

**MANFAAT TERAPI PROPRANOLOL TERHADAP
PEMANJANGAN INTERVAL QT_c PADA SIROSIS HATI**



H E N D R A

**BAGIAN ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS ANDALAS
RSUP Dr.M. DJAMIL PADANG
2011**

MANFAAT TERAPI PROPRANOLOL TERHADAP PEMANJANGAN INTERVAL QTc PADA SIROSIS HATI

Oleh :

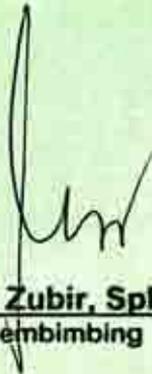
H E N D R A

Tesis ini untuk memenuhi salah satu syarat guna
memperoleh gelar Spesialis Ilmu Penyakit Dalam
pada Program Pendidikan Dokter Spesialis I

Disetujui oleh :



Prof.dr.H. Julius, SpPD-KGEH
Pembimbing

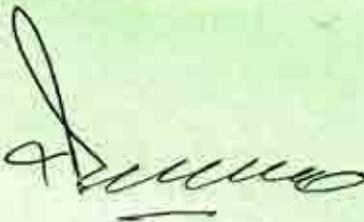


Prof. Dr.dr. H. Nasrul Zubir, SpPD-KGEH, FINASIM
Pembimbing

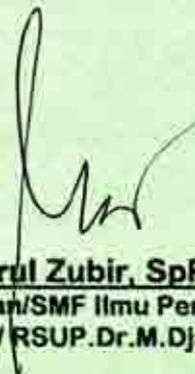


dr. Hj. Arina Widya Murni, SpPD-K Psi
Pembimbing

Menyetujui



Prof. Dr.dr. H. Asman Manaf, SpPD-KEMD
KPS PPDS Ilmu Penyakit Dalam FK UNAND



Prof. Dr.dr. H. Nasrul Zubir, SpPD-KGEH, FINASIM
Ketua Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam
FK UNAND/RSUP. Dr. M. Djamil Padang

KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadirat Allah SWT penulis ucapkan karena berkat rahmat Nya penulis telah dapat menyelesaikan makalah akhir ini dengan judul "***manfaat terapi propranolol terhadap pemanjangan interval QTc pada sirosis hati***". Makalah ini merupakan tugas dan persyaratan dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang.

Mudah-mudahan hasil penelitian ini dapat memberikan sumbangan data bagi Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, khususnya di bidang Gastroenterohepatologi.

Penulis menyadari bahwa tesis ini jauh dari sempurna. Oleh karena itu penulis sangat mengharapkan kritik dan saran dari pembaca demi kesempurnaan makalah ini.

Pada kesempatan ini penulis ingin mengucapkan terima kasih banyak kepada berbagai pihak yang telah banyak membantu dan mempermudah jalannya penelitian ini yaitu antara lain :

1. Prof.dr.H.Julius, SpPD-KGEH, Prof.Dr.dr.H.Nasrul Zubir, SpPD-KGEH, FINASIM, dr.Hj.Arina Widya Murni SpPD-Kpsi sebagai pembimbing yang telah meluangkan waktunya untuk memberikan bimbingan selama persiapan, pelaksanaan hingga penulisan tugas akhir ini.
2. Prof.Dr.dr.H.Asman Manaf, SpPD-KEMD selaku Ketua Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis (KPS-PPDS) Ilmu Penyakit Dalam FK-UNAND yang telah memberikan kesempatan, bimbingan dan dukungan moril dalam menyelesaikan pendidikan ini.

3. dr.H.Eva Decroli, SpPD-KEMD, FINASIM selaku sekretaris Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) Ilmu Penyakit Dalam FK-UNAND yang telah memberikan kesempatan, bimbingan dan dukungan moril dalam menyelesaikan pendidikan ini.
4. Prof.Dr.dr.H.Nasrul Zubir, SpPD-KGEH, FINASIM, selaku Kepala Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK-UNAND/RSUP dr. M. Djamil Padang yang telah memberikan kesempatan, bimbingan dan dukungan moril dalam menyelesaikan pendidikan ini.
5. Prof.Dr.H.Hanif, SpPD-KHOM yang telah banyak memberikan nasehat dan dorongan moril selama penulis mengikuti pendidikan, baik selama dalam institusi maupun diluar institusi.
6. Prof.Dr.dr.Rizanda Machmud, Mkes yang telah membantu dalam melakukan analisis statistik data penelitian ini.
7. Dekan FK-UNAND dan Direktur RSUP. Dr. M. Djamil Padang yang telah memberikan kesempatan penulis mengikuti pendidikan keahlian Ilmu Penyakit Dalam.
8. Seluruh staf pengajar Ilmu Penyakit Dalam yaitu : Prof.Dr.H.Saharman Leman, DTM&H, SpPD-KKV, FINASIM, Prof.Dr.H.Syafril Syahbuddin, SpPD-KEMD, FINASIM, Prof.Dr.H.Nuzirwan Acang, DTM&H, SpPD-KHOM, FINASIM, Prof.Dr.H.Zulkarnain Arsyad, SpPD-KP, dr.H.Djusman Djaafar (alm), SpPD-KGH, dr.H.Asri, SpPD, dr.H.Syaiful Azmi, SpPD-KGH, FINASIM, dr.H.Yerizal Karani, SpPD, SpJP, FIHA, dr.Syafruddin Tamar, SpPD-KKV, dr.H. A.M. Hanif, SpPD, MARS, dr.Najirman, SpPD-KR, dr.H.Armen Ahmad, SpPD-KPTI, dr.H.Irza Wahid, SpPD-KHOM, dr.Anelis, SpPD-KGEH, dr.Hj.Rose Dinda, SpPD, dr.Saptino Miro, SpPD,

dr.H.Raveinal, SpPD, dr.Harnavi Harun, SpPD, dr.Drajat Priyono, SpPD, dr.Fauzar, SpPD, dr.Iskandar, SpPD, dr.Eifel Faheri, SpPD, dr.Rony Yuliwansyah, SpPD yang telah mendidik / mengajar penulis dalam memahami Ilmu Penyakit Dalam.

9. Teman-teman sejawal residen atas bantuan dan kerjasama yang telah kita bina selama ini.
10. Para medis dan karyawan di Bagian Ilmu Penyakit Dalam yang telah banyak membantu penulis selama ini.

Rasa hormat dari lubuk hati yang paling dalam dan penghargaan yang tertinggi serta ribuan terima kasih penulis ucapkan kepada Ayahanda dan Ibunda tercinta atas segala jasa-jasanya dan doa beliau yang tak terhitung sehingga penulis tetap bersemangat dalam menyelesaikan pendidikan ini.

Rasa hormat dan terima kasih yang sedalam-dalamnya juga penulis ucapkan kepada kakak-kakak dan adik penulis yaitu : Ir.Andyosmarta, Risfa Susanti, SH, Hendri, SE dan Rio Pratama, SE yang selalu membantu, memberi semangat dan doanya dalam menyelesaikan pendidikan ini.

Kepada isteriku tercinta Reni Widiastuti, SE dan anak-anak tersayang Syifa Sasqia Nabillah, Rafid Aqil Caesarian dan Rifqi Aqil Caesarian yang telah memberikan kekuatan dan kesabaran dalam menjalani pendidikan ini.

Akhirnya penulis memohon perlindungan kepada Allah SWT semoga penulis dapat menjadi hamba-Nya yang selalu bersyukur atas nikmat dan karunia-Nya serta memanfaatkan ilmu yang didapat untuk digunakan di jalan yang diridhoi-Nya. Amiin

Padang, Maret 2011

Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	viii
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR SINGKATAN	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
BAB I : PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang Penelitian	1
1.2. Identifikasi Masalah	5
1.3. Tujuan Penelitian	5
1.4. Hipotesis	6
1.5. Manfaat Penelitian	6
1.6. Kerangka Konseptual	7
BAB II : TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Pemanjangan interval QTc	9
2.2. Etiologi	10
2.3. Mekanisme pemanjangan interval QTc	11
2.4. Uji diagnostik	18
2.5. Prognosis	20
2.6. Tatalaksana	21
2.7. Abnormalitas EKG	24
2.8. Cara pengukuran	25
2.9. Interpretasi pengukuran	25

BAB III : METODOLOGI PENELITIAN

3.1. Disain Penelitian	26
3.2. Waktu dan Tempat Penelitian	26
3.3. Subjek Penelitian	26
3.4. Kriteria Inklusi dan eksklusi	27
3.5. Variabel yang dicatat	28
3.6. Definisi Operasional	28
3.7. Protokol Penelitian	29
3.8. Analisis Data	30
3.9. Kerangka Operasional	31

BAB IV:HASIL PENELITIAN

4.1. Karakteristik subjek	32
4.2. Hubungan pemanjangan interval QTc dengan derajat disfungsi hati pada sirosis hati	35
4.3. Pengaruh pemberian propranolol terhadap pemanjangan interval QTc pada sirosis hati	36
4.4. Efek samping terapi propranolol	38

BAB V : PEMBAHASAN

5.1. Karakteristik subjek	40
5.1.1. Umur	40
5.1.2. Jenis kelamin	41
5.2. Hubungan pemanjangan interval QTc dengan derajat disfungsi hati pada sirosis hati	42
5.3. Pengaruh pemberian propranolol terhadap pemanjangan interval QTc pada sirosis hati	46

5.4.	Efek samping terapi propranolol	48
5.5.	Keterbatasan penelitian	48
BAB VI : KESIMPULAN DAN SARAN		50
DAFTAR PUSTAKA		51

DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Prevalensi pemanjangan interval QT pada pasien sirosis hati	10
Tabel 2.	Kriteria diagnostik dan suportif Cirrhotic cardiomyopathy	20
Tabel 3.	Bioavailabilitas oral (Mean \pm SD) beberapa obat kardio vaskuler pada subjek sehat dan pasien penyakit hati berat	22
Tabel 4.	Jadwal kegiatan penelitian	26
Tabel 5.	Klasifikasi skor Child-Pugh	26
Tabel 6.	Hubungan jumlah skor dengan klasifikasi derajat idisfungsi hati menurut modifikasi Child-Pugh	29
Tabel 7.	Karakteristik dasar pada kedua Kelompok penelitian	34
Tabel 8.	Hubungan interval QTc dengan derajat disfungsi hati awal, minggu Pertama dan minggu kedua terapi	35

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Efek β adrenergik terhadap kontraksi jantung	12
Gambar 2.	Kelainan pada kardiomiopati sirosis	13
Gambar 3.	Pengaruh stimuli dan inhibisi terhadap kontraksi kardiomiosit pada sirosis hati	16
Gambar 4.	Skema representasi <i>steal phenomenon splanchnic</i>	18
Gambar 5.	Mekanisme kerja β - bloker adrenergik	23
Gambar 6.	Gambaran EKG syndroma interval QT memanjang	24
Gambar 7.	Distribusi interval QTc pada kelompok Child-Pugh B dan C pada awal, minggu pertama dan minggu Kedua terapi	36
Gambar 8.	Perubahan interval QTc kelompok Child-Pugh B dan C awal, minggu pertama dan minggu kedua tera	37

DAFTAR SINGKATAN

COP	Cardiac output
QTc	QT corected
ET	Endothelin
NO	Nitric oxide
CO	Carbon monoxide
HR	Heart rate
NE	Norepinefrin
EKG	Elektrokardiografi
USG	Ultrasonografi
PT	Prothrombin time

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Lembaran penjelasan sebelum persetujuan	59
Lampiran 2.	Lembaran persetujuan	64
Lampiran 3.	Status penelitian	66
Lampiran 4.	Struktur organisasi penelitian	67
Lampiran 5.	Surat pernyataan	68
Lampiran 6.	Curriculum vitae	69

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Penelitian

Perubahan fungsi kardiovaskular pada pasien dengan sirosis hati telah banyak dipelajari selama dekade terakhir ini. Pada sirosis hati terjadi peningkatan *cardiac output* (COP) dan penurunan tekanan pembuluh darah perifer. Meskipun terjadi peningkatan COP, respon jantung terhadap rangsangan secara fisiologi atau farmakologi berlangsung subnormal, fenomena ini dikenal dengan "*cirrhotic cardiomyopathy*". Ketika pertama kali dideskripsikan lebih dari 3 dekade yang lalu, disfungsi hati awalnya dipikirkan terjadi akibat *cardiotoxicity* dari alkohol. Namun dalam 2 dekade terakhir ini semuanya semakin menjadi jelas, bahwa gangguan kontraktilitas ventrikel ini juga dapat terjadi pada pasien non alkoholik. Pada tahun 1990, sejumlah penelitian pada pasien sirosis non alkoholik memperlihatkan terjadi depresi kontraktilitas ventrikel terhadap respon rangsangan yang hampir terjadi pada semua bentuk sirosis hati.^{1,2,3}

Oleh karena adanya kekurangan tersebut, dibuatlah suatu definisi tentang "*cirrhotic cardiomyopathy*" yaitu : 1) terjadi peningkatan COP disertai adanya gangguan respon ventrikuler terhadap rangsangan, 2) disfungsi sistolik/ diastolik, 3) ketidak jelasan kegagalan ventrikel waktu istirahat, 4) abnormalitas elektrofisiologi termasuk pemanjangan interval QT pada EKG dan kronotropik inkompeten. Namun tidak semua gambaran tersebut harus ada untuk diagnosis, karena hanya 30 – 60 % dari pasien yang memperlihatkan pemanjangan interval QT.^{4,5}

Tanpa kriteria diagnostik tadi, prevalensi pasti *cirrhotic cardiomyopathy* masih belum diketahui. Perhitungan tentang penyakit ini secara umum sangat sukar oleh karena pasien baru memperlihatkan gejala apabila ada faktor stres yang mempengaruhi seperti perubahan posisi badan, latihan, obat – obatan, perdarahan dan pembedahan. Prevalensi sirosis hati juga sukar untuk dihitung, karena banyak pasien dengan sirosis kompensata tidak memperlihatkan tanda dan gejala penyakit dan juga karena penelitian yang kurang untuk mendeteksi sirosis stadium awal. Selain itu terdapat variasi secara geografi tentang sirosis hati di dunia ini, tergantung prevalensi faktor penyebab seperti virus hepatitis B dan C, alkohol kronik, kelebihan besi, penyakit hati autoimun dan lain – lain.²

