pendek.⁵¹

2.2.1 Laju nadi dan Mortalitas pada SKA

Pada populasi normal terdapat banyak faktor yang berhubungan dengan peningkatan atau penurunan laju nadi secara fisiologis (faktor hormonal maupun faktor autonomik).⁵² Peningkatan laju nadi diketahui berhubungan dengan peningkatan mortalitas kardiovaskuler pada populasi normal dan pada pasien yang diketahui memiliki komorbiditas kardiovaskuler.^{9,53} Pada populasi normal laju nadi istirahat >75 kali/menit memperlihatkan risiko 3,8 kali lebih tinggi untuk kejadian SCD apabila dibandingkan dengan mereka dengan laju nadi basal yang rendah <60 kali/menit.⁵⁴ Berdasarkan analisis yang dilakukan oleh studi kelompok verapamil/

trandolapril menyimpulkan bahwa terjadi peningkatan risiko PJK pada pasien dengan laju nadi istirahat > 75 kali/menit.⁵⁵ Pada pasien yang memiliki risiko tinggi aterosklerosis laju nadi berhubungan dengan progresifitas aterosklerosis, meningkatkan risiko ruptur plak pada pasien PJK,⁵⁶ dan mempersipitasi iskemia miokardium distal pada stenosis koroner.⁵⁷ Laju nadi yang lebih tinggi juga diketahui memberikan prognosis yang buruk pada pasien PJK.¹⁰

Peningkatan laju nadi berkaitan dengan peningkatan aktifitas simpatis paska SKA, adanya ketidakseimbangan otonom yang dipicu oleh pelepasan *neurotransmitter* baik epinefrin maupun norepinefrin diketahui bertanggung jawab terhadap proses ini.⁵⁸ Faktor lain yang diketahui mempengaruhi peningkatan atau penurunan laju nadi pada pasien SKA maupun non SKA antara lain: usia,⁵⁹ spektrum SKA, severitas SKA, serum troponin, kadar glukosa darah,⁶⁰ obat-obatan (penyekat beta, digitalis, diuretik, CCB, statin, trimetazidin).⁵⁹ Pada pasien SKA peningkatan laju nadi memberikan efek yang kurang baik dan diketahui berhubungan erat dengan luasnya infark.⁶¹ Kjekshus et al. menyimpulkan adanya hubungan linier antara penurunan laju nadi saat istirahat dibandingkan dengan penurunan mortalitas pada populasi pasca SKA, demikian juga penurunan angka infark berulang yang non-fatal.⁶²

Dari beberapa studi dilaporkan adanya keterkaitan antara laju nadi dengan SKA namun masing masing memberikan nilai *cutoff* yang berbeda-beda. Kjekshus et al. melaporkan bahwa terdapat hubungan bermakna antara penurunan laju nadi sebanyak 15 kali/menit berhubungan dengan penurunan risiko infark sebesar (25% sampai 30%).⁶² Studi yang dilakukan oleh kelompok *Paris Prospective Study* (PPS) menyimpulkan risiko pada pasien SKA *sudden death* meningkat pada pasien dengan laju nadi istirahat > 75 kali/menit.⁶³ Laporan yang sama oleh kelompok *The Patients with Acute Coronary Syndrome* (PAMISCA), sebuah studi *multicenter* besar untuk SKA pada populasi diatas 40 tahun. Mereka menyimpulkan pada kelompok pasien dengan laju nadi ≥ 70 kali/menit dan mengalami komplikasi gagal jantung memiliki risiko mortalitas lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok laju nadi ≤ 70 kali/menit.⁶⁴ Berdasarkan rekomendasi AHA 2007 untuk SKA juga memperlihatkan target yang cukup rendah yaitu 50-60 kali/menit.¹¹

Penyekat beta direkomendasikan sebagai obat penurun laju nadi pada pasien SKA.¹⁰ Dengan menurunkan kontraktilitas miokardium penggunaan penyekat beta ini pada pasien SKA telah terbukti meningkatkan angka kesintasan. Rekomendasi yang dikeluarkan oleh PHA, ACC maupun ESC menyebutkan penyekat beta harus diberikan dalam 24 jam pertama pada pasien yang cukup stabil atau tidak memiliki kontraindikasi sebagai berikut: 1) Adanya gejala gagal jantung, 2) Keadaan *low cardiac output*, 3) Peningkatan risiko syok kardiogenik, atau 4) Kontraindikasi relatif terhadap penyekat beta (Interval PR lebih besar dari 0,24 detik, blok AV derajat dua atau tiga, asma aktif, atau penyakit paru reaktif lainnya).¹⁸ Efek protektif pada miokardium iskemik ini memiliki efek yang multipel. Akan tetapi, oleh karena efek samping yang cukup banyak dalam penggunaannya sangat dibatasi pada pasien SKA.^{14,65} Pada pasien SKA yang memiliki kontraindikasi terhadap penyekat beta, preparat lain seperti CCB dihidropiridin bisa diberikan (verapamil atau diltiazem).^{2,37}

2.3 Kanal dan Arus “funny” (If)

2.3.1 Fisiologi Kanal dan Arus “funny”

Arus “funny”(If) merupakan arus yang melewati kanal “funny” yang memiliki nama lain sebagai arus pacu jantung, awalnya ditemukan pada sel mikosit pada area nodus sinoatrial memiliki profil khusus dengan mencetuskan aktifitas yang sifatnya repetitif dan memodulasi timbulnya irama jantung spontan yang masih merupakan bagian dari pacu jantung normal.⁵⁸ Karena arus “If” dikendalikan oleh *adenosine mono phosphate* (AMP) intraseluler dan diaktivasi maupun diinhibisi oleh B-adrenergik dan stimulasi reseptor muskrinik M2.

Secara fisiologis perubahan pada arus “funny” untuk memediasi regulasi laju nadi dipengaruhi oleh perangsangan neurotransmitter katekolamin yang secara fisiologis akan meningkatkan laju nadi, dan perangsangan nervus vagus yang secara fisiologis akan menurunkan laju nadi.¹⁵ Perubahan fisiologis ini diketahui berhubungan dengan perubahan pada fase 4.⁶⁶

Tabel 2.1 Ivabradin Dosis Awalan dan Dosis Penyesuaian

Laju Nadi	Penyesuaian Dosis
> 60 kali/menit	Tingkatkan dosis 2,5 mg (diberikan dua kali sehari), sampai dosis maksimal 7,5 mg dua kali sehari.
50 kali/menit sampai 60 kali/menit	Tidak dilakukan penyesuaian dosis.
< 50 kali/menit atau tanda dan gejala bradikardia	Turunkan dosis 2,5 mg (diberikan dua kali sehari), jika dosis saat ini 2,5 mg dua kali sehari stop terapi.

Diadopsi dari: Ivabradine drug monograph.⁶⁷

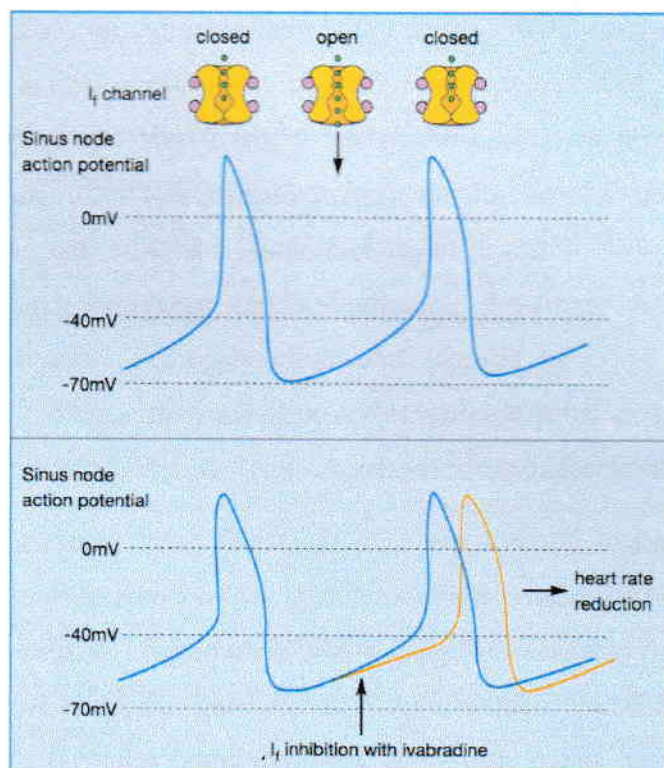
2.3.2 Ivabradin sebagai Penghambat Kanal “funny”

Ivabradin memiliki fungsi sebagai inhibitor selektif terhadap kanal *If* “funny”.¹⁴ Mekanisme farmakodinamik ivabradin dalam menurunkan laju nadi adalah dengan menutup kanal *If* sehingga menghambat proses depolarisasi dan aktivasi dari nodus sinoatrial,¹⁵ dan secara langsung akan memperpanjang durasi diastolik dari arus pacu jantung seperti yang ditunjukkan oleh gambar 2.4.

Efek ivabradin pada miokardium cukup beragam selain diketahui menurunkan konsumsi oksigen miokardium pada miokardium normal.¹⁴ Penurunan laju nadi yang terjadi secara selektif akan memperbaiki tidak hanya aliran darah pembuluh darah koroner, namun juga kontraktilitas miokardium sampai batas tertentu. Ivabradin tidak memiliki efek inotropik negatif maupun efek lusitropik, mempertahankan kontraktilitas ventrikel, dan tidak mengubah parameter elektrofisiologis lain yang tidak berkaitan dengan laju nadi.¹⁴ Sedangkan pada penyekat beta dapat kita temukan maupun efek negatif akibat peningkatan aktifitas α -adrenergik yang dapat mengakibatkan vasokonstriksi pembuluh darah koroner dan pada beberapa mengakibatkan stenosis pembuluh darah koroner.⁶⁸ Ivabradin juga diketahui mempertahankan fungsi vasodilatasi endotel, di sisi lain efek inotropik negatif yang minimal dan akumulasi efek diatas diketahui berkontribusi untuk mempertahankan fungsi ventrikel kiri. Yang terakhir ivabradin, diketahui memperbaiki iskemia jaringan dan fungsi miokardium pasca-iskemia

akan tetapi juga memperbaiki kontraksi miokardium sehingga secara tidak langsung mempengaruhi kardiak output.⁶⁹

Dalam penggunaan sehari-hari ivabradin pada awalnya diindikasikan sebagai terapi anti angina,⁷⁰ akan tetapi rekomendasi lain juga mengindikasikan ivabradin sebagai penghambat laju nadi pada pasien gagal jantung kongestif.¹⁶



Gambar 2.4 Mekanisme Kerja Ivabradin pada Arus I_f dan Laju Nadi Spontan.

Sumber : Doig C. Ivabradine : first of a new class of treatments for angina.^{15,66}

Karena efek fisiologis ivabradin yang dominan pada arus I_f . Pada beberapa studi dilakukan evaluasi terhadap ivabradin sebagai antiaritmia dengan tujuan mencegah terjadinya aritmia sinus yang tidak jelas sumbernya ataupun aritmia lain, antara lain: fibrilasi atrium atau *premature atrial complex* (PAC) dan / atau *premature ventricular complex* (PVC). Dosis awal yang direkomendasikan adalah ivabradin 5 mg dua kali sehari, diberikan bersamaan dengan makanan. Setelah pemberian selama dua minggu, pasien harus dievaluasi kembali untuk diberikan penyesuaian dosis berdasarkan target laju nadi. Dengan dosis maksimal yang disarankan adalah 15 mg/hari seperti yang ditunjukkan pada tabel 2.1. Efek samping

ivabradin yang umumnya terlihat adalah gangguan gastrointestinal. Gejala lain yang cukup mengganggu adalah gangguan penglihatan yang dikethui berhubungan dengan dosis terutama jika dosis harian mencapai 20 mg/hari.⁵³

Sebagai anti angina, data klinis yang ada memperlihatkan ivabradin dapat digunakan sebagai monoterapi atau digunakan secara kombinasi dengan penyekat beta ataupun CCB.⁵³ Akan tetapi pemberiannya secara kombinasi tetap menjadi sebuah catatan tersendiri. Sebuah studi yang cukup besar oleh kelompok (*morBidity-mortality EvAlUaTion of the If inhibitor ivabradine in patients with CAD and left ventricULar dysfunction*) BEAUTIFUL memperlihatkan dari 87% pasien yang diberikan terapi kombinasi ivabradin dan penyekat beta dilaporkan mengalami bradikardi simptomatik yang mengakibatkan penghentian terapi.¹⁶ Oleh karena ivabradin bekerja pada nodus sinoatrial untuk kontrol denyut jantung, preparat ini tidak terlalu direkomendasikan untuk pasien dengan fibrilasi atrium, irama pacujantung persisten dan AV blok derajat dua atau tiga.^{16,53}

Hasil analisis studi BEAUTIFUL yang mengambil sampel pasien PJK (angina stabil) dan memiliki disfungsi ventrikel kiri, memperlihatkan pasien dengan laju nadi istirahat > 70 kali/menit berhubungan dengan peningkatan mortalitas kardiovaskuler, dan kelompok pasien yang diberikan ivabradin memperlihatkan penurunan angka mortalitas kardiovaskuler sebanyak 24%.¹⁶ Pada penelitian *systolic heart failure treatment* (SHIFT) yang dilakukan pada populasi gagal jantung memperlihatkan pada populasi dengan laju nadi ≥ 87 kali/menit memiliki risiko dua kali lipat untuk kematian kardiovaskuler atau admisi untuk gagal jantung dibandingkan, dengan kelompok pasien dengan laju nadi yang lebih rendah (70 sampai < 72 kali/menit).

Risiko kematian maupun komplikasi meningkat sebanyak 3% setiap peningkatan satu nadi dari laju nadi awal 70 kali/menit, dan meningkat sampai 16% pada setiap peningkatan laju nadi 5 kali/menit.⁶⁸ Pada pasien SKA terdapat dua studi pilot yang menggunakan ivabradin sebagai penurun laju nadi dan hasil yang cukup mengembirakan untuk menurunkan laju nadi.^{71,72}

2.4 Beberapa Studi Mengenai Ivabradin dan Sindrom Koroner Akut

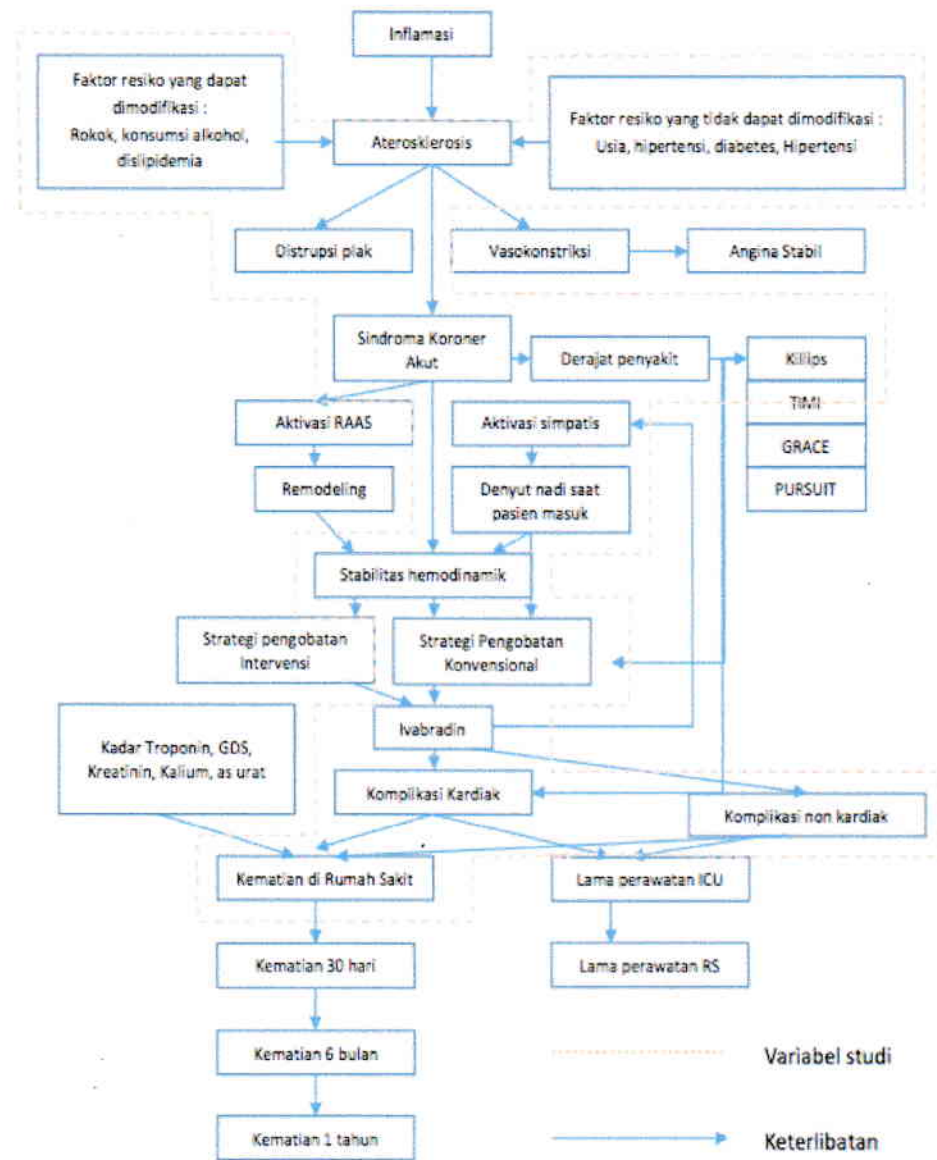
Tabel 2.2 Studi yang Berhubungan dengan Ivabradin dan SKA

No.	Penulis studi	Subjek	Desain Penelitian	Hasil
1	Steg ¹⁷	124 pasien STEMI secara random dikelompokkan menjadi kelompok ivabradin (n=82) (5 g diberikan bolus selama 30 detik, diikuti dengan infus 5 mg selama 8 jam) atau matching dengan plasebo (n=42).	<i>Pilot Randomized control trial.</i>	Terjadi penurunan laju nadi pada periode observasi 8 jam, dengan penurunan yang lebih besar pada kelompok ivabradin dibandingkan dengan kelompok plasebo (22,2±1,3 vs 8,9±1,8 per menit, p<0,0001). Volume ventrikel kiri ditemukan lebih kecil pada kelompok ivabradin (<i>left ventricular end-diastolic volume</i> (LVEDV) (87,1±28,2 vs 117,8±21,4 ml, p=0,01) dan <i>left ventricular end-systolic volume</i> (LVESV) (42,5±19,0 vs 59,1±11,3 ml, p=0,03)).
3	Barilla ⁷³	50 pasien pasca-SKA dengan syok kardiogenik dirandomisasi dalam kelompok terapi standar (28 pasien) atau terapi standar dengan ivabradin (30 pasien). Ivabradin diberikan 2,5 mg 2x1 dan dititrasikan.	<i>Randomized control trial</i>	Kematian di rumah sakit ditemukan dua kali lipat pada terapi standar dibandingkan dengan ivabradin + terapi standar (14,3 vs. 6,7 %), akan tetapi perubahan ini tak bermakna secara statistik. Fraksi ejeksi ventrikel kiri secara signifikan bermakna pada kelompok yang diberikan ivabradin dibandingkan dengan kontrol (p < 0,01).
3	Fasuolo ⁷⁴	150 Pasien dengan STEMI anterior untuk pertama kali, dengan Killip I dan II dirawat dalam 4 jam onset,	<i>Randomized control trial.</i>	Pasien pada kelompok ivabradin dari 79 pasien memperlihatkan dua efek samping dan 5 readmisi: 4 untuk kejadian iskemik dan 1 untuk gagal jantung; Sedangkan kelompok

		dengan fraksi ejeksi < 50% dirandomisasi menjadi kelompok ivabradin dan metoprolol.		yang diberikan metoprolol (METO); sebanyak 79 pasien, dua pasien memperlihatkan efek samping dan 1 pasien meninggal oleh karena kejadian reinfark dan ditemukan 8 readmisi dengan permasalahan gagal jantung.
4	Sharavov ⁷⁵	98 pasien SKA Killips I dirandomisasi menjadi kelompokkan menjadi kelompok metoprolol + ivabradin (METO+Iva) (n=50) dan metoprolol (METO). (N=48) dengan dosis titrasi yang ditingkatkan selama 14 hari.	<i>Randomized control trial.</i>	Pada hari ke 14 target laju nadi dicapai pada 45 (90%) pasien pada kelompok METO + Iva dan 40 (83%) pasien pada kelompok METO (p=33%). Laju nadi rata-rata <60 kali/menit ditemukan dengan cara melakukan pengukuran EKG 24 jam ditemukan pada 38 (76%) pda kelompok METO+Iva dan 30 (63%) pada kelompok METO (p=0,14).
5	Latif ⁷⁶	Sekitar 60 pasien SKA secara random dikelompokkan menjadi kelompok ivabradin dan kelompok kontrol. Ivabradin diberikan pada 48 jam pertama perawatan 5 mg dua kali sehari dan ditingkatkan menjadi 7,5 mg	<i>Randomized control trial.</i>	Terdapat perbedaan bermakna hs-CRP pada hari ke 30 pada kedua kelompok (<i>P value</i> < 0,001). Pasien pada kelompok A memperlihatkan kadar hs-CRP yang lebih rendah pada hari ke 30 dibandingkan dengan kelompok B ($0,7 \pm 0,3$ mg/dl versus $1,66 \pm 0,9$ mg/dl; <i>P value</i> < 0,001) akan tetapi tidak ada perbedaan bermakna pada dua kelompok untuk follow up 30 hari untuk <i>major advance</i>

		dua kali sehari setelah satu minggu.		<i>cardiac event (MACE) (P value 0,552)</i>
6	Adel ⁷⁷	Sebanyak 25 pasien SKA (NSTEMI) dengan laju nadi ≥ 70 kali/menit dirandomisasi kedalam kelompok kontrol atau kelompok ivabradin. Dilihat perbedaan antara dua kelompok ivabradin (7,5 mg 2 x 1) dan terapi standar pada pasien NSTEMI pada 30. hsCRP dievaluasi sebelum dan setelah periode studi.	<i>Randomized control trial</i>	Penurunan (%) pada laju nadi setelah pengobatan ditemukan lebih tinggi pada kelompok ivabradin dibandingkan dengan kelompok kontrol (23,8 (7,3 – 31) vs 4,7 (0 – 22,5) %, $p = 0,014$). Penurunan laju nadi berkorelasi dengan penurunan hs CRP, $r = 0,445$, $p = 0,003$. Tidak ada perbedaan bermakna pada kelompok ivabradin dengan kelompok kontrol berdasarkan penurunan hs CRP (80 (38 – 90,6) vs 61,3 (24 – 76,4) %, $P = 0,057$).
7	Salem ⁷⁸	200 pasien dengan STEMI. Semua pasien direperfusi dan memiliki LVEF kurang dari 50%. 100 pasien menerima ivabradin 5 mg 2x1. <i>End point</i> berupa kematian, reinfark, gagal jantung atau kebutuhan revaskularisasi.	<i>Randomized Control Trial.</i>	Ivabradin ketika ditambahkan kepada pengobatan konvensional menurunkan laju nadi secara signifikan dibandingkan dengan pengobatan secara konvensional. Namun tidak berpengaruh terhadap <i>endpoint</i> . Rerata laju nadi pada saat pasien pulang 77,6+7 pada grup yang diberikan ivabradin, 80,8+7,3 pada grup tanpa ivabradin, $P=0,028^*$. Kematian di rumah sakit ditemukan 1% pada grup A dan 2% pada grup B, $P=0,7$.