Bagaimanapun, kita mempercayai bahwa sedikitnya satu gambaran dari *cirrhotic cardiomyopathy*, seperti pemanjangan interval QTc atau disfungsi diastolik sering muncul pada pasien sirosis hati dengan Child-Pugh B atau C. Pada penelitian lain didapatkan prevalensi interval QTc memanjang ini sebesar 25 % pada Child-Pugh A, 51 % pada Child-Pugh B dan 60 % pada Child-Pugh C. Sementara itu ada juga yang mendapatkan kejadian interval QTc memanjang ini dengan rerata interval QTc pada Child-Pugh A sebesar $442,3 \pm 34,4$ mdetik, Child-Pugh B $520,9 \pm 63,9$ mdetik dan Child-Pugh C $541,5 \pm 63,4$ mdetik.^{2,5}

Pemanjangan interval QTc merupakan kelainan yang diturunkan dan didapat yang ditandai dengan interval QTc memanjang pada EKG yang cenderung mengakibatkan takiaritmia, sehingga dapat mencetuskan sinkop, henti jantung atau bahkan mati mendadak. Kematian mendadak dapat dipicu oleh latihan yang berlebihan, stres emosional dan bahkan kematian dapat terjadi sewaktu tidur. Oleh karena itu pemanjangan interval QTc ini perlu dicurigai pada

individu dengan riwayat sinkop berulang selama latihan dan adanya riwayat keluarga dengan kematian mendadak.⁶

Mimidis dkk (2003) pada penelitiannya mendapatkan tidak ada perbedaan bermakna kejadian pemanjangan interval QT pada pasien sirosis karena alkohol dengan infeksi virus ($p = 0,3142$), tetapi terdapat hubungan yang bermakna sesuai dengan derajat disfungsi hati.⁷

Henriksen dkk (2007) dari penelitiannya mendapatkan kejadian pemanjangan interval QTc pada sirosis hati berhubungan dengan disfungsi hati dan hipertensi portal, tetapi tidak dengan peningkatan ET-1 dan ET-3. Masalah koreksi QT terhadap peningkatan frekuensi jantung (HR) pada sirosis sangat kompleks, dan penurunan frekuensi jantung akan menentukan dari QT itu sendiri.⁸ Sedangkan Zuberi dkk (2007) mendapatkan rata – rata frekuensi jantung dan QTc signifikan lebih tinggi pada sirosis dibanding non sirosis.⁹

Penelitian terbaru dengan menggunakan metode radioenzimatik yang sensitif memperlihatkan adanya peningkatan kadar norepinefrin plasma pada pasien sirosis hati stadium dekompensata. Hasil dari penelitian lainnya memperlihatkan adanya gangguan ekskresi air yang dapat dipercaya sebagai gambaran bahwa terjadi peningkatan kadar norepinefrin plasma pada pasien sirosis hati. Selain itu pasien sirosis hati juga memperlihatkan peningkatan kadar renin plasma, aldosteron dan vasopresin. Peningkatan kadar norepinefrin plasma disebabkan oleh karena adanya penurunan *metabolic clearance rate* atau peningkatan *secretion rate*. Penelitian yang dilakukan Nicholls dkk (1985) mendapatkan bahwa *secretion rate* norepinefrin signifikan lebih tinggi pada pasien sirosis dibanding pasien normal, sedangkan *clearance rate* tidak didapatkan perbedaan yang bermakna diantara kedua subjek.¹⁰

Bernadi (1998) menemukan pemanjangan interval QTc bermakna pada pasien sirosis hati karena berbagai penyebab yang dihubungkan dengan hiper-reaktivitas simpato-adrenergik, prevalensinya berbanding lurus dengan derajat disfungsi hati dan kadar norepinefrin. Pada pemantauan antara 2 – 33 bulan, Bernadi mendapatkan kematian 21 orang diantara 44 orang (47,7%) pasien sirosis hati dengan interval QTc memanjang (rerata interval QTc $463,9 \pm 7$ mdet; $p < 0,001$).¹¹

Propranolol merupakan obat terpilih untuk aritmia ventrikel berat pada sindrom QT memanjang. Bila aritmia ventrikel terpacu oleh gerak badan atau emosi, dosis yang relatif kecil (8 – 160 mg/hari) sudah cukup untuk pencegahan. Pada pemberian oral, propranolol diabsorpsi sangat baik, tetapi metabolisme lintas pertama menurunkan bioavailabilitasnya menjadi 25 %. Waktu paruh eliminasi adalah sekitar 4 jam. Ekstraksi propranolol oleh hati adalah sangat tinggi dan eliminasinya banyak berkurang bila aliran darah ke hati menurun. Propranolol dapat mengurangi eliminasinya sendiri dengan cara menurunkan curah jantung dan aliran darah hati, terutama pada pasien gagal jantung.¹²

Hampir semua efek antiaritmia β -bloker dapat diterangkan berdasarkan hambatan selektif terhadap adrenoreseptor- β . Propranolol memperlihatkan dua efek langsung lain yang berkaitan dengan efek antiaritmia, yaitu meningkatkan arus masuk ion K^+ dan pada kadar yang tinggi menekan arus masuk ion Na^+ yang dikenal sebagai efek stabilisasi membran. β -bloker sedikit memperpanjang interval P-R dan tak ada efek terhadap kompleks QRS. Efek terhadap interval QTc berbeda untuk tiap jenis β -bloker.¹²

Penelitian yang dilakukan Boas dkk (2008) tentang efek propranolol terhadap sistem renin angiotensin perifer dan splankhnik pada pasien sirosis

hati, mendapatkan adanya penurunan mediator sistem renin angiotensin tersebut.¹³

Caujolle dkk (1988) melakukan penelitian terhadap 20 orang pasien sirosis hati dan didapatkan bahwa perbedaan respon terhadap propranolol tidak berhubungan dengan perbedaan derajat disfungsi hati atau perbedaan kadar propranolol.¹⁴

Berbeda dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan Brailon dkk (1986) menyimpulkan bahwa pada pasien sirosis hati, derajat disfungsi hati menentukan respon hemodinamik terhadap aksi obat propranolol dengan hipertensi portal.¹⁵ De (2002) meneliti tentang respon carvedilol dan propranolol pada sirosis hati terhadap tekanan porta pada pemberian akut dan 7 hari. Didapatkan hasil bahwa carvedilol relatif aman dan efektif sebagai agen hipotensi porta tetapi tidak superior dibanding propranolol.¹⁶

Perbaikan interval QTc dengan resolusi disfungsi hati mendukung penjelasan bahwa interval QTc memanjang berkorelasi dengan derajat disfungsi hati. Dan dikatakan pula bahwa etiologi penyakit hati tidak berpengaruh terhadap prevalensi pemanjangan interval QTc. Namun begitu terapi farmakologi dengan propranolol tetap memegang peranan yang penting untuk pengobatan pemanjangan interval QTc pada sirosis hati.^{17,18}

Berdasarkan itulah peneliti tertarik untuk meneliti tentang manfaat terapi propranolol terhadap pemanjangan interval QTc pada sirosis hati. Dengan adanya manfaat dari propranolol tersebut diharapkan penanganan pemanjangan interval QTc dapat dilakukan secara cepat dan tepat sehingga kejadian kematian mendadak (*sudent cardiac death*) dapat dihindari.

1.2. Identifikasi Masalah

Apakah terdapat perbaikan pemanjangan interval QTc dengan terapi propranolol pada sirosis hati ?.

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Umum

Untuk mengetahui perbaikan pemanjangan interval QTc dengan terapi propranolol pada penderita sirosis hati.

1.3.2. Khusus

1. Untuk mengetahui perbaikan pemanjangan interval QTc dengan terapi propranolol pada penderita sirosis hati Child-Pugh B.
2. Untuk mengetahui perbaikan pemanjangan interval QTc dengan terapi propranolol pada penderita sirosis hati Child-Pugh C.

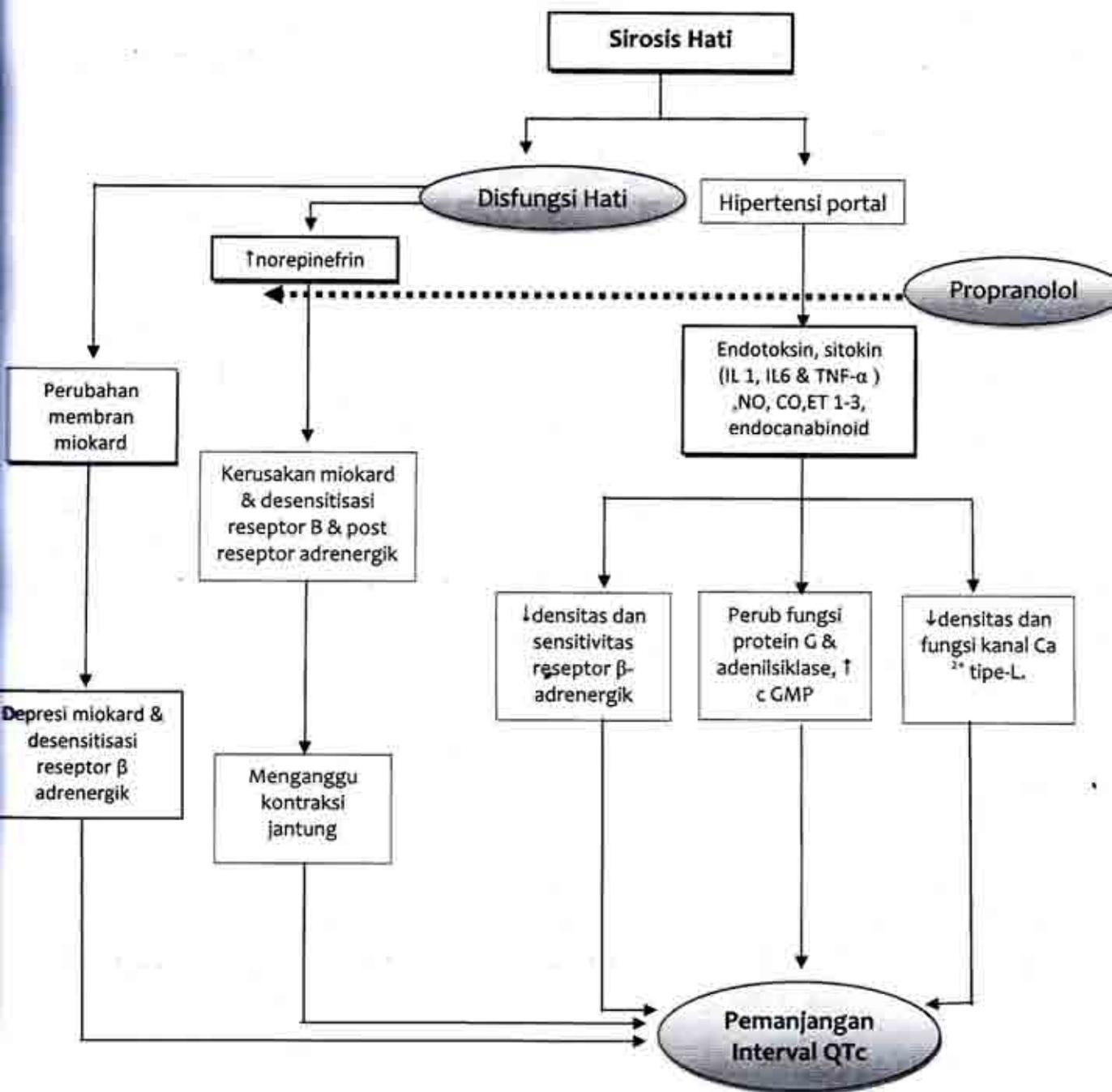
1.4. Hipotesis

Terdapat perbaikan pemanjangan interval QTc dengan terapi propranolol pada sirosis hati.

1.5. Manfaat Penelitian

1. Memberikan sumbangan data ilmiah tentang manfaat pemberian propranolol dalam memperbaiki pemanjangan interval QTc.
2. Memperluas keilmuan kita tentang pemanjangan interval QTc pada penderita Sirosis hati.

1.6. Kerangka Konseptual



Keterangan kerangka konseptual

Pada sirosis hati terjadi disfungsi hati dan hipertensi portal. Hipertensi portal terjadi oleh karena adanya resistensi sirkulasi di hati akibat adanya kerusakan hati. Selanjutnya hipertensi portal akan menyebabkan toksin, sitokin dan mediator-mediator lainnya (NO, CO, endocannabinoid) akan masuk ke sirkulasi sistemik melalui aliran darah portosistemik. Zat-zat ini mempunyai sifat kardiodepresan sehingga akan mengganggu kontraktilitas dari jantung dan selanjutnya akan mengakibatkan pemanjangan interval QTc.

Disamping itu pada sirosis terjadi peningkatan kadar norepinefrin dalam darah yang selanjutnya akan menyebabkan kerusakan miokard dan desensitisasi reseptor β dan post reseptor adrenergik. Akibat dari keadaan ini akan mengganggu kontraksi jantung dan selanjutnya akan mengakibatkan pemanjangan interval QTc.

Pada sirosis hati terjadi gangguan metabolisme kolesterol yang akan menyebabkan perubahan membran miokard. Akibat adanya perubahan membran miokard ini akan menyebabkan depresi miokard dan desensitisasi reseptor β -adrenergik. Selanjutnya akan menyebabkan gangguan kontraksi jantung dan pemanjangan interval QTc.