2.5 Kerangka Teori Patogenesis, Tata laksana SKA dan Kematian Akibat SKA



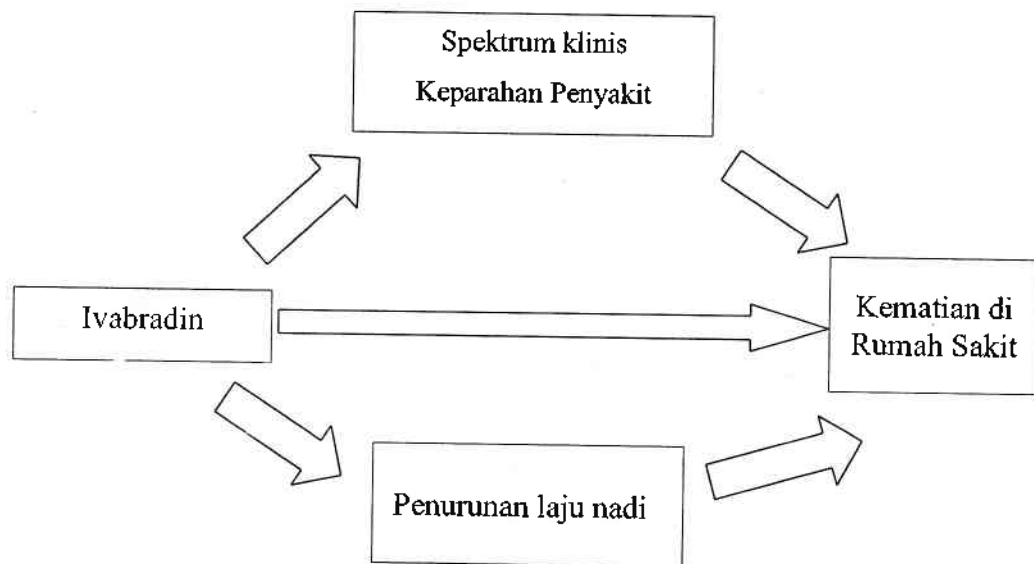
Gambar 2.5 Kerangka Teori



BAB III

KERANGKA KONSEP DAN DEFINISI OPERASIONAL

3.1 Kerangka Konsep



Gambar 3.1 Kerangka Konsep

3.2. Identifikasi variabel

Variabel independen pada studi ini adalah ivabradin sementara variabel dependen adalah kematian di rumah sakit. Variabel *confounder* adalah penurunan laju nadi, spektrum klinis dan keparahan penyakit.

3.3 Definisi Operasional

Tabel 3.1 Definisi Operasional Variabel Penelitian

Variabel	Definisi	Metode	Skala
Kematian di Rumah Sakit	Pasien ditemukan / dinyatakan meninggal saat perawatan di rumah sakit (baik penyebab kardiak maupun non kardiak).	Data rekam medik atau surat kematian yang menyatakan pasien meninggal dunia saat perawatan di rumah sakit.	Kategorik : 0: Tidak. 1: Ya.
Terapi Ivabradin	Ivabradin sebagai penurun laju nadi pada pasien SKA, mulai dari dosis berapapun. Dan diberikan pada awal pengobatan dan/ diberikan selama pengobatan paling tidak dalam 24 jam.	Ivabradin yang tercatat pada lembaran terapi sesuai dengan dosis tertinggi pada saat pemberian.	Kategorik : 0: Tidak. 1: Ya.
Spektrum Klinis SKA	Beratnya suatu gejala klinis SKA berdasarkan klasifikasi menurut Antman yang dilihat dari gambaran EKG dan perubahan enzim jantung. ¹¹	Penilaian gejala berdasarkan data sekunder yang diperoleh dari rekam medis.	Kategorik : 0: STEMI. 1: NSTEMI. 2: UAP.
Keparahan Penyakit	Beratnya suatu gejala SKA yang dinilai berdasarkan klasifikasi Killips. ¹⁸	Penilaian gejala berdasarkan data sekunder yang diperoleh dari rekam medis.	Kategorik : 0: Killips I. 1: Killips II. 2: Killips III. 3: Killips IV.
Penurunan Laju Nadi	Penurunan laju nadi pasien yang merupakan selisih denyut nadi hari ke 2-3 dibandingkan dengan denyut nadi saat pasien masuk.	Laju nadi yang diambil pada catatan rekaman tanda-tanda vital yang tertera pada rekam medik.	Numerik. Kategorik : 0: Menurun. 1: Meningkat.



BAB IV

METODOLOGI PENELITIAN

4.1 Desain Penelitian

Desain penelitian adalah kohort retrospektif

4.2 Tempat, Waktu dan Periode penelitian

Penelitian ini diadakan di *De La Salle University Medical Center* (DLSUMC), sebuah RS Universitas rujukan tersier di provinsi Dasmaringas, Cavite. Semua pasien SKA yang dirawat di ruang rawat DLSUMC selama kurang lebih 3 tahun (Januari 2010-Mei 2013) diikutsertakan dalam penelitian ini. Protokol ini telah mengalami proses *review* dan disahkan oleh komisi etik independen di *De La Salle Health Science Institute* (DLSHSI).

4.3 Populasi dan Sampel

Populasi terjangkau pada penelitian adalah seluruh pasien pria dan wanita yang didiagnosis SKA dan dirawat di DLSUMC. Populasi target adalah pasien SKA dan dirawat di DLSUMC sejak bulan Januari 2010 sampai bulan Mei 2013. Sampel adalah sejumlah pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak memenuhi kriteria eksklusi. Pasien SKA selanjutnya akan dibagi menjadi dua macam kelompok yaitu: kelompok ivabradin: kelompok yang diberikan ivabradin setidaknya dalam 24 jam kemudian dititiasi kepada dosis terapeutik, kelompok kontrol adalah kelompok pasien yang tidak diberikan ivabradin sebagai pengontrol laju nadi.

4.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Kriteria inklusi :

1. Semua pasien pria atau wanita yang dirawat dengan SKA di DLSUMC.⁷⁹
 - Pasien dengan peningkatan dan / atau turunnya biomarker jantung (troponin) paling tidak satu nilai di atas nilai normal bersamaan dengan adanya gejala iskemia jantung berdasarkan salah satu temuan sebagai berikut :

- Gejala angina.
 - Perubahan EKG yang mengindikasikan iskemia baru (perubahan ST-T baru atau gambaran *left bundle branch block* (LBBB) baru).
 - Terbentuknya gelombang Q patologis pada EKG.
 - Adanya gambaran hilangnya miokardium yang viable atau kelainan regional baru.
- Pasien SKA kemudian dikategorikan sebagai: STEMI:¹¹ NSTEMI/UAP.³¹

2. Kriteria eksklusi :

1. Usia kurang dari 18 tahun.
2. Setiap pasien yang dirawat di DLSUMC dan telah menjalani pengobatan akut untuk SKA di rumah sakit lain yang kemudian dirujuk atau pasien pulang dengan keinginan sendiri.
3. Rekam medik tidak lengkap

4.5. Sampel

4.5.1. Penghitungan nilai sampel minimal

Penghitungan sampel minimal akan dilakukan dengan menggunakan rumus sebagai berikut, berdasarkan masalah atau hipotesis sebagai berikut.

Tabel 4.1 Penghitungan Besar Sampel Minimal

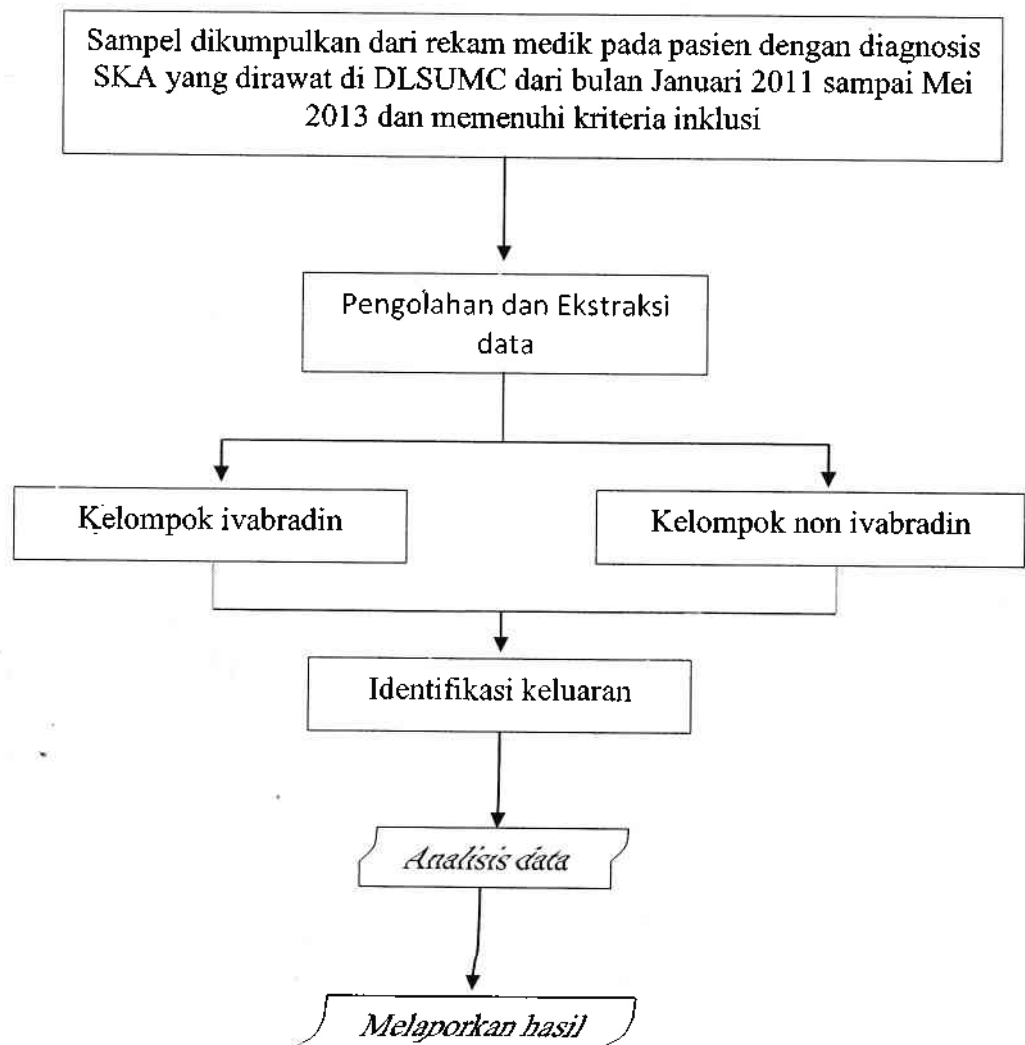
	Hipotesis	Rumus besar sampel	Hasil
1	Perbedaan kematian di rumah sakit pada kelompok yang mendapat ivabradin dan tidak.	$n_1 : n_2 : \left[\frac{Z_\alpha \sqrt{2 P_1 Q_1} + Z_\beta \sqrt{P_1 Q_1 + P_2 Q_2}}{P_1 - P_2} \right]^2$ <p> $n_1 : n_2$ jumlah subjek pada kasus Z_α : nilai standar untuk alfa 5% : 1,96 Z_β : nilai standar untuk beta 20% : 0,84 P_1 : Proporsi pasien yang diberikan ivabradin 93,3% dan hidup (0,933).²³ $Q_1 : 1 - P_1 : (1 - 0,933) : 0,067$ $P_1 - P_2$: Perbedaan signifikan antara kelompok yang diberikan ivabradin dengan kelompok tanpa ivabradin: 10% (0,1) P_2 : Proporsi pasien yang diobati dengan </p>	n : 121

		pengobatan standar dan hidup 85% (0,85). ⁷³ $Q_2 : (1-P_2) : 1-0.85 : 0,15.$ $P : (P_1 - P_2)/2 : (0.933-0,857)/2 : 0,076$ $Q = (1-P) : 1-0.076 : 0,924.$	
--	--	---	--

4.5.2. Pemilihan Sampel

Sampel dipilih berdasarkan metode konsekutif. Data rekam medik pasien-pasien yang dirawat dengan diagnosis SKA dan dirawat di ruang rawat Departemen Ilmu Penyakit Dalam (IPD) DLSUMC maupun ICU DLSUMC dalam jangka waktu Januari 2011 sampai Juni 2013, yang memenuhi kriteria inklusi dimasukkan ke dalam subjek penelitian.

4.6 Alur Penelitian



4.7 Cara Kerja

Pengumpulan data dilakukan pada rekam medik dari semua pasien rawat inap mulai 1 Januari 2011 – 30 Mei 2013, yang dirawat dengan diagnosis SKA (STEMI, NSTEMI / APTS) berdasarkan diagnosis berdasarkan *The International Classification of Disease (ICD)*. Pengumpulan data dilakukan dengan menggunakan formulir khusus yang diambil dari data rekam medik dan dilakukan oleh residen Departemen IPD.