BAB II

TINJAUAN KEPUSTAKAAN

2.1. Pemanjangan Interval QTc

Pemanjangan interval QTc adalah gangguan repolarisasi miokard yang ditandai adanya pemanjangan interval QTc pada EKG permukaan dengan gelombang T abnormal, bradikardi relatif dan takiaritmia ventrikel, termasuk takikardi ventrikel, ventrikel polimorfik serta *Torsade de Pointes* (TdP).^{15,16,17} Pemanjangan interval QTc (> 440 mdetik) sering terlihat pada pasien sirosis hati dengan peningkatan tekanan portal.^{6,19,20}

Terjadinya pemanjangan interval QTc disebabkan oleh peningkatan durasi salah satu atau lebih komponen kompleks QRS, segmen ST dan gelombang T. Pemanjangan interval QTc juga merupakan petanda non-invasif substrat aritmogenik elektrofisiologis yang berkorelasi dengan risiko tinggi terhadap kejadian aritmia ventrikel, sinkop dan kematian mendadak. Pemanjangan interval QTc terjadi karena sel-sel miokard lebih bermuatan positif selama masa repolarisasi.^{6,21}

Pemanjangan interval QTc telah dilaporkan dengan kejadian antara 37-84% pada pasien sirosis baik karena alkohol maupun non alkohol. Pada tabel 1 terlihat frekuensi pemanjangan interval QTc pada pasien penyakit hati lanjut yang telah dilaporkan oleh beberapa peneliti.

Tabel 1 : Prevalensi pemanjangan interval QTc pada pasien sirosis hati. ²⁰

	Prevalensi (%)
Singh Bal	40
Puthumana	45
Henriksen	37
Bernardi	47
Mohammed	83

Interval QT adalah periode waktu yang dihitung dari defleksi pertama kompleks QRS hingga akhir gelombang T. Interval QT ini meliputi waktu depolarisasi dan repolarisasi otot jantung. Berbagai usaha telah dilakukan untuk mengukur waktu repolarisasi saja interval J-T, namun secara eksperimental belum dibuktikan bahwa interval J-T ini lebih akurat. Jadi hingga saat ini interval QT (istilah yang pertama kali digunakan oleh Einhorn) secara praktis masih merupakan pendekatan yang terbaik. Batasan secara konvensional yang digunakan bagi interval QT memanjang adalah $QTc > 0,44$ detik. Bazett adalah orang yang pertama kali mengamati adanya hubungan antara interval QT dengan laju nadi. Interval QT bervariasi, dan berbanding terbalik dengan laju nadi sehingga Bazett menemukan $QTc = QT/\sqrt{RR}$.^{22,23}

2.2. Etiologi

Ada beberapa penyebab yang bisa menyebabkan terjadinya pemanjangan interval QT yaitu :^{20,21}

- Kongenital (primer)
- Penyakit jantung (terutama iskemia miokard)
- Gangguan elektrolit

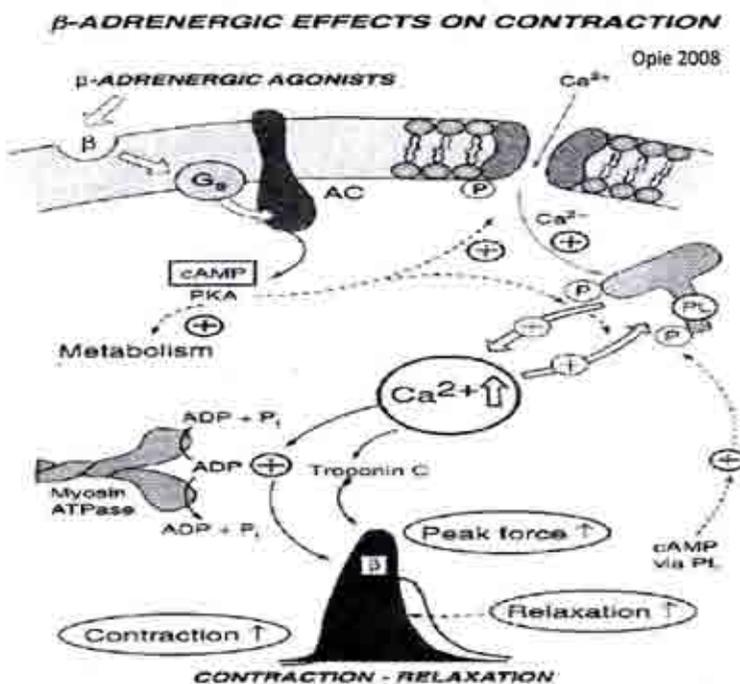
- Obat-obatan (*cisapride, phenothiazines, erythromycin, trimethoprim-sulfamethoxazole, vasopressin, pentamidine, tricyclic antidepressants, quinidine*)
- Alkohol
- Gangguan sistem saraf otonom
- Gangguan metabolik
- Gangguan metabolisme hormon gonad
- Sirosis hati

2.3. Mekanisme pemanjangan interval QTc pada sirosis hati

Banyak aspek tentang kontraksi jantung abnormal yang telah didapatkan pada sirosis hati, termasuk histologi dan struktur, kronotropik, fungsi sistolik dan diastolik dan perubahan elektrofisiologi jantung. Perubahan fungsi dan struktur dari ruang jantung dijumpai lebih sering pada jantung kiri dibanding jantung kanan. Kebanyakan penelitian telah menemukan adanya dilatasi atrium kiri dan hipertrofi atau dilatasi ventrikel kiri. Atrium dan ventrikel kanan biasanya memperlihatkan dimensi yang normal. Secara histologi didapatkan fibrosis miokard, edema.^{2,3,17,24}

Tidak ada predisposisi genetik langsung terhadap terjadinya kardiomiopati sirosis. Mekanisme patogenik kardiomiopati sirosis meliputi terganggunya stimulasi jalur sinyaling reseptor β -adrenergik, perubahan fisikokimia membran plasma kardiomyosit dan overaktivitas faktor inotropik negatif seperti *nitric oxide*, karbon monoksida dan sistem endocannabinoid.^{2,17,25,26}

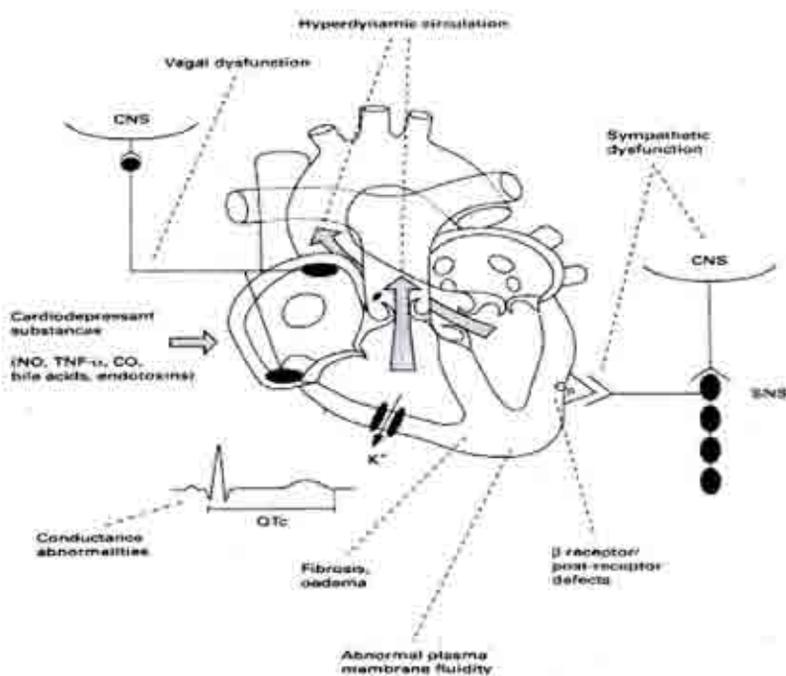
Kontraktilitas sel jantung terutama ditentukan oleh stimulus sistem reseptor β -adrenergik. Ketika distimulasi oleh norepinefrin atau katekolamin lainnya, kompleks ligan reseptor β -adrenergik bergabung dengan protein G untuk menstimulasi *membrane-bound adenylate cyclase*, menggerakkan cAMP yang memfosforilasi beberapa protein yang menyebabkan influks kalsium intraseluler. Kalsium kemudian menyebabkan *cross-linking* aktin-miosin dan selanjutnya kontraksi seluler.²⁷



Gambar 1 : Efek β - adrenergik terhadap kontraksi jantung.²⁷

Pada pasien sirosis hati terjadi peningkatan kadar norepinefrin plasma sebagai marker peningkatan aktivitas sistem saraf simpatis yang akan menyebabkan kerusakan pada miokard jantung dan desensitisasi reseptor β dan post reseptor adrenergik jantung yang akan mengganggu kontraksi jantung selanjutnya akan menyebabkan pemanjangan interval QTc. Peningkatan kadar norepinefrin dalam plasma vena portal pasien sirosis hati ini pertama kali dilaporkan oleh Shaldon pada tahun 1961.^{10,28}

Membran plasma kardiomiosit diisolasi dari model tikus sirosis menunjukkan defek multipel pada jalur sinyaling β -adrenergik dan komposisi lipid *membran bilayer*. Beberapa defek reseptor dan post reseptor ini dijumpai pada penderita sirosis hati antara lain menurunnya densitas dan sensitivitas adrenoreseptor β , perubahan fungsi protein G dan adenilsiklase dan perubahan sifat fisik dari membran plasma miosit yang mungkin berperan dalam abnormalitas reseptor dan aliran ion, serta menurunnya densitas dan menurunnya fungsi kanal Ca^{2+} tipe-L. Pada akhirnya semua defek ini dilaporkan dapat mempengaruhi respon kronotropik dan rangkaian elektromekanikal jantung.^{1,29}



Gambar 2 : Kelainan pada kardiomiopati sirosis²⁹

Disamping itu pada sirosis hati terjadi peningkatan kolesterol pada membran, rasio kolesterol : fosfolipid meningkat, menyebabkan perubahan biofisik berupa penurunan fluiditas membran. Penurunan fluiditas membran

menghambat kemampuan gerakan konformasi dan fungsi reseptor pada membran, seperti kanal kalsium, kanal K dan reseptor β -adrenergik.^{1,30}

Mekanisme lainnya meliputi peningkatan aktivitas *inducible nitric oxide synthase* (iNOS) dengan overproduksi *nitric oxide* (NO), dan meningkatnya aktivitas *heme-oxygenase-1* yang memproduksi karbon monoksida (CO). Kedua gas tersebut menghambat kontraktilitas kardiomyosit (depresi miokardium) dengan menstimulasi guanilat siklase untuk memproduksi cGMP. cGMP menghambat kontraktilitas melalui beberapa mekanisme, terutama dengan menghambat pelepasan kalsium dari retikulum sarkoplasma kardiomyosit. Disamping itu juga terjadi desensitisasi reseptor β -adrenergik. Karbon monoksida mempunyai sifat biokimia yang hampir mirip dengan NO. Hipotesis tentang peningkatan produksi CO yang berperan pada kardiomiopati sirosis didasarkan dengan ditemukannya peningkatan aktifitas *heme-oxygenase* dalam miokardium pasien sirosis hati.^{1,4,30,31,32}

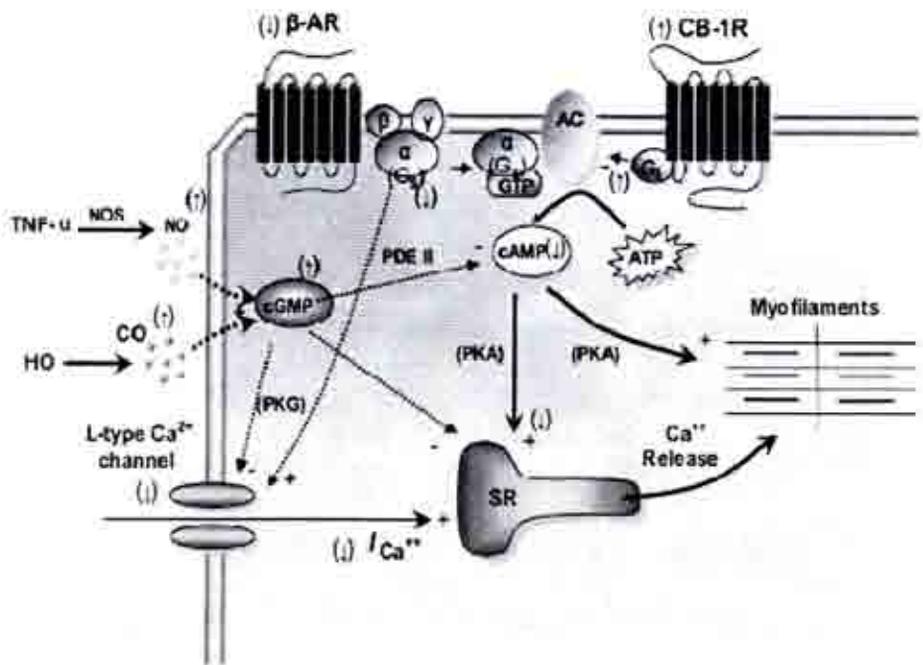
Peningkatan produksi NO ini telah dibuktikan pada pasien sirosis hati dan binatang percobaan. Zat-zat yang dapat mencetuskan peningkatan produksi NO diantaranya adalah sitokin proinflamasi dan endotoksin. Asal endotoksin pada pasien sirosis hati diantaranya :^{30,33,34}

1. Alkohol adalah penyebab tersering sirosis di negara maju, dan alkohol dapat merusak mukosa saluran cerna, dan ini berpotensi sebagai fasilitator transfer bakteri kedalam sirkulasi.
2. Sirkulasi portosistemik akan menyebabkan endotoksin bakteri memasuki sirkulasi sistemik

3. Pasien sirosis dengan hipertensi portal akan menyebabkan kelainan struktur usus ditandai dengan kongesti dan edema vaskular, dimana ini akan meningkatkan permeabilitas usus terhadap toksin bakteri.
4. Pertumbuhan yang berlebihan dari bakteri usus dan translokasi bakteri yang meningkat.

Disamping endotoksin, ada lagi zat-zat yang dapat merangsang produksi NO, seperti sitokin (TNF- α , IL-1, IL-6 dan IFN- γ). Namun diantara semua itu, TNF- α merupakan yang paling banyak diteliti.^{20,30,35}

Kadar garam empedu meningkat dalam plasma pasien dengan ikterus dan berkorelasi dengan gangguan fungsi jantung. Garam empedu ini akan menghambat aksi kanal Ca. Laporan terakhir mengatakan bahwa peningkatan kadar garam empedu akan mempengaruhi sistem transmisi sinyal reseptor β -adrenergik dengan menghambat adenilsiklase dan akan menyebabkan penurunan produksi cAMP.¹



Gambar 3 : Pengaruh stimulus dan inhibisi terhadap kontraksi kardiomyosit pada sirosis hati.²⁶

Endocannabinoid merupakan zat yang menyerupai lipid dan bekerja melalui ikatan protein G inhibitor, dengan reseptor CB1 dan CB2. Efek vasodilatasi cannabinoid endogen pada sirosis pertama kali dilaporkan pada tahun 2001. Anandamide merupakan cannabinoid endogen atau endocannabinoid, biasanya meningkat pada monosit tikus yang sirosis. Penyuntikan monosit yang diisolasi dari tikus yang sirosis ke tubuh tikus normal menyebabkan penurunan tekanan arteri rata-rata.^{36,37}

Disamping sebagai vasodilator, anandamid dengan cepat dan *dose-dependent* merangsang terjadinya apoptosis. Efek ini dapat menyebabkan gangguan mikrosirkulasi sinusoidal hati dan menyebabkan hipertensi portal yang menimbulkan sirkulasi hiperdinamik.^{34,37,38,39}

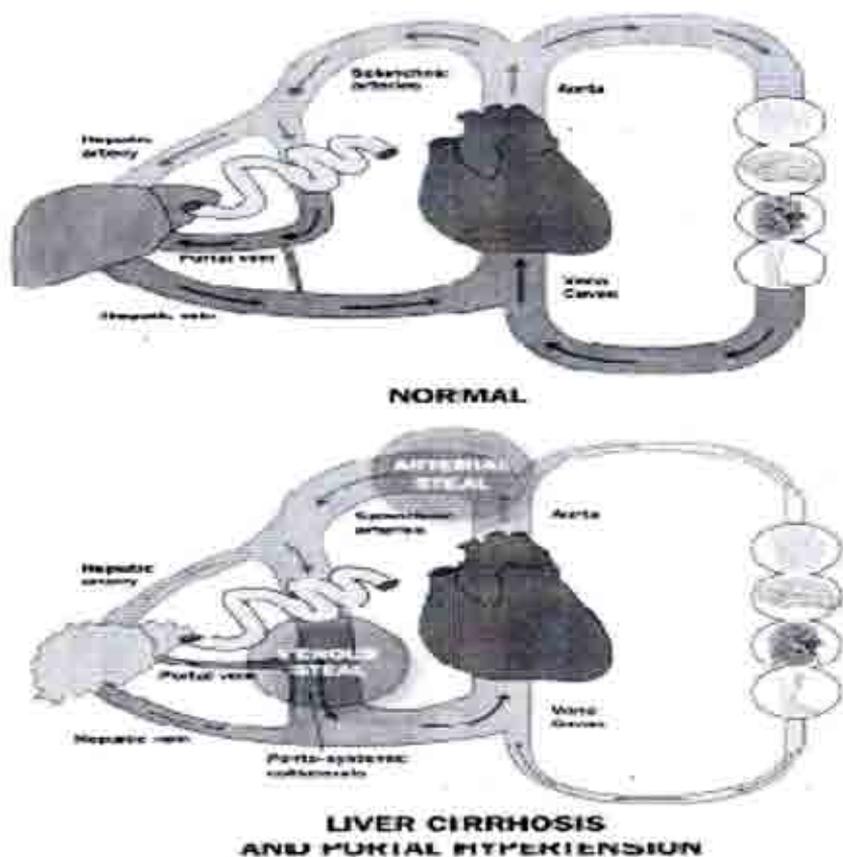
Bagaimana sirosis hati menimbulkan peningkatan endocannabinoid ?. Varga dkk (1998) menemukan bahwa endotoksin bakteri merangsang produksi endocannabinoid pada sirosis.

Produksi endocannabinoid miokard bisa meningkat sebagai respon terhadap stress seperti meningkatnya frekuensi jantung dan overload hemodinamik.³⁹ Substansi ini diketahui mempunyai efek inotropik negatif pada tikus dan manusia. Pada isolasi otot papilaris ventrikel kiri tikus sirosis, peningkatan sinyaling endocannabinoid melalui reseptor CB1 berkontribusi untuk menumpulkan respon kontraktile terhadap stimulasi β -adrenergik .^{32,40,41,42}

Tidak berbeda dengan penelitian yang dilakukan Andreas dkk (2003) yang mendapatkan bahwa aktifitas cannabinoid pada reseptor CB1 akan menyebabkan penurunan kontraktilitas pada otot atrium jantung manusia.

Selain zat-zat tadi, banyak peneliti terfokus untuk mengevaluasi peran dari zat-zat lain yang bersifat vasodilator diantaranya glukagon, *vasoactive intestinal peptide* (VIP), *prostacyclin*, *endothelin 1* dan *3* (ET-1 dan ET - 3) dalam pengaruhnya terhadap patofisiologi sirkulasi hiperdinamik.^{1,30,43}

Semua kejadian tersebut tidak terlepas dari pengaruh fungsi dari hati itu sendiri diantaranya ; metabolisme, sintesis, ekskresi, endokrin, imunologi dan lain-lain.



Gambar 4. Skema representasisteval *phenomenon splanchnic*.⁴⁴

2.4. Uji diagnostik

Sampai sekarang belum ada uji diagnostik tunggal yang bisa mengidentifikasi pasien dengan kondisi ini. Jantung memproduksi dan melepaskan hormon peptide seperti *natriuretic peptide* dan meningkatnya pelepasan hormon ini menunjukkan stress atau distress jantung. Sebagai contoh, kadar *brain natriuretic peptide* yang juga disebut dengan *natriuretic peptide* tipe B (BNP), meningkat pada disfungsi sistolik dan diastolik, hipertrofi ventrikel dan iskemia miokard. Pada pasien sirosis, kadar ANP dan BNP meningkat karena meningkatnya pelepasan jantung dan bukan karena terganggunya ekstraksi

hepatik. Karena BNP dan prohormonnya proBNP berasal dari ventrikel, ia merupakan marker disfungsi ventrikel yang lebih sensitif, terutama pada pasien asimtomatik, daripada ANP yang dilepaskan dari atrium. Meningkatnya kadar BNP sirkulasi pada pasien sirosis asimtomatik berkorelasi dengan interval QT memanjang, ketebalan septum interventrikel, diameter *end-diastolic* ventrikel kiri dan terganggunya fungsi diastolik. Mirip dengan ini, troponin I jantung, suatu isoform troponin yang meningkat pada *injury miokard*, dilaporkan meningkat pada pasien dengan sirosis alkoholik secara predominan. Saat ini peranan pasti marker ini termasuk *natriuretic peptide* dan troponin isoform pada diagnosis noninvasif kardiomiopati sirosis masih harus diklarifikasi.^{2,20,45}

Pateron dkk (1999) dari penelitian yang dilakukannya terhadap pasien sirosis hati, mendapatkan adanya peningkatan troponin I yang dihubungkan dengan kerusakan miokard jantung subklinis.⁴⁶

Table 2. Kriteria diagnostik dan suportif Cirrhotic Cardiomyopathy (World Congress of Gastroenterology in Montreal 2005).⁴⁷

A working definition of cirrhotic cardiomyopathy

A cardiac dysfunction in patients with cirrhosis characterised by impaired contractile responsiveness to stress and/or altered diastolic relaxation with electrophysiological abnormalities in the absence of other known cardiac disease

Diagnostic criteria

Systolic dysfunction

- Blunted increase in cardiac output with exercise, volume challenge or pharmacological stimuli
- Resting EF <55%

Diastolic dysfunction

- E/A ratio <1.0 (age-corrected)
- Prolonged deceleration time (>200 msec)
- Prolonged isovolumetric relaxation time (>80 msec)

Supportive criteria

- Electrophysiological abnormalities
 - Abnormal chronotropic response
 - Electromechanical uncoupling/dyssynchrony
 - Prolonged QTc interval
 - Enlarged left atrium
 - Increased myocardial mass
 - Increased BNP and pro-BNP
 - Increased troponin I
-

BNP, brain natriuretic peptide; E/A early diastolic/atrial filling ratio; EF, left-ventricular ejection fraction.

2.5. Prognosis

Prognosis kardiomiopati sirosis belum jelas. Bukti menunjukkan gejala klinis sindrom ini menjadi lebih menonjol atau memburuk paralel dengan progresi kegagalan hati. Dengan kata lain beratnya kardiomiopati sirosis berkorelasi dengan derajat insufisiensi hati.²

2.6. Tatalaksana

Belum ada manajemen yang optimal dan spesifik. Jika terjadi gagal jantung, terapi sesuai gagal jantung seperti istirahat, oksigen, diuretik dan obat-obat penurun preload. Karena reseptor β -adrenergik didesensitisasi pada kardiomiopati sirosis, agonis β inotropik seperti isoproterenol dan dobutamin tidak bermanfaat pada pasien dengan kardiomiopati sirosis.²

Terapi spesifik seperti β -bloker belum begitu banyak diteliti pada pasien sirosis. Henriksen dkk (2004) melaporkan pemberian akut β -bloker propranolol dosis tunggal memperbaiki pemanjangan interval QTc, tetapi apakah juga memperbaiki disfungsi kontraksi dengan dosis kronik masih belum diketahui.⁴⁸

β -bloker menghambat secara kompetitif efek obat adrenergik, baik norepinefrin dan epi endogen maupun obat adrenergik eksogen pada adrenoreseptor β . Efek terhadap sistem kardiovaskuler merupakan efek β -bloker terpenting, terutama akibat kerjanya pada jantung. β -bloker mengurangi denyut jantung dan kontraktilitas miokard. Efek ini kecil pada orang normal dalam keadaan istirahat, tetapi menjadi nyata jika sistem simpatis terpacu, misalnya sewaktu *exercise* atau stres.⁴⁹

Sistem hepatic sebagai tempat metabolisme lintas pertama biasanya dipengaruhi oleh umur, dimana terjadi perubahan morfologi, fisiologi dan biokimia dimana akan mengakibatkan penurunan aliran darah hati dan gangguan fungsi enzimatik. Telah dilaporkan bahwa obat dengan *clearance* yang tergantung dengan aliran darah hati seperti nifedipin dan propranolol secara signifikan akan meningkat bioavailabilitasnya pada penyakit hati.⁵⁰

Tabel 3 : Bioavailabilitas oral (Mean \pm SD) beberapa obat kardiovaskuler pada subjek sehat dan pasien penyakit hati berat. ⁵⁰

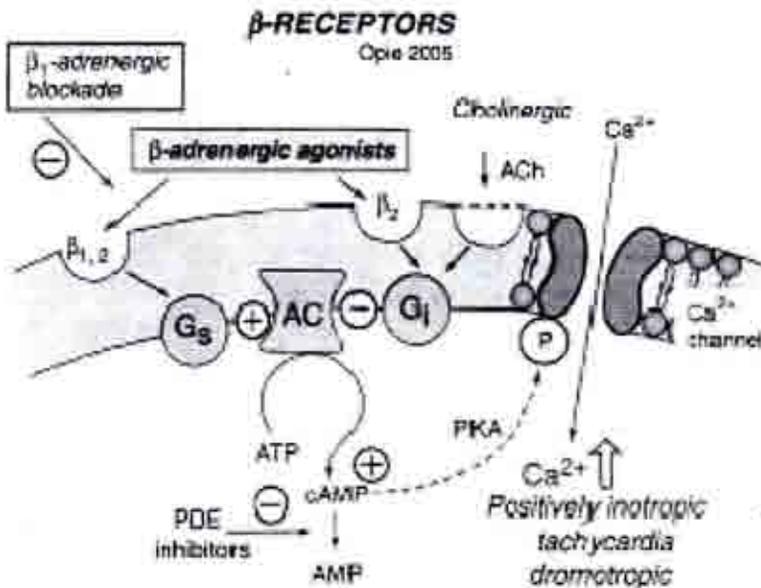
Drug	Oral bioavailability (mean \pm SD)	
	Healthy	Liver Disease
Propranolol	38 \pm 3	54 \pm 6
Propafenone	21 \pm 26	75 \pm 43
Verapamil	22 \pm 8	52 \pm 13
Nifedipine	51 \pm 17	90 \pm 26
Metoprolol	50 \pm 11	84 \pm 10

Ki dkk (2007) mendapatkan efek yang signifikan dari propranolol terhadap penurunan tekanan portal dan hemodinamik sistemik pada pasien sirosis hati. Didapatkan penurunan gradient tekanan vena hepatika ($-21 \pm 26\%$ rata-rata SD), aliran v. Porta ($-25 \pm 21\%$), HR ($-20 \pm 13\%$) dan tekanan darah ($-3 \pm 13\%$) dengan $P < 0.01$. ⁵¹

Zambruni dkk (2008) menilai efek pemakaian kronik β -bloker non-selektif terhadap interval QT pada pasien sirosis hati dengan berbagai derajat dekompensasi. Ternyata β -bloker non-selektif efektif menurunkan interval QT hanya pada sirosis hati dengan data dasar QT memanjang, tidak dengan pasien sirosis dengan data dasar interval QT normal. ⁵²

Pada pasien jantung dengan pemanjangan interval QT kongenital dan didapat, β -bloker adrenergik dapat mencegah terjadinya aritmia. β -bloker adrenergik non-selektif seperti propranolol digunakan untuk pengobatan hipertensi portal. Disamping menurunkan tekanan portal, pengobatan β -bloker juga memperbaiki sirkulasi hiperdinamik pada pasien sirosis hati. Atas dasar adanya hipertensi portal dan overaktivitas norepinefrin yang terjadi pada sirosis

hati, makanya pemakaian propranolol menjadi perhatian atau salah satu alternatif yang dapat diberikan sebagai terapi pada sirosis hati dengan interval QTc memanjang sekaligus obat ini dapat menurunkan mortalitas atau kejadian mati mendadak.⁴⁹