Data yang diambil dari rekam medik berupa: karakteristik dasar meliputi usia, jenis kelamin (pria atau wanita), Penyakit dahulu (hipertensi, diabetes mellitus, angina, dan dislipidemia), Riwayat sosial (merokok, konsumsi alkohol), Spektrum klinis SKA (STEMI, NSTEMI, APTS), Berat atau tidaknya SKA (klasifikasi Killips), laju nadi (laju nadi saat admisi), pemeriksaan paboratorium (kreatinin, troponin I), farmakoterapi (fibrinolitik, LWMH, antiplatelet, obat hipoglikemik oral (OHO), insulin, penyekat beta, CCB, statin, penghambat ACE/ARB, antikoagulan, trimetazidin, diuretik, nitrat dan lain-lain), komplikasi (gagal jantung, syok kardiogenik, infark miokard berulang, aritmia) dan jenis perawatan (ICU dan Non ICU). Keluaran yang dinilai adalah kematian di rumah sakit sebagai keluaran utama. Laju nadi perawatan hari kedua dan ketiga, penurunan laju nadi, sebagai keluaran sekunder. Semua data dari formulir ini akan ditabulasi dalam tabel dan kemudian dilakukan analisis statistik seperti yang ditunjukkan pada lampiran 1.

4.8 Analisis Data dan Hasil Penelitian

- Data yang diperoleh akan diolah secara deskriptif maupun analitik
- Pasien SKA dideskripsikan secara univariat berdasarkan proporsi (%) untuk variabel kuantitatif (jenis kelamin, riwayat penyakit dahulu, derajat beratnya SKA, farmakoterapi, jenis perawatan, komplikasi dan pola perawatan pasien).
- Untuk variabel kuantitatif (usia, tanda vital saat pasien masuk, dan nilai pemeriksaan laboratorium) sebaran data akan diuji dengan menggunakan uji ladder. Variabel yang memiliki distribusi normal akan dipresentasikan dalam mean dan SD, sedangkan untuk variabel yang tidak memiliki

distribusi normal dipresentasikan dalam nilai terendah, nilai tertinggi dan median.

- Analisis bivariat dilakukan dengan menghitung risiko relatif (RR) dengan korespondensi 95% interval kepercayaan (IK) 95% menentukan adanya hubungan bermakna antara variabel kualitatif dengan variabel kualitatif.
- *Chi square test* dipergunakan untuk menentukan hubungan antara variabel kualitatif. Jika tidak memenuhi syarat uji chi-square dapat dilakukan uji *Fisher exact*, penyederhanaan tabel maupun uji *Kogmorlof Smirnov* (KS).
- Untuk mencari hubungan antara variabel kuantitatif dengan variabel kualitatif dilakukan analisis dengan T-test tidak berpasangan jika data memiliki distribusi normal dan uji *Mann Whitney* untuk data yang salah satu kelompoknya memiliki distribusi tidak normal.
- Analisis multivariat dengan uji regresi linier logistik dilakukan dengan menghitung adjusted OR untuk menilai seberapa besar pengaruh variabel *confounding*.
- Analisis statistik dilakukan dengan menggunakan software STATA 15.0.
- Setelah dianalisis data akan dipresentasikan dalam bentuk tabel, teks dan diagram sesuai dengan kebutuhan.

4.9 Etika Penelitian

Penelitian ini telah dinyatakan lolos kaji etik oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan *De La Salle University Medical Center* pada Agustus 2013 data penelitian yang diperoleh akan dijaga kerahasiaannya.

4.10 Organisasi Penelitian

Peneliti utama : dr. Marshall Tendean.
 Peneliti pendamping : dr. Nannette Rey, FPCP, FPCC
 dr. Evelyn Salido, FPCP, FACR
 dr. Ika Prasetya Wijaya Sp.PD-KKV, FINASIM
 dr. Arif Mansjoer, M.Epid, SpPD, KIC, FINASIM

4.11 Pelaporan Hasil Penelitian

Pelaporan penelitian ini akan dituliskan dalam bentuk laporan jurnal dan dipresentasikan dalam forum terbuka pada akhir periode residensi di FKUI - RSCM. Jika direkomendasikan oleh penguji, penelitian ini kemudian akan dipresentasikan pada laporan jurnal nasional maupun internasional atau pertemuan ilmiah lainnya.



BAB V

HASIL PENELITIAN

5.1 Gambaran Pelaksanaan Penelitian

Penelitian ini adalah penelitian yang mengambil data sekunder dari unit rekam medik DLSUMC. Subjek penelitian adalah seluruh pasien SKA yang dirawat di DLSUMC dan di rawat di ICU ataupun ruang rawat Departemen IPD. Dari subyek yang memenuhi kriteria inklusi didapatkan 326 pasien yang dirawat dengan diagnosis SKA, STEMI, NSTEMI maupun APTS, dan sebanyak 28 pasien dieksklusi karena data yang diperoleh dari rekam rekam medik tidak lengkap, maupun rekam medik tidak ditemukan.

5.2 Karakteristik Dasar Penelitian

Dari keseluruhan sampel tidak ada perbedaan bermakna pada kelompok pasien yang diberikan terapi ivabradin dan tidak diberikan terapi ivabradin kecuali untuk variabel keparahan penyakit, jenis perawatan, komplikasi penyakit dan laju nadi (laju nadi admisi dan laju nadi hari kedua dan ketiga ($p: <0,001$)). Insiden kematian di rumah sakit pada pasien SKA ditemukan sebesar 14,3%, dengan komplikasi pasien SKA secara berturut turut adalah gagal jantung 51,9%, aritmia 26,3% dan syok kardiogenik 19,4%. Karakteristik klinis pasien SKA dasar dapat kita lihat pada tabel 5.1.

Pada hasil penelitian setiap mendapatkan terapi SKA secara konvensional tanpa menjalani angioplasti perkutan primer. Hampir seluruh pasien 97% diberikan antiplatelet baik diberikan secara tunggal maupun kombinasi. Obat antiplatelet yang paling sering diberikan adalah aspirin dan secara kombinasi paling sering diberikan bersamaan secara berturut turut adalah klopidogel dan cilostazol. Selain itu obat kardiovaskuler lain yang paling sering diberikan secara berturut-turut adalah LWMH, statin, nitrat dan ARB / penghambat ACE. Penggunaan streptokinase sebagai trombolitik hanya dilakukan pada 21 pasien dengan diagnosis STEMI. Obat penurun laju nadi yang paling sering dipakai adalah 47,7% penyekat beta diikuti oleh 34,3% ivabradin secara berurutan.

Tabel 5.1 Karakteristik Dasar Pasien (n=298)

Variabel	Ivabradin	
	Ya (%)	Tidak (%)
Jenis Kelamin :		
Laki-laki	60 (32,4%)	125 (67,6%)
Perempuan	41 (36,3%)	72 (63,7%)
Usia (tahun).*	63,3 ± 11,4	60,2 ± 12,5
Klasifikasi klinis SKA:		
STEMI	51 (38%)	83 (62%)
NSTEMI	41 (33,6%)	81 (66,4%)
UAP	9 (21,4%)	33 (78,6%)
Keparahan :		
Killips I	31 (22,8%)	105 (77,2%)
Killips II	19 (29,3%)	46 (70,8%)
Killips III	41 (50,6%)	40 (49,4%)
Killips IV	10 (62,5%)	6 (37,5%)
Riwayat Penyakit Dahulu:		
Hipertensi	77 (34,1%)	149 (65,9%)
Diabetes	32 (35,6%)	58 (64,4%)
Dislipidemia	71 (33,9%)	138 (66,1%)
Riwayat SKA	15 (39,5%)	23 (60,5%)
Angina stabil	18 (39%)	28 (61%)
Faktor risiko:		
Merokok	47 (32%)	97 (68%)
Konsumsi alkohol	36 (31,1%)	80 (68,9%)
Jenis perawatan:		
ICU	73 (40%)	110(60%)
Ruang rawat biasa	28 (24,4%)	87(75,6%)
Komplikasi:		
Gagal jantung	65 (31,7%)	91 (68,3%)
Syok kardiogenik	30 (56,4%)	23 (43,6%)
Aritmia	8 (89%)	1 (11%)
Kematian di rumah sakit	20 (46,5%)	23 (54,5%)
Laju Nadi:		
Laju nadi admisi masuk	95 (55-160)	82 (30-160)
Laju nadi hari kedua	86 (62-144)	82 (48-118)
sampai ketiga		
Penurunan laju nadi	-4,5 (-62-60)	0,5 (-82-44)
Pemeriksaan		
Laboratorium:		
Troponin I (ug/ml)	1,43 (0,1-30)	0,58 (0,1-30)
Kreatinin (mg/dL)	0,96 (0,42-8,9)	1,23 (0,64-6,9)

*. Data dipresentasikan dalam mean dan standar deviasi SD.

Obat penurun laju nadi yang paling sering digunakan adalah penyekat beta 47,7%, diikuti oleh ivabradin 34,4%, dan CCB 23%. Ivabradin diberikan secara monoterapi maupun kombinasi. Kombinasi obat penurun laju nadi terbanyak yang

dipergunakan adalah beta bloker dan ivabradin 12,1%. Pada 9,3% pasien dengan riwayat atrial fibrilasi kronik atau mengalami takikardi ventrikuler selama perawatan diberikan amiodaron. Karakteristik pasien yang sesuai dengan penggunaan obat-obat yang diberikan dapat terlihat pada tabel 5.2.

Tabel 5.2 Karakteristik Pasien Sesuai dengan Obat-obatan yang Diberikan pada Pasien SKA (n=298)

Variabel	Total n (%)
Obat-obatan :	
Penyekat beta	142 (47,7%)
Penghambat kanal kalsium	68 (23%)
Digoksin	46 (15,3%)
Amiodaron	28 (9,3%)
Ivabradin	103 (34,3%)
Insulin	34 (11,3%)
OHO	63 (21%)
Statin	236 (78,7%)
LWMH	260 (87%)
ARB/ penghambat ACE	175 (59%)
Diuretik	146 (48,7%)
Nitrat	207 (69%)
Streptokinase	21 (7%)
Trimetazidin	43 (14,4%)
Antiplatelet :	
Tidak ada	8 (3%)
Tunggal	183 (61%)
Ganda	104 (35%)
Tiga	3 (1%)

LWMH : *low molecule weight heparin*, ARB: *angiotensin reseptor blocker*.
ACE: *angiotensin converting enzyme*.

5.3 Hubungan antara Terapi Ivabradin dengan Kematian di Rumah Sakit

Berdasarkan hasil analisis kematian di rumah sakit pada pasien SKA ditemukan lebih banyak pada kelompok yang diberikan terapi ivabradin sebesar 19,8%, dibandingkan dengan 11,8% pada kelompok yang tidak diberikan terapi ivabradin akan tetapi tidak berbeda bermakna secara statistik ($p: 0,059$) RR: 1,69 (IK95% 0,97-2,93). Analisis bivariat antara terapi ivabradin dengan kematian di rumah sakit dapat dilihat pada tabel 5.3.

Pada analisis bivariat hubungan antara terapi ivabradin dengan kematian di rumah sakit yang dilakukan pada kelompok berdasarkan tempat perawatan. Kematian di rumah sakit pada pasien SKA yang dirawat di ICU 16,9% ditemukan lebih tinggi dari pada kelompok pasien SKA yang dirawat di ruang rawat biasa 10,4%, namun tidak ditemukan adanya perbedaan bermakna antara kematian di rumah sakit pada pasien SKA dengan terapi ivabradin pada kelompok pasien yang dirawat di ICU ($p: 0,144$), dan kelompok pasien yang dirawat di ruang rawat biasa ($p: 0,44$) secara berturut-turut.

Tabel 5.3 Analisis Bivariat antara Terapi Ivabradin dengan Kematian di Rumah Sakit

Variabel	Meninggal n (%) (n=43)	Hidup n (%) (n=255)	p value
Terapi ivabradin			
Ya	20 (19,8%)	81 (80,2%)	0,059
Tidak	23 (11,8%)	174 (88,32%)	

p. dihitung dengan uji *Chi square*.

5.4 Hubungan antara Terapi Ivabradin dengan Kematian di Rumah Sakit Setelah Dikontrol dengan Variabel Confounding

Analisis regresi logistik ganda dilakukan untuk membuktikan hubungan antara terapi ivabradin dengan kematian di rumah sakit dikontrol dengan variabel *confounding*. Variabel yang masuk ke dalam model adalah penurunan laju nadi, spektrum penyakit dan keparahan penyakit.