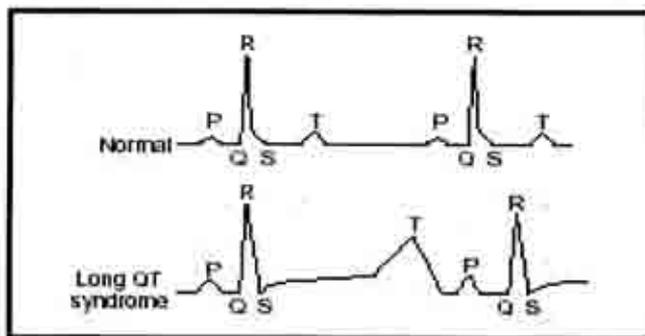
Gambar 5 : Mekanisme kerja β -bloker adrenergik.²⁷

Transplantasi hati ortotopik masih menjadi "gold standard" terapi pada kebanyakan penyakit hati. Walaupun stres perioperatif segera terutama peningkatan tekanan arteri (karenanya meningkatkan afterload) berhubungan dengan operasi ini bisa mencetuskan disfungsi miokard laten atau jelas (overt), namun terjadi adaptasi terhadap peningkatan afterload seiring waktu. Fungsi jantung akan berangsur-angsur membaik. Seperti telah disebutkan sebelumnya, pemanjangan interval QT umumnya menjadi normal setelah transplantasi hati pada sebagian besar pasien. Torregrosa dkk pada studi prospektif melaporkan bahwa OLT menyebabkan perbaikan parameter fungsi jantung yang signifikan. Semua perubahan yang terdeteksi sebelum transplantasi kembali menjadi

normal; kondisi hiperdinamik menghilang, ketebalan dinding ventrikel kiri dan diameter atrium kiri juga berkurang. Fungsi sistolik dan diastolik kembali normal. Hasil ini perlu dikonfirmasi lagi dengan penelitian selanjutnya, tetapi untuk sekarang kuat dugaan transplantasi hati mengembalikan kardiomiopati sirosis. Disamping itu penggunaan albumin mungkin dapat digunakan untuk membersihkan endotoksin.^{2,17,47}

2.7. Abnormalitas EKG

Adanya kelainan EKG pada pasien dengan kegagalan fungsi hati pertama kali dilaporkan pada pasien dengan penyakit hati alkohol. Interval QTc memanjang berkorelasi dengan tingginya insiden kematian mendadak dibandingkan dengan kontrol dan telah diperlihatkan pada pasien sirosis hati karena alkohol. Awalnya dipikirkan kelainan EKG ini diakibatkan oleh efek alkohol terhadap miokard dan bukan karena kegagalan hatinya sendiri, meskipun kelainan tersebut dideteksi lebih banyak pada pasien alkohol dengan sirosis daripada pasien alkohol dengan fungsi hati normal.⁵³



Gambar 6 : gambaran EKG syndroma pemanjangan interval QT.

2.8. Cara Pengukuran

Rekaman EKG dibuat pada posisi berbaring tertelentang menggunakan elektroda lekat dengan mesin EKG 12 hantaran, berkecepatan standar 25 mm/detik, tegangan 10 mV dan frekuensi 50 Hz. Interval QT ialah jarak yang diukur pada rekaman EKG permukaan, mulai dari defleksi pertama kompleks QRS sampai dengan bagian terminal gelombang T (mm), yakni titik potong gelombang T dengan garis isoelektrik. Bila akhir gelombang T sulit ditentukan, pengukuran dilakukan pada titik potong antara garis tangensial dengan isoelektrik yang membentuk sudut paling besar. Adanya gelombang U semakin mempersulit pengukuran. Dalam hal ini letak akhir gelombang T ditentukan pada titik nadir antara gelombang T dan gelombang U (mm). Untuk itu disarankan pengukuran interval QT sebaiknya dilakukan pada sadapan II, karena gelombang U pada sadapan II tidak dominan. Dapat juga dilakukan pada sadapan aVL atau V2 – V3, karena pada sadapan aVL gelombang U cenderung isoelektrik, sedang pada sadapan V2 – V3 interval QT mempunyai ukuran terpanjang.^{54,55}

2.9. Interpretasi Pengukuran

Interpretasi pengukuran interval QT mempunyai keterbatasan disebabkan nilainya yang tidak konstan. Karena variasinya berbanding terbalik dengan frekuensi denyut jantung maka untuk keperluan klinik dipakai ukuran interval QT yang dikoreksi terhadap frekuensi rata-rata denyut jantung (QTc). Yang populer ialah dengan menggunakan formula *Bazett* sebagai berikut :

$$QTc = \left[\frac{QT}{\sqrt{RR}} \right]$$

Interval QTc memanjang jika nilai interval QTc lebih dari 440mdetik.^{56,57}

BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

3.1. Disain Penelitian

Penelitian ini dilakukan dengan metode *Time series experimental design*.⁵⁸

3.2. Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian dilakukan mulai bulan Agustus - Desember 2010 di RS M Djamil Padang

Tabel 4 : Jadwal kegiatan penelitian

Kegiatan	Bulan 1	Bulan 2	Bulan 3	Bulan 4	Bulan 5
Persiapan	x				
Pengumpulan data	x	x	x	x	
Analisa data				x	
Penulisan data				x	
Pelaporan					x

3.3. Subjek Penelitian

Subjek penelitian adalah penderita sirosis hati dengan interval QTc memanjang yang rawat inap dan rawat jalan di Poliklinik khusus Gastroenterohepatologi Penyakit Dalam RSUP Dr M Djamil Padang. Besar sampel penelitian ditentukan dengan rumus.⁵⁹

$$n_1 = n_2 = 2 \left(\frac{Z_\alpha + Z_\beta}{(X_1 - X_2)} S \right)^2$$

Dimana Z_α = derivat baku alpha ditetapkan oleh peneliti

Z_β = power (ditetapkan oleh peneliti)

S = simpang baku variabel yang diteliti berasal dari kepustakaan sebelumnya

X1-X2 = perbedaan klinis yang diinginkan (*clinical judgment*)

Sehingga didapatkan :

$$n1 = n2 = 2 \left(\frac{(1,96 + 0,842) 63,9}{78} \right)^2$$

n1 = n2 = 10,2 dibulatkan jadi 15

dengan menggunakan rumus diatas didapatkan jumlah sampel 15 orang untuk masing-masing kelompok, sehingga jumlah keseluruhan adalah 30 orang. Subjek yang memenuhi kriteria inklusi diambil sebagai sampel.

3.4. Kriteria Inklusi dan Eksklusi

3.4.1. Kriteria Inklusi

- Bersedia ikut dalam penelitian
- Pasien sirosis hati Child Pugh B dan C (pemanjangan interval QTc)
- Usia 18 tahun keatas

3.4.2. Kriteria Eksklusi

- Riwayat sakit jantung sebelumnya (gagal jantung kongestif)
- Diabetes melitus
- Penyakit ginjal kronis
- Kelainan neurologis
- Asma bronkial
- Hipotensi dan hipertensi

- Bradikardi
- Gangguan elektrolit (hipokalemia, hipokalsemia, hiponatremia).
- Mengonsumsi alkohol atau obat yang dapat mempengaruhi interval QT.
- Terdapat blok cabang berkas, fibrilasi atrium, blok AV, ekstrasistol ventrikel/ supraventrikel pada rekaman EKG

3.5. Variabel yang dicatat

- Independen : derajat disfungsi hati pada sirosis hati
- Dependen : interval QTc.

3.6. Definisi Operasional

1. Sirosis hati : ditegakkan dengan anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium serta pemeriksaan USG abdomen.
2. Interval QTc adalah interval QT yang dikoreksi terhadap frekuensi denyut jantung, menggunakan formula Bazett yang dilakukan pada pasien yang menjalani rekaman EKG , minimal 2 sadapan dapat diukur interval QT-nya, salah satu diantaranya adalah sadapan II, aVL, V2, V3. Normalnya < 440 mdetik
3. Derajat disfungsi hati menggambarkan kerusakan hati pasien sirosis hati dinilai berdasarkan modifikasi skor Child-Pugh
4. Asites :
 - (-) : sedikit dan hanya bisa diketahui dengan USG
 - (+) : sedang
 - (++) : banyak dan menimbulkan distensi dinding abdomen

Tabel 5 : Klasifikasi skor Child-Pugh.⁶⁰

Variabel	Skor 1	Skor 2	Skor 3
Albumin (g%)	> 3,5	2,8 – 3,5	<2,8
Bilirubin (mg%)	< 2,0	2,0 – 3,0	> 3
Asites	-	+	++
Ensefalopati	0	1 - 2	3 - 4
#Masa protrombin (dtk)	< 4	4 – 6	> 6

Tabel 6 : Hubungan jumlah skor dengan klasifikasi derajat disfungsi hati menurut Child-Pugh.⁶⁰

Jumlah skor	Klasifikasi Child-Pugh
5 – 6	Derajat A
7 – 9	Derajat B
10 – 15	Derajat C

3.7. Protokol Penelitian

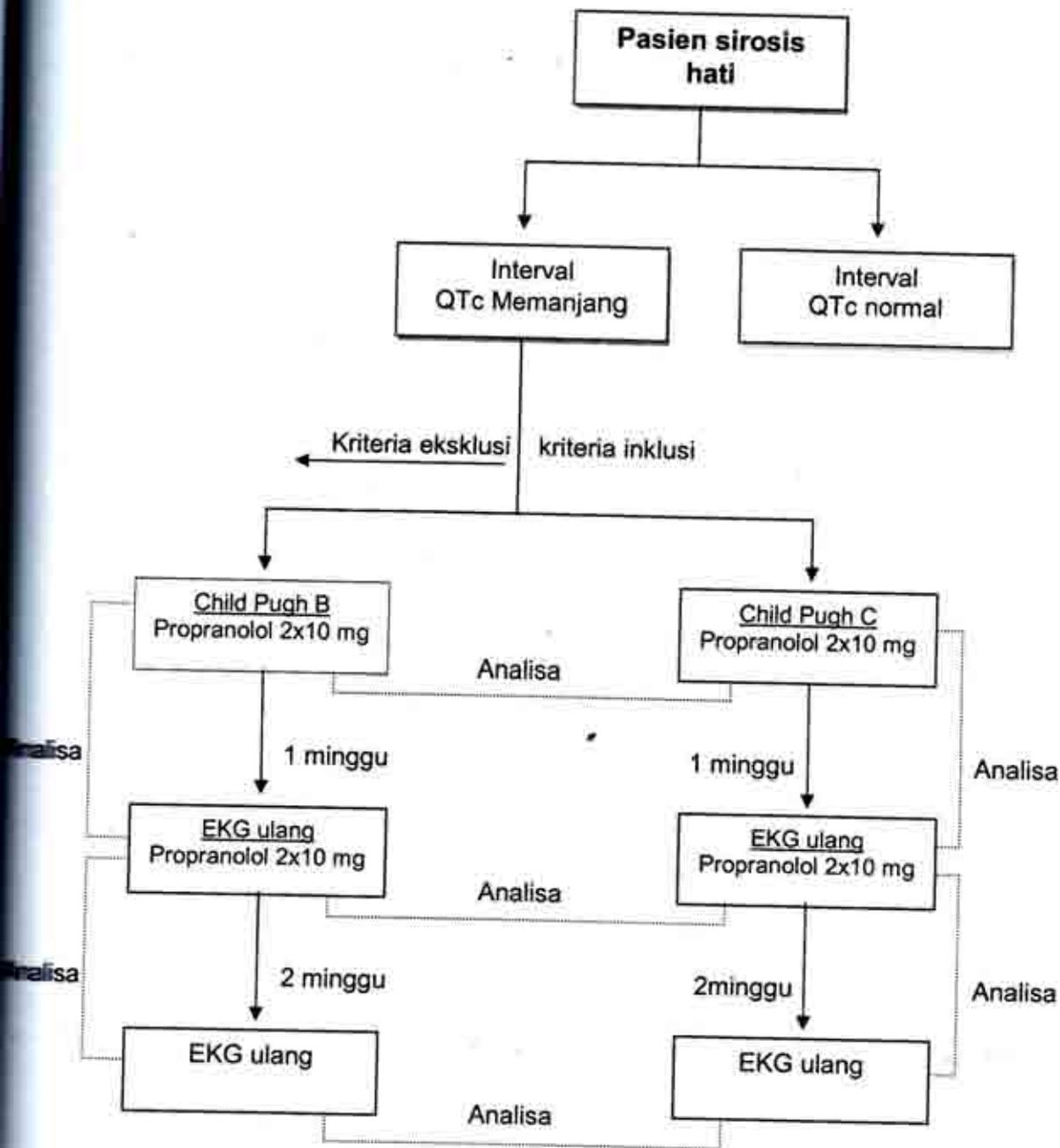
1. Sebelum penelitian dimulai, diminta persetujuan dan kesediaan penderita untuk mengikuti penelitian.
2. Dicatat nama, umur, jenis kelamin, berat badan, tinggi badan dan alamat.
3. Penderita dilakukan pemeriksaan laboratorium darah, fungsi hati, ginjal, gula darah, elektrolit.
4. Pasien dilakukan pemeriksaan USG abdomen.
5. Pasien yang memenuhi kriteria inklusi dilakukan pemeriksaan lanjutan.
6. Pada awal penelitian dilakukan pemeriksaan EKG (merek Fukuda : Cardiosuny C110), dimana pasien dengan QTc memanjang diberi terapi propranolol (Dexa Medica) 2 x 10 mg selama 1 minggu.

7. Sebelum EKG berikutnya dilakukan cek elektrolit ulangan.
8. Setelah itu di EKG ulang untuk melihat perubahan pada QTc interval.
9. Terapi propranolol dilanjutkan 1 minggu berikutnya.
10. Sebelum EKG berikutnya dilakukan cek elektrolit ulangan.
11. Setelah itu di EKG ulang lagi.
12. Data yang diperoleh kemudian dianalisa secara statistik dan dilihat hubungan antar variabel.