Pada model pertama didapatkan *crude* OR: 1,86 (IK95% 0,97-1,59). Sedangkan berdasarkan model terakhir setelah dianalisis dengan variabel keparahan penyakit, spektrum penyakit dan penurunan laju nadi didapatkan *adjusted* OR: 1,07 (IK95% 0,4-2,9). Hasil analisis logistik regresi ganda antara terapi ivabradin dengan kematian di rumah sakit dapat dilihat pada tabel 5.4.

Tabel 5.4 Analisis Multivariat antara Terapi Ivabradin dengan Kematian di Rumah Sakit Setelah Dikontrol dengan Variabel Confounding

Variabel	OR	IK95%
Crude OR (Ivabradin)	1,86	(1,04-1,59)
Adjusted OR		
+ Keparahan	1,32	(0,66-2,66)
+ Spektrum Penyakit	1,19	(0,58-2,44)
+ Penurunan Laju Nadi	1,07	(0,4-2,9)

5.5 Analisis Tambahan

Pada saat pasien masuk rumah sakit dari total 298 pasien, ivabradin diberikan secara tunggal atau dalam bentuk kombinasi diberikan bersamaan dengan penyekat beta. Pasien-pasien yang diberikan ivabradin memiliki laju nadi saat masuk >100 kali/menit (47,8% pasien). Berdasarkan penggunaan preparat ivabradin pada kelompok pasien dengan laju nadi >100 kali/menit didapatkan sebanyak 35,8% diberikan ivabradin secara monoterapi dan 16,4% diberikan secara kombinasi.

Analisis bivariat yang dilakukan berdasarkan penggunaan obat penurun laju nadi dengan penurunan laju nadi memperlihatkan penurunan nadi lebih banyak ditemukan pada kelompok pasien yang diberikan beta bloker 53% atau diberikan ivabradin dan beta bloker secara kombinasi 70,6% namun tidak bermakna secara statistik ($p:0,155$). Analisis bivariat hubungan antara obat penurunan laju nadi dengan penurunan laju nadi dapat dilihat pada tabel 5.5.

Tabel 5.5 Analisis Bivariat antara Obat Penurun Laju Nadi dengan Penurunan Laju Nadi

Variabel	Penurunan laju nadi		p
	Ya n (%)	Tidak n (%)	
Obat Penurun Laju Nadi			
Tanpa obat	43 (47,8%)	47 (52,3%)	0,155
Ivabradin	30 (51,7%)	28 (48,3%)	
Penyekat beta	52 (53%)	46 (47%)	
Kombinasi	24 (70,6%)	10 (29,4%)	

p. dihitung dengan menggunakan uji *chi square*.

Tabel 5.6 Analisis Bivariat antara Obat Penurun Laju Nadi dengan Kematian di Rumah Sakit

Variabel	Kematian di Rumah Sakit		p
	Ya n (%)	Tidak n (%)	
Obat Penurun Laju Nadi			
Tanpa obat	13 (17,6%)	83 (86,4%)	0,057
Ivabradin	16 (24,6%)	49 (75,4%)	
Penyekat beta	10 (9,9%)	91 (90%)	
Kombinasi	4 (11,1%)	32 (88,9%)	

p. dihitung dengan menggunakan uji *chi square*.

Analisis bivariat yang dilakukan antara kematian dirumah sakit dengan terapi ivabradin memperlihatkan angka kematian pada paling rendah ditemukan pada kelompok pasien SKA yang diberikan beta bloker 9,9% dan kombinasi beta bloker dan ivabradin 11,1% secara berturut-turut namun tidak bermakna secara statistik (p:0,057). Analisis bivariat antara penggunaan obat penurun laju nadi dengan kematian di rumah sakit pada pasien SKA dapat dilihat pada tabel 5.6.

Pada hari kedua dan ketiga dari 280 sampel dilakukan analisis tambahan didapat hanya 2 pasien (1,5%) pada kelompok beta bloker yang mencapai laju nadi target namun tidak bermakna secara statistik (p: 0,54). Sedangkan pada kelompok yang diberikan ivabradin maupun kombinasi ivabradin dengan beta bloker tak ditemukan pasien yang mencapai laju nadi target.

Berdasarkan pembahasan diatas dilakukan analisis tambahan berupa analisis logistik regresi yang dilakukan antara variabel laju nadi laju nadi saat masuk terhadap kematian di rumah sakit didapatkan OR: 1,01 (p: 0,025), berdasarkan laju hari kedua dan ketiga terhadap kematian di rumah sakit didapatkan OR: 1,08 (p: 0,01), dan berdasarkan penurunan laju nadi terhadap kematian di rumah sakit OR: 0,96 (p: 0,06). Dari masing-masing variabel laju nadi juga didapatkan bahwa peningkatan laju nadi akan meningkatkan nilai probabilitas kematian di rumah sakit.



BAB VI

DISKUSI

Bab ini akan membahas tentang hasil penelitian berdasarkan tujuan penelitian, tinjauan pustaka, dan hasil penelitian sebelumnya. Pembahasan terdiri dari interpretasi, diskusi hasil, keterbatasan penelitian, dan implikasi dalam bidang kedokteran.

6.1 Karakteristik Pasien SKA dan Kematian di rumah Sakit

Penyakit jantung aterosklerosis merupakan penyakit kronis telah diketahui memiliki faktor risiko yang multifaktorial, baik yang bisa dimodifikasi dan tidak dapat dimodifikasi. Dari total 298 sampel didapatkan lebih dari 50% pasien adalah laki-laki dengan rentang usia antara 61 (SD 12,21) tahun. Hal ini konsisten dengan studi oleh Hoa et al.⁴⁰ kebanyakan adalah laki-laki terbanyak pada laki-laki sebanyak 57,2% dengan rentang usia pria 66 tahun.

Angka kematian di rumah sakit pada periode 2010-2013 sebesar 14,3% meningkat dari 8,6% pada tahun 2007 pada institusi yang sama.⁸⁰ Pada studi kami peningkatan ini kurang lebih diakibatkan oleh peningkatan severitas penyakit pasien yang dirawat yaitu dari 40,7% menjadi 45% dirawat dengan diagnosis STEMI. Selain itu pada pasien SKA didapatkan insiden gagal jantung sebesar 52,3% disertai dengan insiden syok kardiogenik yang cukup tinggi yaitu 19,5%. Studi yang diambil dari *The Philippine General Hospital (PGH)* yang memiliki fasilitas intervensi koroner pada tahun 2016 memperlihatkan angka kematian yang lebih tinggi 17,14%⁸¹ dengan angka syok kardiogenik yang lebih tinggi 35%, tingginya angka ini karena PGH merupakan pusat rujukan nasional di Filipina. Peningkatan angka kematian ini sesuai dengan prediksi yang akan terjadi di negara berkembang walaupun saat ini pola pengobatan sudah berubah ke era *early intervention*.⁷ Studi lokal yang dilakukan di RS Drajat Prawinagara, Serang pada fasilitas kesehatan tanpa fasilitas intervensi koroner perkutan tahun 2014 menunjukkan tingkat kematian di rumah sakit sebesar 6,2% dengan proporsi terbanyak pada pasien STEMI terutama yang tidak mendapatkan terapi fibrinolitik.⁸

Pada fasilitas yang memiliki fasilitas intervensi perkutan memperlihatkan angka kematian di rumah sakit yang lebih rendah Thai-ACS study pada tahun 2007⁸² sebesar 9,5%, demikian juga sebuah studi di Portugal dengan kapabilitas intervensi koroner perkutan memperlihatkan insiden kematian di rumah sakit sebesar 7,1%, walaupun 59,6% pasiennya merupakan pasien STEMI.⁸³

Variabel laju nadi memperlihatkan nilai median laju nadi admisi sebesar 85 (30-160) dan 95 (55-160) pada kelompok yang diberikan terapi ivabradin. Nilai laju nadi admisi konsisten dengan laju nadi saat masuk rumah sakit pada MANTRA registry⁸⁴ 84 (SD 22) yang diambil pada populasi STEMI, namun lebih rendah daripada nilai laju nadi pada kelompok yang mendapatkan terapi ivabradin. Sedangkan hari kedua sampai ketiga memperlihatkan nilai median laju nadi 86 (62-144) pada kelompok pasien yang diberikan terapi ivabradin dengan asumsi nilai nadi yang diperoleh adalah nilai keadaan istirahat. Nilai ini masih lebih tinggi dibandingkan dengan nilai pada studi Wang et al. sebagai nilai target yaitu 60/menit.⁸⁵ Pada kelompok yang mendapatkan terapi ivabradin didapatkan penurunan laju nadi dengan nilai median -4,5 (-62-60).

Perubahan karakteristik penyakit SKA terutama melalui fenotip penyakit maupun karakteristik laju nadi secara tidak langsung akan terefleksikan sedikit banyak pada penggunaan penghambat laju nadi yaitu terjadi pergeseran dari penggunaan penyekat beta sebanyak 97,10% pada tahun 2007⁸⁰ menjadi 47,7% dimana sekitar 34,3% pasien diberikan ivabradin. Jika dibandingkan dengan studi yang dilakukan di PGH pada tahun 2016 penyekat beta masih menjadi pilihan utama.⁸¹ Hal ini diakibatkan oleh belum adanya rekomendasi khusus dari PGH atau PHA yang menyarankan penggunaan ivabradin pada pasien SKA.

Secara khusus ivabradin diberikan baik dalam bentuk tunggal maupun kombinasi dengan beta bloker. Pada beberapa laporan penggunaan ivabradin untuk menurunkan laju nadi pada pasien SKA umumnya masih terbatas pada 2 kelompok besar pasien yaitu mereka dengan gagal jantung *overt*, pasien penyakit paru kronis PPOK atau asma bronkial, dan kelompok pasien yang memperlihatkan kontraindikasi absolut terhadap pemberian penyekat beta.^{53,68} Selain yang telah disebutkan diatas, pada studi kami pemberian terapi ivabradin masih sangat

didasarkan oleh penilaian klinisi secara subjektif terhadap manfaat ivabradin.

6.2. Ivabradin dan Kematian di Rumah Sakit

Pada analisis bivariat kita temukan adanya peningkatan kematian dirumah sakit pada pasien SKA antara kelompok yang mendapatkan terapi ivabradin 19,8% dengan kelompok yang tidak mendapatkan terapi ivabradin 11,8%, namun tidak bermakna secara statistik ($p: 0,059$). Hal ini sangat kontras jika kita bandingkan dengan hasil penelitian menurut Barila et al.⁷³ dan Salem et al.⁷⁸ dimana terdapat peningkatan angka kematian di rumah sakit pada kelompok yang diberikan terapi standar dibandingkan dengan kelompok yang diberikan ivabradin namun tidak bermakna secara statistik.

Berdasarkan pemberian obat penurun laju nadi angka kematian terendah diperlihatkan pada kelompok penghambat beta 9,9% ($p:0,057$). Namun sebenarnya jika dibandingkan dengan kelompok lain pemberian ivabradin secara kombinasi dengan penyekat paling banyak menurunkan laju nadi pada 70,6% pasien. Pada kelompok pasien yang diberikan ivabradin dan beta bloker secara kombinasi diketahui angka kematian sebesar 11,1% ($p:0,057$). Fenomena ini kemungkinan diakibatkan oleh tingginya angka kejadian syok kardiogenik 19,5%. Setelah dilakukan analisis tambahan pada populasi syok kardiogenik menunjukkan proporsi kematian dirumah sakit lebih banyak ditemukan 53,3% pada kelompok pasien yang diberikan terapi ivabradin dibandingkan dengan 5,63% pada kelompok pasien yang tidak diberikan ivabradin. Nilai ($p: 0,97$) dan ($p: 0,82$) secara berturut-turut namun tidak bermakna secara statistik. Hal ini bertentangan dengan hasil studi oleh Barilla et al. yang dilakukan pada populasi yang sama yaitu syok kardiogenik.⁷³ Barilla memperlihatkan hasil penurunan mortalitas sebesar 50% pada kelompok SKA yang mendapatkan ivabardin (14,3% vs 6,7%), namun secara statistik tidak bermakna.