3.8. Analisa Data

Data dari kuesioner dan simpulan hasil perhitungan rerata interval QTc dimasukkan kedalam tabel induk dengan menggunakan bantuan program komputer. Kemudian data diolah dan dianalisis dengan bantuan program SPSS 16. Data deskriptif disajikan dalam bentuk teks, tabel dan gambar untuk dianalisis. Hasil penelitian dituangkan berupa rerata, simpang baku. Significancy dari perbaikan pemanjangan interval QTc dengan terapi propranolol diuji dengan uji t berpasangan. Dengan uji t berpasangan akan dilihat perbedaan rerata QTc pada minggu pertama dan kedua dari perbaikan pemanjangan interval QTc pada sirosis hati Child-Pugh B dan C. Sedangkan untuk melihat hubungan antara pemanjangan interval QTc dengan derajat disfungsi hati dipakai uji t tidak berpasangan.

3.9. Kerangka Operasional



BAB IV

HASIL PENELITIAN

Telah dilakukan penelitian terhadap pasien sirosis hati dengan gambaran EKG pemanjangan interval QTc yang dirawat di bagian Ilmu Penyakit Dalam RSUP Dr.M Djamil atau kontrol ke Poliklinik khusus Gastroenterohepatologi Penyakit Dalam RSUP Dr M Djamil Padang dari bulan Agustus 2010 sampai Desember 2010. Tercatat 73 orang penderita sirosis hati berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium dan USG abdomen, namun hanya 42 orang dengan pemanjangan interval QTc. Beberapa orang subjek dieksklusi oleh karena diabetes 2 orang, hipertensi 1 orang, gangguan irama jantung 1 orang dan gangguan elektrolit 5 orang. Dengan demikian subjek penelitian yang memenuhi kriteria berjumlah 30 orang.

Subjek penelitian dibagi atas 2 kelompok berdasarkan skor Child-Pugh yaitu 15 orang kelompok Child-Pugh_A dan 15 orang kelompok Child-Pugh C. Setiap kelompok mendapat terapi yang sama berupa propranolol 2 x 10 mg. Pada akhir minggu pertama dan minggu kedua setelah terapi propranolol dilakukan kembali pemeriksaan EKG untuk melihat perubahan yang terjadi terhadap pemanjangan interval QTc.

4.1. Karakteristik Subjek

Umur pasien yang memenuhi kriteria inklusi pada penelitian ini berkisar antara 32 tahun sampai 82 tahun. Pada kelompok Child-Pugh B didapatkan rata-rata umur pasien 53.5 ± 9.6 tahun. Sedangkan pada kelompok Child-Pugh C rata-rata umur pasien 57.4 ± 13.5 tahun.

Perbandingan proporsi jenis kelamin pada kelompok Child-Pugh B didapatkan jumlah pasien laki-laki lebih banyak daripada perempuan yaitu 12 orang (80%). Berbeda dengan kelompok Child-Pugh C dimana perempuan lebih banyak yaitu 8 orang (53.3%).

Sementara itu kejadian ensefalopati hepatikum lebih banyak didapatkan pada kelompok Child-Pugh C dibandingkan Child-Pugh B yaitu 7 orang (46.7%), sedangkan pada Child-Pugh B didapatkan Kejadian ensefalopati hepatikum pada 6 orang pasien (40%).

Mengenai asites pada penelitian ini didapatkan pada kelompok Child-Pugh B asites derajat sedang lebih banyak yaitu 10 orang (66.7%) dibanding derajat yang lain. Sedangkan pada kelompok Child-Pugh C asites derajat berat lebih banyak daripada derajat yang lain yaitu sebanyak 9 orang (60%).

Pada tabel 7 terlihat waktu protrombin pada kelompok Child-Pugh C lebih memanjang dibandingkan kelompok Child-Pugh B. Sedangkan untuk kadar albumin lebih tinggi pada kelompok Child-Pugh B dibanding kelompok Child-Pugh C.

Tabel7. Karakteristik dasar pada kedua Kelompok penelitian

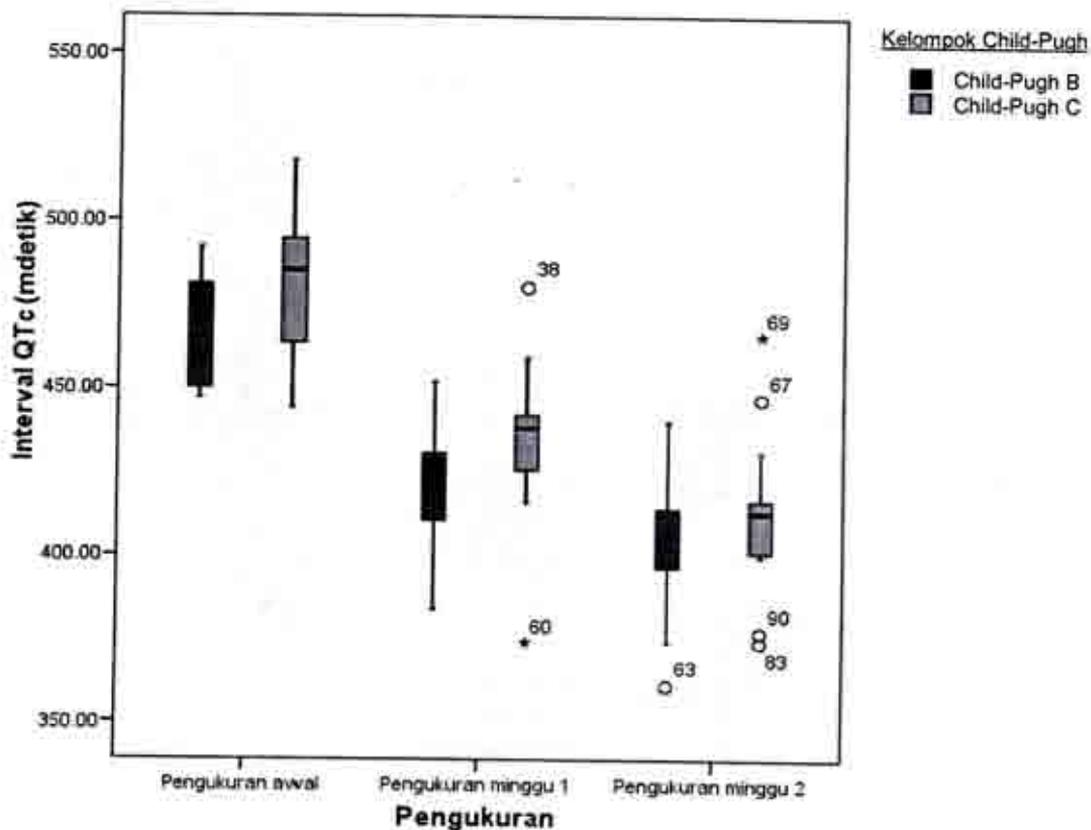
Variable	Kelompok Child-Pugh	
	Child-Pugh B (n=15)	Child-Pugh C (n=15)
Umur (tahun)	53.5 ± 9.6	57.4 ± 13.5
Jenis Kelamin (%)		
Pria	12 (80)	7 (46.7)
Wanita	3 (20)	8 (53.3)
Ensefalopati (%)		
Negatif	9 (60)	8 (53.3)
Stage 1-2	6 (40)	7 (46.7)
Stage 3-4	0 (0)	0 (0)
Asites (%)		
sedikit	0 (0)	0 (0)
sedang	10 (66.7)	6 (40)
banyak	5 (33.3)	9 (60)
Bilirubin total(mg/dl)	2.09 ± 1.20	3.36 ± 2.78
Waktu protrombin (detik)	14.09 ± 2.41	19.67 ± 5.02
Albumin (g/dl)	2.91 ± 0,51	2.06 ± 0.45
Skor Child-Pugh	8.47 ± 0.83	11.8 ± 1.32
Interval QTc (mdetik)	467.47 ± 16.27	479.87 ± 20.74

4.2. Hubungan pemanjangan Interval QTc dengan derajat disfungsi hati pada sirosis hati

Pada penelitian ini didapatkan hasil pemanjangan interval QTc pada kedua kelompok. Interval QTc kelompok Child-Pugh C lebih memanjang dibanding kelompok Child-Pugh B. Namun tidak terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik tentang pengukuran Interval QTc antara kelompok Child-Pugh B dan Child-Pugh C pada pengukuran awal, minggu pertama maupun minggu kedua setelah terapi ($p > 0.05$). Artinya interval QTc tidak berbeda antara kelompok Child-Pugh B dan C. Hasil yang didapatkan ini menunjukkan bahwa interval QTc tidak dipengaruhi oleh beratnya derajat disfungsi hati yang terjadi. Akan lebih jelas terlihat pada tabel 8.

Tabel 8. Hubungan interval QTc dengan derajat disfungsi hati pada kelompok Child-Pugh B dan C awal, minggu pertama dan minggu kedua terapi.

Interval QTc (mdet)	Kelompok Child-Pugh		<i>p</i>
	Child-Pugh B (<i>n</i> = 15)	Child-Pugh C (<i>n</i> = 15)	
Awal	467.47 ± 16.27	479.87 ± 20.74	0.079
Minggu I	419.60 ± 19.86	434.53 ± 23.14	0.068
Minggu II	403.47 ± 21.58	411.73 ± 23.63	0.326



Gambar 7. Distribusi Interval QT_c pada kelompok Child-Pugh B dan C pada awal, minggu pertama dan minggu kedua terapi.

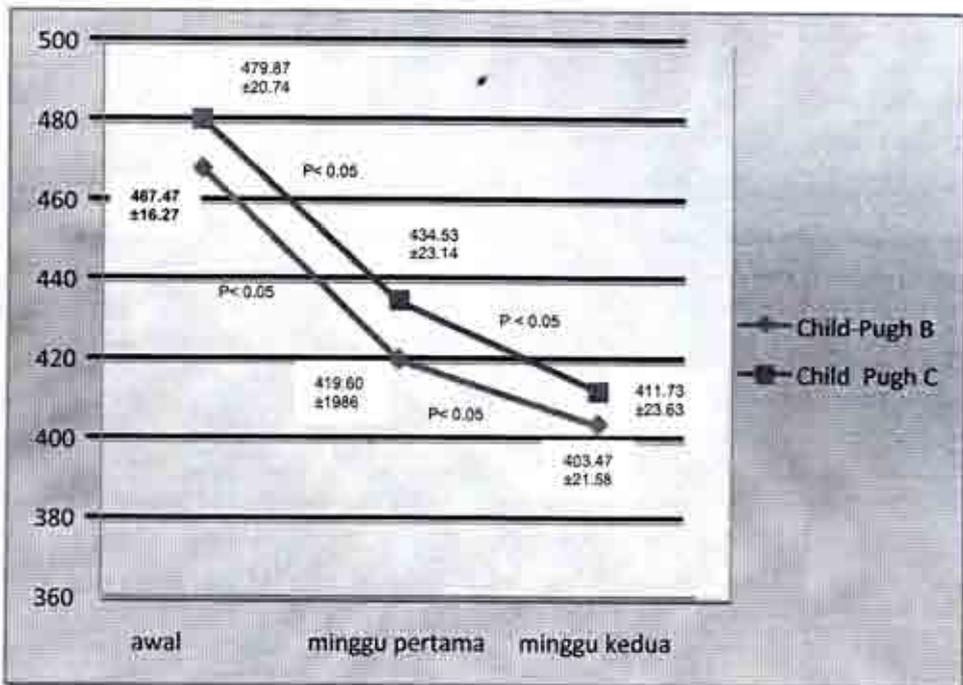
4.3. Pengaruh pemberian Propranolol terhadap pemanjangan Interval QT_c pada sirosis hati.

Pada penelitian ini didapatkan adanya perbaikan pemanjangan interval QT_c dimana terlihat adanya penurunan interval QT_c pada kedua kelompok Child-Pugh B dan Child-Pugh C pada minggu pertama dan minggu kedua setelah terapi. Pada kelompok Child-Pugh B rerata interval QT_c sebelum terapi 467.47 ± 16.274 mdetik, minggu pertama terapi 419.60 ± 19.856 mdetik dan setelah minggu kedua terapi 403.47 ± 21.583 mdetik. Sementara pada kelompok

Child-Pugh C didapatkan rerata interval QTc awal 479.87 ± 20.739 mdetik, minggu pertama terapi 434.53 ± 23.145 mdetik dan minggu kedua terapi 411.73 ± 23.629 mdetik.

Hasil penelitian ini menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna secara statistik terhadap penurunan interval QTc pada pengukuran awal, minggu pertama dan minggu kedua setelah terapi. Hal ini menunjukkan telah terjadi perbaikan dengan adanya penurunan Interval QTc pada pengukuran minggu pertama dan minggu kedua setelah terapi dibandingkan pengukuran awal penelitian. Dengan hasil penelitian ini dapat dikatakan bahwa terdapat perbaikan pemanjangan interval QTc dengan terapi propranolol pada penderita sirosis hati.

Secara grafik bisa dilihat pengaruh terapi propranolol terhadap penurunan interval QTc pada minggu pertama dan minggu kedua setelah terapi pada penelitian ini.



Gambar 8. Perubahan Interval QTc kelompok Child-Pugh B dan C awal, Minggu pertama dan minggu kedua terapi.

4.4. Efek samping terapi Propranolol

Pada penelitian ini dari seluruh sampel penelitian hanya ditemukan 1 kasus yang mengeluhkan efek samping yaitu berupa insomnia, sedangkan efek samping lain baik berupa keluhan mual, muntah ataupun alergi tidak ditemukan pada penelitian ini.

BAB V

PEMBAHASAN

Telah dilakukan penelitian terhadap 30 orang pasien sirosis hati dengan gambaran EKG pemanjangan interval QTc yang dirawat di bagian Ilmu Penyakit Dalam RSUP.Dr.M Djamil atau kontrol ke Poliklinik khusus Gastroenterohepatologi Penyakit Dalam RSUP.Dr. M Djamil Padang dari bulan Agustus 2010 sampai Desember 2010. Tujuan dari penelitian yang dilakukan ini adalah untuk melihat perbaikan pemanjangan interval QTc pada penderita sirosis hati dengan terapi propranolol dosis 2 x 10 mg.

Pada penelitian ini subjek penelitian dibagi dalam 2 kelompok yaitu kelompok Child-Pugh B dan kelompok Child-Pugh C. Kedua kelompok sama-sama diberi terapi propranolol dengan dosis 2 x 10 mg. Pada akhir minggu pertama dan minggu kedua setelah terapi propranolol subjek penelitian kembali dilakukan pemeriksaan EKG untuk melihat perubahan yang terjadi.

Pasien dengan riwayat gagal jantung tidak dimasukkan dalam penelitian karena β -bloker dapat menyebabkan atau mencetuskan gagal jantung pada pasien dengan gangguan fungsi miokard, misalnya gagal jantung yang masih terkompensasi, infark miokard akut atau kardiomegali.⁴⁹

Disamping itu, hambatan sekresi renin dari ginjal melalui reseptor β_1 juga akan menimbulkan efek hipotensi. Oleh karena itu pasien dengan tekanan darah rendah (hipotensi) tidak dimasukkan dalam penelitian ini.⁴⁹

Diabetes melitus, penyakit ginjal kronis, gangguan elektrolit, gangguan irama jantung serta yang mengkonsumsi obat-obat yang dapat mempengaruhi interval QTc semuanya tidak dapat untuk dijadikan sampel penelitian karena

semua itu dapat menyebabkan pemanjangan interval QTc. Pada penelitian ini semua pasien mempunyai kadar kalium dan kalsium dalam batas normal serta tidak ada pasien secara klinis maupun pada pemeriksaan EKG yang menunjukkan tanda-tanda iskemik.

β -bloker meningkatkan resistensi jalan nafas dan dapat menimbulkan serangan asma pada pasien dengan riwayat asma bronkial ataupun alergi berat. Sehingga β -bloker sedapat mungkin harus dihindari pada pasien dengan penyakit obstruksi jalan nafas. Penggunaan kronik propranolol dapat mengurangi manfaat epinefrin dalam mengatasi reaksi anafilaksis pada pasien yang bersangkutan. Berdasarkan itulah pasien sirosis dengan riwayat asma tidak kita ikuti dalam penelitian ini. Bradikardi juga termasuk dalam kriteria eksklusi. Terapi propranolol yang diberikan akan mempengaruhi keadaan penyakit tersebut.⁴⁹

5.1. Karakteristik subjek penelitian

5.1.1. Umur.

Rerata umur pada kelompok Child-Pugh B adalah 53.5 ± 9.62 tahun dengan usia tertinggi 68 tahun dan terendah 32 tahun. Sedangkan pada kelompok Child-Pugh C didapatkan rerata umur 57.40 ± 13.53 tahun dengan umur tertinggi 82 tahun dan terendah 41 tahun.

Penelitian ini juga mendukung simpulan hasil dari berbagai penelitian lain yang telah ada sebelumnya. Bernardi dkk (1998) yang meneliti pemanjangan interval QTc pada sirosis hati mendapatkan umur rata-rata pasien 53.1 ± 1.4 tahun.¹¹ Sedangkan Mimidis dkk (2003) yang juga meneliti pemanjangan interval QTc pada pasien sirosis mendapatkan umur rata-rata pada kelompok Child-Pugh

A 59.57 ± 9.76 tahun, Child-Pugh B 63.11 ± 12.61 tahun dan Child-Pugh C 61.60 ± 11.48 tahun.⁷ Demikian juga dengan penelitian yang dilakukan oleh Henriksen dkk (2004) yang mendapatkan rerata umur penderita sirosis yang mengalami pemanjangan interval QTc 60 ± 2.4 tahun.⁴⁸ Begitu juga dengan Ahmad dkk (2008) mendapatkan rerata umur 56 ± 3.8 tahun.⁶¹

Beberapa penelitian tentang pemanjangan interval QTc pada sirosis hati ini juga telah dilakukan di Indonesia diantaranya Firmansyah dkk (2004) di RSCM Jakarta yang mendapatkan umur terbanyak pada kelompok 50-59 tahun (39.5%).⁶² Sedangkan Naibaho (2008) di Medan dari penelitian yang dilakukannya mendapatkan kelompok umur yang terbanyak yaitu ≥ 60 tahun.⁵

Terdapat perbedaan antara penelitian ini dengan penelitian yang telah ada di Indonesia sebelumnya. Diantaranya adalah umur yang didapatkan pada penelitian ini adalah umur pada semua sampel dengan pemanjangan interval QTc pada sirosis hati, sedangkan pada penelitian sebelumnya umur yang ada berasal dari keseluruhan sampel pasien sirosis hati tanpa melihat memanjang atau tidaknya interval QTc.

5.1.2. Jenis Kelamin

Pada penelitian ini jenis kelamin laki-laki lebih banyak yaitu 12 orang (80%) pada kelompok Child-Pugh B sedangkan perempuan 3 orang (20%). Berbeda dengan kelompok Child-Pugh C dimana perempuan lebih banyak yaitu 8 orang (53.3%) sedang laki-laki 7 orang (46.7%). Namun secara keseluruhan prevalensi sirosis hati pada penelitian ini lebih banyak pada laki-laki dibanding perempuan dengan perbandingan 1.7 : 1

Penelitian ini juga mendukung kesimpulan dari hasil penelitian sebelumnya seperti yang dilakukan oleh Bernardi dkk (1998) yang mendapatkan perbandingan laki-laki dengan perempuan 2.6 : 1 dari penelitian yang dilakukannya.¹¹ Sedangkan Mimidis (2003) mendapatkan perbandingan laki-laki dengan perempuan 3 : 1.⁷ Begitu juga dengan penelitian yang dilakukan Firmansyah dkk (2004) mendapatkan bahwa laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan dengan perbandingan 61.7 % : 38.3%.⁶² Hampir sama dengan hasil penelitian Naibaho (2008) yang mendapatkan laki-laki lebih banyak dari perempuan dengan perbandingan 73.3% : 26.7%.⁵

Ahmad dkk (2008) yang melakukan penelitian di RS Alzahra Iran mendapatkan data pemanjangan interval QTc pada sirosis hati lebih banyak pada laki-laki dibanding perempuan dengan perbandingan 1.25 : 1.⁶¹

Berdasarkan hasil penelitian ini dan penelitian sebelumnya terlihat bahwa laki-laki mempunyai risiko untuk terjadinya pemanjangan interval QTc lebih besar dibandingkan perempuan. Ini tidak terlepas dari faktor-faktor risiko untuk menderita penyakit hati kronik yang juga lebih besar pada laki-laki.

5.2. Hubungan pemanjangan Interval QTc dengan derajat disfungsi hati pada sirosis hati

Kejadian abnormalitas EKG pada pasien dengan kegagalan fungsi hati pertama kali dilaporkan pada pasien dengan penyakit hati alkohol dan kandidat untuk transplantasi hati karena penyakit hati lanjut. Pemanjangan interval QTc berhubungan dengan tingginya insiden *sudden cardiac death*. Pada penelitian terbaru dengan populasi yang besar, terlihat bahwa prevalensi kejadian ini tidak

hanya terjadi pada penyakit sirosis hati stadium lanjut, tetapi juga bisa terjadi pada sirosis hati stadium kompensata.¹¹

Pada penelitian ini didapatkan hubungan tidak bermakna antara pemanjangan interval QTc dengan derajat disfungsi hati ($p > 0.05$). Tidak didapatkan hubungan yang bermakna ini kemungkinan disebabkan oleh karena pada penelitian ini cuma melibatkan 2 kelompok Child-Pugh B dan C saja sedangkan A tidak dimasukkan pada penelitian ini. Kemudian jumlah sampel pada penelitian juga dapat mempengaruhi hasil kenapa tidak didapatkan adanya hubungan antara derajat disfungsi hati dengan kejadian pemanjangan interval QTc pada sirosis hati.

Hampir sama dengan penelitian yang dilakukan Mimidis dkk (2003) pada 52 pasien sirosis hati mendapatkan kejadian pemanjangan interval QTc pada kelompok Child-Pugh C dan B (0.489 detik, $p = 0.0019$ dan 0.480 detik, $p = 0.0002$), tetapi tidak pada kelompok Child-Pugh A (0.445 detik, $p = 0.4366$). Didapatkan adanya perbedaan yang signifikan secara statistik antara kelompok Child-Pugh C dan A ($p = 0.0004$) sama dengan antara Child-Pugh B dengan A ($p = 0.001$) tetapi tidak antara Child-Pugh B dengan C ($p = 0.5453$)⁷

Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian-penelitian yang ada sebelumnya. Bernardi dkk (1998) melaporkan pemanjangan interval QTc (> 440 mdetik) secara signifikan proporsinya lebih tinggi pada pasien sirosis hati dibandingkan dengan subjek sehat (440.3 ± 3.2 vs 393.6 ± 3.7 mdetik, ($p < 0.001$). Pemanjangan interval QTc didapatkan pada 44 pasien (46.8%) dan 2 pasien pada kontrol (5.4%) dengan $p < 0.001$. Kemudian frekuensinya tergantung dengan derajat kegagalan hati menurut klasifikasi Child-Pugh ($r = 0.53$; $p < 0.001$). Pasien dengan pemanjangan interval QTc memperlihatkan

angka mortalitas yang lebih tinggi dan juga disertai peningkatan insiden *sudden cardiac death*.¹¹

Sementara itu Puthumana dkk (2001) dari penelitiannya mendapatkan pemanjangan interval QTc pada 58 pasien sirosis hati bermakna secara statistik berdasarkan derajat disfungsi hati (Child-Pugh A 30%, Child-Pugh B 46%, Child-Pugh C 60%, $p = 0.04$). Dengan menggunakan analisis regresi logistik, QTc berkorelasi hanya dengan skor Child-Pugh ($p < 0.001$). Rata-rata QTc pada 34 pasien yang meninggal selama follow up lebih tinggi dari pasien sirosis hati yang hidup. Dari penelitian tersebut juga didapatkan hubungan bermakna antara interval QTc dengan albumin dan waktu protrombin pada pasien sirosis hati ($p < 0.05$).⁶³

Demikian juga dengan penelitian yang dilakukan Firmansyah dkk dari Agustus 2001 – Oktober 2003 di RS Cipto Mangunkusumo Jakarta mendapatkan prevalensi pemanjangan interval QTc pada pasien sirosis hati pada 55 subjek (67.9%) dengan nilai rata-rata 448.6 ± 28.9 mdetik. Pemanjangan interval QTc ini berkorelasi kuat dengan derajat disfungsi hati ($p = 0.000$). Kemudian dari penelitian yang dilakukannya didapatkan bahwa variabel yang paling mempengaruhi pemanjangan interval QTc pada sirosis hati adalah bilirubin dan albumin. Dengan menggunakan analisis multivariat didapatkan hubungan yang bermakna dengan nilai $p < 0.05$.⁶²

Evi dkk (2006) dari penelitian yang dilakukannya mendapatkan bahwa QT interval signifikan lebih memanjang pada pasien sirosis hati dibanding kontrol ($p < 0.001$). QT interval memanjang tersebut tidak dipengaruhi oleh etiologi tetapi berkorelasi signifikan dengan skor Child-Pugh ($p < 0.001$). Kemudian pada pasien dengan interval QTc memanjang tersebut ternyata didapatkan harapan

hidupnya lebih pendek dibandingkan pasien QTc normal. Kemudian dari penelitian juga didapatkan korelasi positif dan bermakna antara bilirubin, albumin dan waktu protrombin dengan interval QTc pada sirosis hati ($p < 0.001$).⁶⁴

Pasien sirosis hati dengan asites yang banyak dapat menyebabkan peningkatan tekanan intratorak dan akan mendorong diafragma sehingga akan mengganggu ekspansi diastolik ventrikel. Sehingga dengan semakin banyak asites maka akan semakin besar pula risiko kejadian gangguan jantung yang akan terjadi.

Seperti yang dilakukan Pozzi dkk (2005) yang meneliti tentang efek asites terhadap fungsi jantung, mendapatkan bahwa pasien dengan asites yang banyak kejadian disfungsi diastoliknya lebih besar. Kemudian kejadian disfungsi diastolik ini akan mengalami perbaikan setelah dilakukan parasintesis dalam jumlah besar dan pemberian infus albumin.⁶⁷

Begitu juga dengan Torregrosa dkk ((2005) yang mendapatkan bahwa pasien dengan asites akan mengalami disfungsi diastolik pada waktu istirahat dan selama stres dibanding pasien yang non asites.⁶⁸

Salah satu fungsi dari albumin adalah mempertahankan integritas mikrovaskuler sehingga dapat mencegah masuknya kuman usus ke dalam pembuluh darah. Sehingga dengan demikian berarti semakin rendah kadar albumin maka akan semakin besar risikonya kuman dari usus masuk ke dalam vaskuler dan selanjutnya akan mempengaruhi interval QTc.