Paparan diatas memperlihatkan pada studi ini pasien SKA yang diberikan pada kelompok ivabradin memang datang dengan gejala klinis yang lebih berat dibandingkan dengan pasien yang diberikan penyekat beta. Walaupun analisis pada subpopulasi syok kardiogenik, hasil studi kami memperlihatkan hasil yang berbeda dengan hasil dari studi Barilla et al. kemungkinan diakibatkan karena perbedaan

metodologi yang dilakukan pada studi Barila et al yang menggunakan uji dengan randomisasi tersamar ganda sehingga dapat meminimalisir bias.

Setelah dilakukan analisis terhadap variabel *confounder* keparahan penyakit, spektrum penyakit dan penurunan laju nadi didapatkan adjusted OR 1,07 (0,4-2,9) sehingga dapat dikatakan keparahan penyakit, spektrum penyakit dan penurunan laju nadi tidak mempengaruhi ivabradin dan kematian di rumah sakit. Hal ini bertentangan Kjekshus et al. yang mengatakan adanya hubungan linier antara penurunan laju nadi penurunan kematian di rumah sakit.⁶² Demikian juga diagnosis pasien saat masuk (STEMI, NSTEMI atau APTS) dan keparahan penyakit, komplikasi kardiovaskular maupun non kardiovaskular diketahui mempengaruhi kematian di rumah sakit.^{3,32}

6.3 Ivabradin, Laju Nadi dan Kematian di Rumah Sakit

Pada penelitian ini laju nadi pasien baik admisi, hari kedua dan ketiga dan penurunan nadi memiliki hubungan bermakna dengan kematian di rumah sakit pada pasien SKA. Hal ini tentunya konsisten dengan meta-analisis menurut Xu et al.⁸⁶ yang menyimpulkan pada *pooled analysis* peningkatan laju nadi diketahui berhubungan erat dengan peningkatan angka mortalitas pada pasien SKA, pasien PJK,¹⁶ dan pada pasien gagal jantung.⁵⁷ Laju nadi saat pasien dirawat yang meningkat/ yang lebih tinggi telah diketahui berhubungan dengan kematian di rumah sakit.^{12,13} Wang et al. yang mendapatkan peningkatan mortalitas pada pasien dengan laju nadi istirahat > 61 kali/menit.⁸⁵ dan studi CRUSADE yang memperlihatkan penurunan mortalitas pada laju nadi istirahat diantara 50 kali/menit-70 kali/menit.⁸⁶ Penurunan beban tonus simpatis diketahui merupakan target terapi utama untuk menurunkan laju nadi pada pasien SKA. Sampai saat ini AHA, ACC maupun ESC masih merekomendasikan penggunaan penyekat beta sebagai pilihan utama untuk menurunkan laju nadi pada pasien SKA yang tidak memiliki kontraindikasi terhadap penyekat beta.^{6,11,18}

Dengan menurunkan laju nadi yang sesuai dengan laju nadi target (50-60/menit) diharapkan akan menurunkan atau menghemat beban oksigen miokardium sehingga secara langsung akan meningkatkan kesintasaan pasien SKA, akan tetapi dalam prakteknya sangat sedikit pasien yang mencapai laju nadi target.

Berdasarkan penggunaan obat penurun laju nadi hanya 1,5% (2 pasien) yang diberikan penyekat beta mencapai denyut nadi target. Akan tetapi pemberian penyekat beta dapat memperlihatkan efek samping yang cukup fatal yaitu vasokonstriksi paradoksikal yang dapat mengenai arteri epikardial yang cukup besar bahkan dalam keadaan istirahat.⁸⁷ Selain itu dapat dipergunakan CCB non-dihidropiridin, akan tetapi sama seperti penyekat beta preparat ini pun memiliki kontraindikasi pada pasien dengan penurunan fungsi ventrikel kiri yang signifikan.^{2,37}

Berdasarkan hasil penelitian dapat kita lihat bahwa penggunaan ivabradin lebih banyak ditemukan pada pasien dengan laju nadi admisi 100 kali/menit pada 35,8% pasien akan tetapi sebanyak 16,4% pasien diberikan secara kombinasi. Berdasarkan laporan beberapa literatur ivabradin dapat diberikan baik secara monoterapi maupun secara kombinasi dengan obat penurun laju nadi lainnya. Kombinasi yang paling sering dipergunakan dan memberikan toleransi yang baik adalah kombinasi dengan penyekat beta.⁷¹ Pada beberapa studi banyaknya komorbiditas, severitas pasien dan profil beberapa pasien yang memang sulit mencapai target laju nadi (khususnya untuk kasus dengan gagal jantung *overt* maupun syok kardiogenik) mendapatkan perhatian khusus untuk diberikan ivabradin.^{88,89} Pada studi ini ivabradin diberikan pada 29,7% pasien dengan syok kardiogenik.

Dari total 280 pasien tidak ada pasien pada kelompok ivabradin yang mencapai laju nadi target. Hanya 2 pasien 1,5% dari kelompok penyekat beta yang mencapai laju nadi target. Hal ini tentunya masih sangat rendah apabila dibandingkan dengan penelitian lain menurut Irani et al.⁹⁰ yaitu sekitar 6%. Pada hasil studi sekitar 59,2% pasien mendapatkan dosis awalan ivabradin 10 mg/hari dan evaluasi maupun peningkatkan dosis dilakukan secara bertahap pada 48 jam pertama sampai mencapai dosis optimal terapi yaitu 20 mg/hari. Pada beberapa literatur prinsip evaluasi terapi maupun penyesuaian dosis ivabradin yang dilakukan pada pasien SKA maupun kasus-kasus lainnya masih sangat bervariasi. Pada studi Rodriguez et al. yang dilakukan pada pasien SKA evaluasi dan peningkatkan dosis dapat dilakukan paling cepat 48 jam setelah diberikan ivabradin.⁵⁶ Pada beberapa studi yang mengindikasikan ivabradin sebagai obat anti angina, titrasi dosis

ivabradin diawali dari dosis 10 mg/hari dan ditingkatkan menuju dosis maksimal yaitu 20 mg/ hari. Periode yang dipergunakan pada masing-masing studi untuk melakukan evaluasi atau penyesuaian dosis adalah per satu minggu⁷⁸ atau dua minggu.⁷⁵ Pada studi ini dosis paling besar yang dipergunakan 20 mg/hari 2 kasus yaitu pada kasus fibrilasi atrium dalam *rapid ventricular response* (RVR). Evaluasi terapi yang terlalu cepat dan pemberian dosis ivabradin yang belum optimal akan mengakibatkan pasien pada kelompok yang diberikan ivabradin tidak mencapai target laju nadi.

6.4 Kelebihan dan Keterbatasan Penelitian

Kelebihan dari penelitian ini adalah penelitian ini merupakan studi pertama yang dilakukan di Filipina dengan tujuan mengevaluasi penggunaan ivabradin sebagai penghambat laju nadi pada SKA khususnya pada populasi yang tidak mendapatkan terapi intervensi koroner perkutan.

Keterbatasan penelitian adalah penelitian menggunakan data sekunder yang sebagian diambil dari rekam medik dan tidak mengalami randomisasi dengan desain yang tepat. Untuk menguji efek suatu obat baiknya dilakukan uji prospektif dengan melakukan randomisasi dan tersamar ganda.

6.5 Implikasi dalam Praktik Klinik

Sindrom koroner akut masih merupakan masalah yang sangat besar, jika tidak ditangani dengan komprehensif akan memperlihatkan angka mortalitas dan morbiditas yang cukup tinggi. Pada beberapa rumah sakit baik di Filipina maupun di Indonesia ketersediaan fasilitas intervensi koroner perkutan masih merupakan permasalahan tersendiri. Pengobatan SKA khususnya pada populasi yang tidak menyediakan fasilitas intervensi hanya difokuskan pada penggunaan obat-obatan antiplatelet, antikoagulan dan streptokinase pada STEMI.¹¹

Peranan pemberian obat penurun nadi pada pasien SKA dengan agresif dengan target laju nadi sesuai dengan rekomendasi AHA/ ACC sangat penting untuk menurunkan angka mortalitas khususnya kematian di rumah sakit.⁸⁶ Target laju nadi pasien dengan SKA sendiri masih sangat beragam dengan kecepatan

evaluasi yang juga beragam mulai dari 50-60 kali/menit¹¹ sampai <70 kali/menit.⁷⁸ Pada beberapa studi evaluasi dilakukan pada 1 sampai 2 minggu pertama⁸⁹ akan tetapi evaluasi dalam 48 pertama dapat direkomendasikan untuk meningkatkan kecepatan titrasi obat penurun laju nadi atau sebagai prediktor kematian di rumah sakit khususnya pada pasien STEMI.⁹¹

Sampai saat ini preparat penyekat beta masih merupakan pilihan utama pada pasien SKA yang tak memiliki kontraindikasi, akan tetapi pada pasien yang kontraindikasi terhadap penyekat beta atau tak mencapai laju nadi target dengan penyekat beta dapat dipertimbangkan pemberian CCB dan ivabradin.¹⁰



BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 KESIMPULAN

- Tidak terdapat penurunan angka kematian di rumah sakit pada pasien SKA antara kelompok pasien yang mendapatkan terapi ivabradin dan tidak mendapatkan terapi ivabradin pada rumah sakit yang tidak memiliki fasilitas intervensi koroner perkutan.

7.2 SARAN

- Dilakukan studi lanjutan yang dengan desain penelitan random tersamar ganda dan jumlah sampel yang lebih besar untuk memastikan efek ivabradin pada pasien SKA.
- Perlunya pemberian obat pengontrol laju nadi yang adekuat untuk menurunkan angka kematian pada SKA.



DAFTAR PUSTAKA

1. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006;3:e442.
2. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction. *Circulation.* 2007;116:e148-304.
3. Peter WW, Pamela SD. Prognosis after myocardial infarction. *Uptodate ver 193* 2011;
4. Rogers W, Frederick P, E Stoehr, Al E. Trends in presenting characteristics and hospital mortality among patients with ST elevation and non-ST elevation myocardial infarction in the National Registry of Myocardial Infarction from 1990 to 2006. *Am Hear J.* 2008;156:1026-34.
5. Montalescot G, Dallongeville J, Belle E Van, Rouanet S, Baulac C, Degrandart A, et al. STEMI and NSTEMI: are they so different? 1 year outcomes in acute myocardial infarction as defined by the ESC / ACC definition the OPERA registry) †. *Eur Heart J.* 2007;28:1409-17.
6. Eisen A, Giugliano RP, Braunwald E. Updates on acute coronary syndrome a review. *JAMA Cardiol.* 2016;1-13.
7. Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann Transl Med.* 2016;4:256-256.
8. Kumiawan LB, Bahrun U, Er D, Arif M. Pengaruh jumlah leukosit terhadap mortalitas pasien infark miokard akut selama perawatan. *CDK.* 2011;42:727-30.
9. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger Jr RS, Cupples A. " Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham study." *Am Heart J.* 1987;113:1489-1494.
10. Heusch G, Skyschally A, Schulz R. Cardioprotection by ivabradine through heart rate reduction and beyond. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2011;16:281-4.
11. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, de Lemos J a, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-Elevation myocardial infarction: a report of the american college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:e78-140.
12. Honda T, Kanazawa H, Koga H, Miyao Y, Fujimoto K. Heart rate on admission is an independent risk factor for poor cardiac function and in-hospital death after acute myocardial infarction. *J Cardiol.* 2010;56:197-203.
13. Bordejevic DA, Caruntu F, Mornos C, Olariu I, Petrescu L, Tomescu MC, et al. Prognostic impact of blood pressure and heart rate at admission on in-hospital mortality after primary percutaneous intervention for acute myocardial infarction with ST-segment elevation in western Romania. *Ther Clin Risk Manag.* 2017;13:1061-8.
14. Sulfi S, Timmis AD. Ivabradine – the first selective sinus node I f channel inhibitor in the treatment of stable angina. *Int J Clin Pr* 2006;60:222-8.
15. Doig C. Ivabradine: first of a new class of treatments for angina. *Clin Trials.* 2006;5-8.
16. Fox K, Ford I, Steg P, Tendera M, Robertson M, Ferrari M. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;372:817-21.
17. Steg PG, Lopez-de-Sà E, Schiele F, Hamon M, Meinertz T, Goicolea J, et al. Safety of intravenous ivabradine in acute ST-segment elevation myocardial infarction patients treated with primary percutaneous coronary intervention: a randomized, placebo-controlled, double-blind, pilot study. *Eur Hear Journal Acute Cardiovasc*

- Care. 2013;2:270–9.
18. Yaneza LO, Reganit PFM, Torres RNR, Christobal J V. Clinical practice guidelines PHA board of directors 2008 - 2009. 2009.
 19. Kolansky D. Acute coronary syndromes: morbidity, mortality, and pharmaco-economic burden. *Am J Manag Care* 2009;(2 suppl):S36-41.
 20. WHO. The top 10 causes of death. Available from: <http://www.who.int/evidence/bod>
 21. Mihardja LK, Delima, Soetiarto F, Suhardi KA. Penyakit tidak menular. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia penyunting Ris Kesehatan Dasar Jakarta Badan Penelitian dan Pengemb Kesehatan Kementerian Republik Indonesia. 2013;83–99.
 22. Jim EL, Joseph VFF. Prevalensi sindrom koroner akut di RSUP Prof . Dr . R . D . Kandou Manado periode 1 Januari 2014 – 31 Desember 201. *J e-CliniC*. 2016;4:223–30.
 23. Martalena D, Nasution SA, Purnamasari D, Harimurti K. Pengaruh hiperglikemia admisi terhadap major adverse cardiac events Selama perawatan pada pasien sindrom koroner akut the effect of hyperglycemia on admission on survival of major adverse cardiac events during hospitalization in patients with acute corona. *eJournal Kedokt Indones*. 2012;1:107–12.
 24. Phillipines D of H. Leading Causes of Mortality.
 25. Stary HC. Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions : an update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:1177–8.
 26. Crea F, Liuzzo G. Pathogenesis of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1–11.
 27. Horyold BR. Pathophysiology of acute coronary syndrome. *EMCREG-International*. 2003;4:273–8.
 28. Virmani R, Burke AP, Kolodgie FD, Farb A. Vulnerable plaque: the pathology of unstable coronary lesions. *J Interv Cardiol*. 2002;15:439–46.
 29. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res*. 2014;114:1852–66.
 30. O'Connor RE, Al Ali AS, Brady WJ, Ghaemmaghami CA, Menon V, Welsford M, et al. Part 9: Acute Coronary Syndromes, *Circulation*. 2015;132:S483 LP-S500.
 31. Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, Jones RH, Kupersmith J, et al. ACC / AHA practice guidelines ACC / AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and Non – ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:972–1044.
 32. Shah AS V, Anand A, Sandoval Y, Lee KK, Smith SW, Adamson PD, et al. High-sensitivity cardiac troponin i at presentation in patients with suspected acute coronary syndrome: A cohort study. *Lancet*. 2015;386:2481–8.
 33. El-Menyar A, Zubaid M, AlMahmeed W, Sulaiman K, AlNabti A, Singh R, et al. Killip classification in patients with acute coronary syndrome: insight from a multicenter registry. *Am J Emerg Med*. 2017;30:97–103.
 34. Pogorevici A, Bordejevic DA. Canada acute coronary syndrome score was a stronger baseline predictor than age 75 years of in-hospital mortality in acute coronary syndrome patients in western Romania. *Clin Interv Aging*. 2016;11:481–8.
 35. Sadeghi M, Sanei H, Akhbari MR, Seiedhosseini SM, Khosravi P, Alisaeeedi AR. Can timi risk score predict angiographic involvement in patients with st-elevation myocardial infarction?. *ARYA Atheroscler*. 2010;6:69–73.
 36. Fox KAA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *Bmj*. 2006;333:1091–1091.
 37. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Robert M, Casey DE, et al.

- ACC / AHA practice guideline 2011 ACCF / AHA focused update incorporated into the ACC / AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina / non – ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2011;123:e426–579.
38. Yan A, Yan R, Tan M, Huynh T, Soghrati K. Optimal medical therapy at discharge in patients with acute coronary syndromes: temporal changes, characteristics, and 1-year outcome. *Am Hear J*. 2007;154:1108–1115.
 39. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Halasyamani LK, et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: *Circulation*. 2008;117:296–329.
 40. Nguyen H, Saczynski JS, Gore JM, Waring ME, Lessard D, Yarzebski J, et al. Long-term trends in short-term outcomes in acute myocardial infarction. *Am J Med*. 2011;124:939–46.
 41. Patel RB, Tannenbaum S, Viana-tejedor A, Guo J, Im K, Morrow DA, et al. Serum potassium levels, cardiac arrhythmias, and mortality following non-ST-elevation myocardial infarction or unstable angina: insights from MERLIN-TIMI 36. *Eur Hear J Acute Cardiovasc Care*. 2017;6:18–25.
 42. Bordejevic DA, Caruntu F, Momos C, Olariu I, Petrescu L, Tomescu MC, et al. Prognostic impact of blood pressure and heart rate at admission on in-hospital mortality after primary percutaneous intervention for acute myocardial infarction with ST-segment elevation in western romania. *Ther Clin Risk Manag*. 2017;13:1061–8.
 43. Ferreira R, Neves J, Martins J, Gonzaga A, Bastos M, Santos J. Diastolic blood pressure: a new predictor in acute coronary syndrome?. *J Hypertens*. 2015;33:PP.01.26.
 44. Chatterjee S, Kim J, Dahhan A, Choudhary G. Quality and outcomes use of high-sensitivity troponin assays predicts mortality in patients with normal conventional troponin assays on admission — insights from a meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2013;36:649–53.
 45. Claussen PA, Abdelnoor M, Kvakkęstad KM, Eritsland J, Halvorsen S. Prevalence of risk factors at presentation and early mortality in patients aged 80 years or older with ST-segment elevation myocardial infarction. *Vasc Heal Risk Manag*. 2014;10:683–9.
 46. Pitsavos C, Koularba G, Panagiotakos DB, Stefanadis C. Characteristics and in-hospital mortality of diabetics and nondiabetics with an acute coronary syndrome; the GREECS study. *Clin Cardiol*. 2007;30:239–44.
 47. Posnenkova OM, Kiselev AR, Popova Y V, Gridnev VI, Prokhorov MD, Dovgalevsky PY. Impact of patient-related and treatment-related factors on in-hospital mortality of patients with ST-elevation myocardial infarction: data of Russian acute coronary syndrome registry. *Cor Vasa*. 2014;56:e217–27.
 48. Nishizaki Y, Miyauchi K, Okazaki S, Tamura H, Okai I, Ogita M, et al. Cause of death in patients with acute coronary syndrome. *J Gen Fam Med*. 2016;17:332–5.
 49. Barcan A, Kovacs I, Blendea C, Orzan M, Chitu M. Factors associated with in-hospital mortality in patients with acute coronary syndrome. *J Cardiovasc Emergencies*. 2015;1:68–74.
 50. Cretu DE, Udriou CA, Stoicescu CI, Tatu-Chitoiu G, Vinereanu D. Predictors of in-hospital mortality of ST-segment elevation myocardial Infarction patients undergoing interventional treatment. an analysis of data from the RO-STEMI registry. *Mædica*. 2015;10:295–303.
 51. Hanratty B, Lawlor DA, Robinson MB, Sapsford RJ, Greenwood D, Hall A. Sex differences in risk factors, treatment and mortality after acute myocardial infarction: an observational study. *J Epidemiol Community Health*. 2000;54:912–6.

52. Gordan R, Gwathmey JK, Xie L-H. Autonomic and endocrine control of cardiovascular function. *World J Cardiol.* 2015;7:204–14.
53. Liang M, Puri A, Devlin G. Heart rate and cardiovascular disease: an alternative to beta blockers. *Cardiol Res Pract.* 2009;1–5.
54. Marmar V, Shivkumar K. The role of the autonomic nervous system in sudden cardiac death. *Prog Cardiovasc Dis.* 2008;50:404–19.
55. Kolloch R, Legler U, Champion A, Cooper-Dehoff R, Handberg E, Zhou Q, et al. Impact of resting heart rate on outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: findings from the International Verapamil-SR/trandolapril Study (INVEST). *Eur Heart J.* 2008;29:1327–34.
56. Dominguez-Rodriguez A, Blanco-Palacios G, Abreu-Gonzalez P. Increased heart rate and atherosclerosis: potential implications of ivabradine therapy. *World J Cardiol.* 2011;3:101–4.
57. Heusch G. Heart rate and heart failure - not a simple relationship. *Circ J.* 2011;75:229–36.
58. Jardine DL, Charles CJ, Ashton RK, Bennett SI, Whitehead M, Frampton CM, et al. Increased cardiac sympathetic nerve activity following acute myocardial infarction in a sheep model. *J Physiol.* 2005;565:325–33.
59. Casolo GC, Stroder P, Signorini C, Calzolari F, Zucchini M, Balli E, et al. Heart rate variability during the acute phase of myocardial infarction. *Circulation* 1992;85:2073–9.
60. Valensi P, Extramiana F, Lange C, Cailleau M, Haggui A, Maison Blanche P, et al. Influence of blood glucose on heart rate and cardiac autonomic function. The DESIR study. *Diabet Med.* 2011;28:440–9.
61. Heusch G, Skyschally A, Gres P, Caster P Van, Schilawa D, Schulz R. Improvement of regional myocardial blood flow and function and reduction of infarct size with ivabradine: protection beyond heart rate reduction. *Circulation.* 2008;2265–75.
62. Kjekshus JK. Importance of heart rate in determining beta-blocker efficacy in acute and long-term acute myocardial infarction intervention trials. *Am J Cardiol.* 1986;25:43F – 49F.
63. Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ, Desnos M CD, Of DP. Heart-rate profile during exercise as a predictor sudden death. *N Engl J Med.* 2005;1951–8.
64. Fácila L, Morillas P, Quiles J, Soria F, Cordero A, Mazón P, et al. Prognostic significance of heart rate in hospitalized patients presenting with myocardial infarction. *World J Cardiol.* 2012;4:15–9.
65. Boudonas EG. β -Blockers in coronary artery disease management. *Hippokratia.* 2010;14:231–5.
66. Difrancesco D. The role of the funny current in pacemaker activity. *Circ Res.* 2010;106:434–46.
67. Coralanor (ivabradine) [prescribing information]. Thousand Oaks, CA: Amgen Inc. April 2015.
68. Böhm M, Swedberg K, Komajda M, Borer J, Ford I, Dubost, et al. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2010;376:886–94.
69. Heusch G. Heart rate in the pathophysiology of coronary blood flow and myocardial ischaemia: benefit from selective bradycardic agents. *Br J Pharmacol.* 2008;153:1589–601.
70. Tardif J-C, Ponikowski P, Kahan T, Investigators for the A study. Efficacy of the I(f) current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J.* 2009;30:540–8.
71. Kateryna A, Yao X, Igor P, Iuliia R, Bezrodnyi A, Yuriy S. Effect of ivabradine in

- combination with Beta blockers versus beta blockers uptitration on left ventricular functions in patients with acute myocardial infarction and early systolic dysfunction. *J Am Acad Cardiol*. 2012;59.
72. Dominguez-Rodriguez A, Consuegra-Sanchez L, Blanco-Palacios G, Abreu-Gonzalez P, Sanchez-Grande A, Bosa-Ojeda F, et al. Anti inflammatory effects of ivabradine in patients with acute coronary syndrome: a pilot study. *Int J Cardiol*. 2012;158:160–2.
 73. Barilla F, Pannarale G, Torromeo C, Paravati V, Acconcia MC, Tanzilli G, et al. Ivabradine in patients with ST-Elevation myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: a preliminary randomized prospective study. *Clin Drug Investig*. 2016;36:849–56.
 74. Fasullo S, Cannizzaro S, Maringhini G, Ganci F, Giambanco F, Vitale G, et al. Comparison of ivabradine versus metoprolol in early phases of reperfused anterior myocardial infarction with impaired left ventricular function: preliminary findings. *J Card Fail*. 2017;15:856–63.
 75. Shavarov AA, Kiyakbayev GK, Moiseyev VS, Kobalava ZD. Ivabradin treatment in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J*. 2014;34.
 76. Fouad AbdEl Latif A, Samy W, Khaled MY, Abd El Fattah A. The effect of ivabradine on long term prevention of major adverse cardiac events in acute coronary syndrome using high-sensitivity C-reactive protein level. *Egypt J Crit Care Med*. 2015;3:77–81.
 77. Adel M, Shams A. A Clinical Study Evaluating the Effect of Ivabradine on Inflammation in Patients with Non ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *IJPSR*. 2016;7:1441–9.
 78. Salem M, Sayed M El, Mohammed Abdel Kader, Moniem AA. Safety and efficacy of Ivabradine in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) safety and efficacy of Ivabradine in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol Cardiovasc Res* 2016;2:007–11.
 79. Thygesen K, Alpert JS., White HD, Infarction on behalf of the JETF for the redefinition of myocardial. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2007;28:2525–38.
 80. Lim MV. Quality of care of myocardial infarction patients In de la salle university medical center january 2007 – december 2007. Unpublished
 81. Ramos JDA, Aherrera JAM, Punzalan FER. The “ Weekend Effect ” Among Patients Presenting with Acute Coronary Syndrome at the Philippine General Hospital. *PJIM* 2016;54:1–8.
 82. Phrommintikul A, Kuanprasert S, Limpijankit T, Hengrassamee K. In-hospital invasive strategy and outcomes in non-ST elevation acute coronary syndrome management from Thai acute coronary syndrome registry. *J Med Assoc Thai*. 2007;90 Suppl 1:74–80.
 83. Timóteo AT, Toste A, Ramos R, Oliveira JA, Ferreira ML, Ferreira RC. Admission heart rate as a predictor of mortality in patients with acute coronary syndromes. *Acute Card Care*. 2011;13:205–10.
 84. De Luca L, Olivari Z, Bolognese L, Lucci D, Gonzini L, Di Chiara A, et al. A decade of changes in clinical characteristics and management of elderly patients with non-ST elevation myocardial infarction admitted in Italian cardiac care units. *Open Heart*. 2014;1:e000148.
 85. Wang S-L, Wang C-L, Wang P-L, Xu H, Du J-P, Zhang D-W, et al. Resting heart rate associates with one-year risk of major adverse cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention. *Exp Biol Med*. 2016;241:478–84.
 86. Xu T, Zhan Y, Xiong J, Lu N, He Z, Su X, et al. The relationship between heart rate and mortality of patients with acute coronary syndromes in the coronary

- intervention era: Meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e5371.
87. Bortone AS, Hess OM, Gaglione A et al. Effect of propranolol on coronary vasomotion in response to sympathetic stimulation in Humans: importance of the functional integrity of the endothelium. *Circulation*. 1990;81:1225–1235.
 88. Chia PL, Foo D. Ivabradine is BEAUTIFUL in concurrent acute coronary syndrome and stroke. *Int J Cardiol*. 2013;163:e21–2.
 89. Widya A, Jalaludinsyah A, Widyawati DG, Hindoro E, Supriadi E, Adi G, et al. Case reports clinical effect of ivabradine in patient with congestive heart failure with cardiogenic shock condition: a case report acute mesenteric ischemia on extensive anterior STEMI with paroxysmal atrial fibrillation: a rare complication acute fulmina. *Eur Hear J Suppl*. 2016;18:B51–7.
 90. Irani F, Herial N, Colyer WR. Impact of an acute coronary syndrome pathway in achieving target heart rate and utilization of evidence-based doses of beta-blockers. *Am J Ther*. 2012;19:397–402.
 91. Vogel B, Hahne S, Kozanli I, Kalla K, Jarai R, Freynhofer M, et al. Influence of updated guidelines on short- and long-term mortality in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (NSTE-ACS). *Int J Cardiol*. 2011;159:198–204.



RINGKASAN

Sindrom koroner akut merupakan masalah kesehatan yang sangat besar di seluruh dunia. Dalam satu dekade terakhir dapat kita lihat banyak sekali perubahan yang terjadi dalam hal diagnosis maupun tata laksana SKA. Sehingga diperkirakan pada tahun 2020 SKA memiliki dampak sebesar total 11,1 juta kematian secara global. Beberapa hasil survei memperlihatkan adanya penurunan angka insiden kematian di rumah sakit. Perubahan gaya hidup maupun jenis komorbiditas dan kesediaan fasilitas pengobatan diduga bertanggung jawab terhadap fenomena ini. Laju nadi merupakan salah satu faktor prediktor mortalitas pada SKA. Saat ini AHA maupun ACC merekomendasikan target laju nadi pada pasien SKA antara 50-60 kali/menit. Penyekat beta saat ini menjadi pilihan utama sebagai obat penurun laju nadi akan tetapi penggunaan obat ini terbatas karena banyaknya kontraindikasi baik relatif maupun absolut. Oleh karena itu perlunya regimen alternatif yang bertujuan agar pasien SKA dapat mencapai target laju nadi.

Penelitian ini merupakan studi kohort restrospektif yang dilakukan di *De La Salle University Medical Center* sebuah Rumah Sakit rujukan tertier di daerah Dasmariñas Cavite. Tujuan penelitian ini adalah untuk melihat adanya perbedaan bermakna antara pasien SKA yang diberikan ivabradin dengan kematian di rumah sakit. Pasien yang termasuk dalam kriteria inklusi dinilai untuk faktor risiko, presentasi klinis, parameter klinis (laju nadi saat masuk, hari kedua sampai ketiga dan penurunan laju nadi), obat-obatan yang digunakan dan keluaran pasien. Selanjutnya dilakukan analisis statistik untuk mencari perbedaan bermakna diantara variabel.

Hasil penelitian ini memperlihatkan proporsi pasien yang SKA yang meninggal di rumah sakit mengalami peningkatan dari 8,6% menjadi 14,3%. Ivabradin digunakan pada 34,4% kasus baik secara tunggal maupun kombinasi. Kematian di rumah sakit pada kelompok yang diberikan terapi ivabradin 19,8%, dibandingkan dengan 11,8% pada kelompok yang tidak mendapat terapi ivabradin namun tidak bermakna secara statistik ($p: 0,059$) RR: 1,69 (IK95% 0,97-2,93).

Setelah melakukan pengontrolan terhadap variabel *confounder* diketahui keparahan penyakit, spektrum klinis dan laju nadi tidak berhubungan dengan terapi ivabradin dan kematian di rumah sakit *adjusted* OR: 1,07 (IK95% 0,4-2,9). Pada analisis logistik regresi diketahui laju nadi yang lebih tinggi maupun peningkatan pada masing-masing variabel laju nadi berhubungan dengan peningkatan kematian di rumah sakit.

RESUME

Acute coronary syndrome remains an enormous health problem around the world. Within last decade we mentioned a very large modification in term of diagnosis or treatment for ACS. Therefore in 2020 ACS will show a significant impact and responsible among 11,1 millions mortality globally. Few studies reported that the incidence of inhospital mortality were falling. Lifestyle changes, type of comorbidities and the availability of treatment facilities were hypothesized to be involved in this phenomenon. Heart rate is known as one of the mortality predictor among ACS patients. At present AHA or ACC recommends target heart rate for ACS patient between 50-60/minute. Beta blocker become the first option to decrease heart rate but the use is limited by some relative or absolute contraindications. Hence an alternative regiment is warranted thus ACS patient can achieve target heart rate.

This was a retrospective cohort study done in De La Salle University Medical Center a Tertiary referal hospital in Dasmarinas Cavite. The study aims to determine any significant difference between ivabradine treatment among ACS patients and inhospital mortality. Patients included for this study will be documented for risk factors, clinical presentation, clinical parameter (heart rate on admission, heart rate on day two to three, and heart rate decrease), medications used and patient outcomes. Subsequently a statistical analyses will be done to determine significant difference between variables.

The study result showed, the proportion of inhospital mortality among ACS patients were increasing from 8,6% to 14,3%. Ivabradine was administered among 34,4% patients as monotherapy or combination. Inhospital mortality was noted higher in ivabradine treatment group 19,8% compared to 11,8% in non ivabradine group but not statistically significant ($p: 0,059$) RR: 1,69 (IK95% 0,97-2,93). After controlling of confounding variabeles showed that disease severity, clinical spectrum and heart rate decrease was not correlated with invabradine treatment and inhospital

mortality adjusted OR: 1,07 (IK95% 0,4-2,9). The logistic regression analysis showed that higher heart rate or every increase in each heart rate variables will increase the inhospital mortality.



Lampiran

Nama :

Tanggal rawat:

Usia :

Diagnosis saat masuk Rumah Sakit

Conteng (X) untuk hasil yang positif

Karakteristik dasar

Komorbiditas :

Hipertensi

Diabetes

Dislipidemia

Angina /IHD

Riwayat Stroke

Riwayat SKA

CKD

Lain-lain

ECG :

Tanda vital :

Sistolik

Diastolik

Tipe perawatan:

ICU :

Ruang rawat

Laboratorium :

GDS

Kolesterol total

Trigliserida

LDL

HDL

Faktor risiko :

Merokok

Pengkonsumsi alkohol

Keparahan :

Killips I

Killips II

Killips III

Killips IV

Laju nadi kali/menit :

Saat masuk rumah sakit

Day 2-3 admission

Saat pulang

Selisih laju nadi

Lama perawatan Rumah Sakit

Lama perawatan ICU

Obat-obatan :

Ivabradin

Dosis terbesar yang diberikan:

Arixtra Enoksaparin

Other meds

Beta blocker

Trop I		Ca channel blocker	
Kreatinin		Digoksin	<input type="checkbox"/>
<hr/>		Amiodaron	<input type="checkbox"/>
Efek samping ivabradin		Insulin	<input type="checkbox"/>
Blurred vision	<input type="checkbox"/>	OHO ()	<input type="checkbox"/>
Hipotensi	<input type="checkbox"/>	Statin	<input type="checkbox"/>
Bradikardi	<input type="checkbox"/>	Antiplatelet :	
Others		Aspirin	<input type="checkbox"/>
<hr/>		Clopidrogel	<input type="checkbox"/>
		Cillostazol	<input type="checkbox"/>
		Prasugrel	<input type="checkbox"/>
		Antikoagulan	
		Warfarin/ dabigatran	<input type="checkbox"/>
		ARB/ ACE	<input type="checkbox"/>
		Diuretik	<input type="checkbox"/>
		Nitrat	<input type="checkbox"/>
		Streptokinase	<input type="checkbox"/>

Komplikasi :

Gagal jantung	<input type="checkbox"/>
Serangan jantung berulang	<input type="checkbox"/>
Syok kardiogenik	<input type="checkbox"/>
Kematian total	
Kematian kardiovaskuler	<input type="checkbox"/>
Kematian non-kardiovaskuler	<input type="checkbox"/>

Aritmia

<i>Supraventricular tachycardia</i> (SVT)	<input type="checkbox"/>
Takikardi ventrikel/ fibrilasi ventrikel	<input type="checkbox"/>
Fibrilasi atrial	<input type="checkbox"/>
PVCs/PACs	<input type="checkbox"/>
<i>Torsade de pointes</i> (<i>Polymorphic VT</i>)	<input type="checkbox"/>
Av Blok ()	<input type="checkbox"/>



De La Salle Health Sciences Institute
Dasmariñas, Cavite 4114

INDEPENDENT ETHICS COMMITTEE

Cavite (046) 481-8000/ Manila (02) 928-3100 Local 4000

Form 4I/V1/2012
Standard Operating Procedures
Effective Date: October 2012

07 August 2013

DR. MARSHALL TENDEAN

Principal Investigator

De La Salle Health Sciences Institute
Dasmariñas City, Cavite

Re:

Study Protocol No.	
Protocol Approval Date: 23 April 2013	Protocol Amendment Submission Date: 23 July 2013 Date Received: 24 July 2013
Title: Ivabradine Usage and Association with Inhospital Mortality in Acute Coronary Syndrome Patients Admitted to DLSUMC from January 2011 – May 2013 A Cross-Sectional Study	Version Number, Date Version 2, 20 July 2013
Sponsor/CRO	

Dear Dr. Tendean:

The IEC is pleased to inform you that, in its regular meeting held on 05 August 2013, the Proposed Amendments to the above protocol, as specified in the submitted IEC FORM 3A/V1/2012, has been granted **APPROVAL** for implementation.

Approved for use in the study are the following:

- **Research Protocol Version 2 dated 20 July 2013**

Should you have any question or need further clarification/information, please feel free to contact the undersigned at (046) 481-8000 local 4000.

The IEC wishes you the best in this endeavor.

Truly yours,

ANGELICA D. FRANCISCO, MD, MSc
Chair, DLSHSI Independent Ethics Committee