Udayakumar dkk (2007) dari penelitiannya mendapatkan bahwa penyakit hati kronik dapat mempresipitasi ensefalopati hepatikum. Kemudian didapatkan adanya hubungan antara derajat ensefalopati dengan interval QTc memanjang yang bermakna secara statistik ($p < 0.05$).⁷⁰

Interval QTc > 440 mdetik mengindikasikan sel-sel otot jantung yang bekerja atas rangsang sinyal listrik tidak mampu lagi menimbulkan denyutan normal. tetapi interval QTc memanjang tidak harus selalu berhubungan dengan timbulnya gejala-gejala klinis. Rerata interval QTc yang dilaporkan berkembang menjadi *Torsade de Pointes* adalah 470 – 510 mdetik. Kepustakaan lain menjelaskan interval QTc memanjang > 600 mdetik sering mencetuskan *Torsade de Pointes* yang dapat berlanjut menjadi fibrilasi ventrikel, bahkan berakhir dengan kematian mendadak. Sehingga meskipun interval QTc terpanjang pada penelitian ini 518 mdetik, tetapi tidak dijumpai terjadinya *Torsade de Pointes*. Tingginya prevalensi pemanjangan interval QTc pada beberapa penelitian terhadap pasien sirosis hati dan adanya bukti prognosis yang buruk diharapkan dapat menambah kewaspadaan untuk tindakan preventif seperti menghindari penggunaan obat-obat yang dapat menyebabkan pemanjangan interval QTc atau mencetuskan timbulnya *Torsade de Pointes*.^{65,66}

5.3. Pengaruh pemberian Propranolol terhadap pemanjangan Interval QTc pada sirosis hati.

Hasil penelitian ini menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna secara statistik terjadinya penurunan rata-rata interval QTc pada pengukuran minggu pertama dan minggu kedua setelah terapi dengan nilai $p < 0.05$. Hal ini menunjukkan telah terjadi perbaikan dengan adanya penurunan Interval QTc pada pengukuran minggu pertama dan minggu kedua setelah terapi jika dibandingkan pengukuran awal penelitian. Dengan hasil penelitian ini dapat dikatakan bahwa terdapat perbaikan interval QTc memanjang dengan terapi propranolol pada penderita sirosis hati.

Hasil yang didapatkan ini tidak berbeda dengan berbagai penelitian yang sudah ada sebelumnya. Henriksen dkk (2004) melakukan penelitian tentang efek propranolol dalam memperbaiki pemanjangan interval QTc pada 17 pasien sirosis hati dengan dosis 80 mg. Dari hasil penelitiannya didapatkan penurunan COP (-21%, $p < 0.001$), frekuensi nadi (-20%, $p < 0.001$) dan gradien tekanan vena hepatica (-17%, $p < 0.02$). Terjadi penurunan interval QTc pada pasien sirosis dengan pemanjangan interval QTc setelah terapi β -bloker (dari 0.488 detik menjadi 0.456 detik, $p < 0.01$). Berbeda dengan pasien QTc normal tidak terlihat efek yang signifikan (0.429 vs 0.422 detik).⁴⁸

Hamid dkk (2003) melakukan penelitian tentang efek propranolol pada pasien sirosis hati di Malaysia. Farmakodinamik propranolol diteliti pada 12 pasien sirosis hati dengan memberikan dosis 10 mg, 20 mg dan 30 mg. Efek dari ketiga dosis ini diobservasi apakah ada perbedaan yang signifikan dalam menurunkan frekuensi nadi (HR). Kadar dosis dan efek terlihat signifikan berbeda antara penurunan frekuensi nadi dan Konsentrasi propranolol pada ketiga level tadi ($p < 0.001$).⁶⁹

Sementara itu Ahmad dkk (2008) juga meneliti pengaruh terapi propranolol terhadap interval QTc memanjang pada sirosis hati. Dari subjek tersebut didapatkan 27 pasien (75%) mengalami interval QTc memanjang. Setelah 90 menit terapi dengan propranolol dosis 40 mg didapatkan hasil perbaikan interval QTc dari 0.470 ± 0.24 detik menjadi 0.44 ± 0.008 detik dengan $p < 0.001$. Kesimpulan dari penelitian tersebut adalah terdapat penurunan QTc interval dan ini berhubungan dengan penurunan 25% frekuensi nadi.⁶¹

Terjadinya perbaikan pemanjangan interval QTc pada penelitian ini didasari oleh mekanisme kerja dari propranolol itu sendiri. Propranolol merupakan salah satu β -bloker non-selektif yang direkomendasikan untuk menurunkan hipertensi portal pada sirosis hati, dan mempunyai pengaruh terhadap interval QT dengan meniadakan efek adrenergik dan mengurangi aliran portosistemik.⁵²

5.4. Efek samping terapi propranolol

Kebanyakan efek samping β -bloker adalah akibat hambatan reseptor β , efek samping yang tidak berhubungan dengan reseptor β jarang terjadi. Diantara efek samping akibat pemberian propranolol tersebut adalah sesak nafas, insomnia, mimpi buruk, mual, muntah, diare, pusing dan alergi.

Dari hasil penelitian ini terlihat efek samping berupa insomnia pada 1 orang sampel. Namun secara keseluruhan tidak terdapat efek samping yang berarti pada penelitian ini.

Hayes dkk (1987) melaporkan efek samping propranolol pada penyakit hati kronik. Dari penelitian tersebut didapatkan sekitar 43 % sampel mengalami efek samping. Efek samping yang terbanyak \pm 27 % berupa neuropati ekstremitas, pusing, sakit kepala dan sesak nafas.⁷¹

5.8. Keterbatasan penelitian

Penelitian ini untuk mengetahui perbaikan interval QTc memanjang dengan terapi propranolol pada sirosis hati. Dalam hal ini interval QTc merupakan faktor *dependent*, sedangkan faktor *independent* yang mempengaruhi interval QTc adalah derajat disfungsi pada sirosis hati.

Pada saat awal, minggu pertama dan minggu kedua setelah perlakuan pada kedua kelompok tidak terdapat perbedaan yang bermakna untuk masing-masing interval QTc yang dinilai berdasarkan derajat disfungsi hati. Banyak kemungkinan yang menyebabkan keterbatasan pada penelitian ini. Dosis dan lama pemberian propranolol juga mempengaruhi hasil yang akan diharapkan. Disamping itu pada penelitian ini tidak melibatkan semua derajat disfungsi hati karena keterbatasan sampel penelitian pada kelompok Child-Pugh A.

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1. kesimpulan

1. Terdapat pemanjangan interval QTc pada penderita sirosis hati di RSUP Dr M Djamil Padang sebesar 57,5%.
2. Tidak terdapat hubungan bermakna pemanjangan interval QTc dengan derajat disfungsi hati.
3. Terdapat perbaikan pemanjangan interval QTc pada sirosis hati dengan terapi propranolol setelah satu minggu pengobatan.

6.2. Saran

1. Hasil penelitian ini mendukung perlunya pemeriksaan EKG secara rutin pada pasien sirosis hati untuk mendeteksi dini adanya pemanjangan interval QTc .
2. Diperlukan penelitian lebih lanjut dengan waktu yang lebih panjang untuk melihat manfaat dan efek samping propranolol pada pemakaian jangka panjang.

1. Furlas CA, Alexopoulou AA. Cirrhotic cardiomyopathy. *Hellenic J Cardiol* 2004; 45 : 114-20.
2. Soon KB, Fouad TR, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy. *Orphamet Journal of Rare Disease* 2007: 2–15.
3. Zardi EM, Abbate A, Zardi DM et al. Cirrhotic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010;56 : 539-49.
4. Moezi L, Mehr SE, Dehpour AR. Cardiovascular abnormalities in cirrhosis: the possible mechanisms. *J Teh Univ Heart Ctr* 2007: 191-200.
5. Naibaho D. Hubungan interval QTc memanjang dengan derajat disfungsi hati pada penderita sirosis hati. *Repository USU* 2008: 1-49
6. Moss, AJ. Long QT syndrome. *JAMA* 2003; 289:20-41.
7. Mimidis K, Papadopoulos V, Thomopoulos K et al. Prolongation of the QTc interval in patients with cirrhosis. *Annals of Gastroenterology* 2003; 16(2): 155–8.
8. Hendriksen JH, Gulberg V, Fuglsang S et al. Q-T interval (QTc) in patients with cirrhosis : relation to vasoactive peptides and heart rate. *Scan J Clinical Lab Invest* 2007: 643–53.
9. Zuberi BF, Ahmed S, Faisal N et al. Comparison of heart rate and QTc duration in patients of cirrhosis of liver with non-cirrhotic controls. *JCPSP* 2007; 17(2) : 69–71.
10. Nicholls KM, Shapiro, Putten VJet al. Elevated plasma norepinephrine concentrations in decompensated cirrhosis. Association with increased

secretion rates, normal clearance rates and suppressibility by central blood volume expansion. *Circ Res* 1985; 56: 457–61.

11. Bernardi M, Calandra S, Colantani A et al. Q-T interval prolongation in cirrhosis : prevalence, relationship with severity and etiology of the disease and possible pathogenetic factors. *Hepatology* 1998; 27:2-34.
12. Muchtar A, Suyatna F.D. Obat antiaritmia. Dalam *Farmakologi dan terapi*. Ed 5. FKUI 2007: 314-40.
13. Boas W.W, Oliveira A.R, Ribeiro R et al. Effect of propranolol on the splanchnic and peripheral renin angiotensin system in cirrhotic patients. *World J Gastroenterol* 2008 ; 14(44) : 6824 – 30.
14. Caujolle B, Poupon R. Relationship among beta-adrenergic blockade, propranolol concentration, and liver function in patients with cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23:925-30.
15. Braillon A, Cales P, Valla D et al. Influence of the degree of liver failure on systemic and splanchnic haemodynamics and on response to propranolol in patients with cirrhosis. *Gut* 1986; 27:1204-9.
16. BK De, D Das, S Sen et al. Acute and 7-day portal pressure response to carvedilol and propranolol in cirrhotics. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17:183-9.
17. Wong F. Cirrhotic cardiomyopathy. *Hepatol Int* 2009; 3(1): 294–304.
18. Milovanovic B, Milinic N, Trifunovic D et al. Autonomic dysfunction in alcoholic cirrhosis and its relation to sudden cardiac death risk predictors. *Gen Physiol Biophys* 2009; 28: 251-61.
19. Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS et al. The long QT syndrome: a prospective international study. *Circulation* 1985; 71: 17-21.

20. Karasu Z, Mindikoglu AL, Thiel DH. Cardiovascular problems in cirrhotic patients. *Turk J Gastroenterol* 2004; 15(3): 126-32.
21. Camm AJ, Janse MJ, Roden DM et al. Congenital and acquired long QT syndrome. *European Heart Journal* 2000; 21: 1232-7.
22. Schouten EG, Dekker JM, Meppelink P et al. QT interval prolongation predicts cardiovascular mortality in an apparently healthy population. *Circulation* 1991; 84: 1516-23.
23. Moss AJ, Schwartz PJ, Tzivoni et al. The long QT syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation* 1991; 84:1136-44.
24. Mandell MS, Mei YT. Cardiovascular dysfunction in patients with end stage liver disease. *J Chin Med Assoc* 2008; 17: 331-5.
25. Hendriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy. *Journal of Hepatology* 2010; 53: 179-90.
26. Lee RF. Cardiac dysfunction in cirrhosis. *Best practice & research clinical gastroenterology* 2007; 21: 125-40.
27. Opie LH, Horowitz JD. β blocking agents. In : *Drugs for the heart*. 7th ed. W.B Saunders Company, 2009: 1-37.
28. Hendriksen JH, Moller S, Larsen HR et al. The sympathetic nervous system in liver disease. *Journal of Hepatology* 1998; 29: 328-41.
29. Moller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy: a pathophysiological review of circulatory dysfunction in liver disease. *Hearth* 2002; 87: 9-15.
30. HongQun L, Gaskari SA, Lee SS. Cardiac and vascular changes in cirrhosis : Pathogenic mechanisms. *World Journal of Gastroenterology* 2006; 12(6): 837-42.

31. Estan G, MC Ortiz, SS Lee. Nitric oxide and renal and cardiac dysfunction in cirrhosis. *Clin Sci(Lond)* 2002; 102(2): 213-22.(abstract)
32. Alqahtani SA, Fouad TR, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy. *Seminar in liver disease* 2008; 28(1): 59-69.
33. Rasaratnam B, Connelly N, Dusting JC. Nitric oxide and the hyperdynamic circulation in cirrhosis: is there a role for selective intestinal decontamination?. *Clinical science* 2004; 107: 425-34.
34. Milani A, zaccaria R, Bombardieri G . Cirrhotic cardiomyopathy. *Digestive and liver disease* 2007; 36: 507-15.
35. M Odeh, E Sabo, A oliven. Serum level of tumor necrosis factor alpha correlate with severity of hepatic encephalopathy due to chronic liver failure. *Liver int* 2004; 24(2): 110-6.
36. Al-hamoudi WK. Cardiovascular changes in cirrhosis: pathogenesis and clinical implications. *The Saudi J of Gastroenterology* 2010; 16(3): 145-53.
37. Batkai S, Jarai Z, Wagner JA et al. Endocannabinoids acting at vascular CB1 receptors mediate the vasodilated state in advanced liver cirrhosis 2001; 7(7): 827-32.
38. Valdes DZ, Rodriquez GP, Tapia NC. The endocannabinoid system in chronic liver disease. *Annals of hepatology* 2005; 4(4): 248-54.
39. Mallat A, Lotersztajn. Endocannabinoids and liver disease.I. Endocannabinoids and their receptors in the liver. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008: 9-12.
40. Pacher P, Batkai S, Kunos G. Cirrhotic cardiomyopathy: an endocannabinoid connection?. *British Journal of Pharmacology* 2005; 146: 313-4.

41. Gaskari SA, Hongqun L, Moezi L et al. Role of endocannabinoids in the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in bile duct-ligated rats?. *British Journal of Pharmacology* 2005; 146: 315-23
42. Ford WR, Honan SA, White R et al. Evidence of a novel site mediating anandamide-induced negative inotropic and coronary vasodilator responses in rat isolated heart. *British Journal of Pharmacology* 2002; 119:1-8
43. Ji JW, Gen WG, Ren ZG et al. Effects of tumor necrosis factor, endothelin and nitric oxide on hyperdynamic circulation of rats with acute and chronic portal hypertension. *World J Gastroenterol* 2004; 10(5): 689-93.
44. Newby D.E, Hayes P.C. Hyperdynamic circulation in liver cirrhosis: not peripheral vasodilatation but 'splanchnic steal'. *Q J Med* 2002; 95: 827-30.
45. Wong F, Siu S, Liu P et al. Brain natriuretic peptide: is it a predictor of cardiomyopathy in cirrhosis? *Clinical science* 2001; 101: 621-8.
46. Pateron, Beyne P, Laperche T . Elevated circulating cardiac troponin I in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1999; 29: 640-3.
47. Moller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy. *Journal of hepatology* 2010; 53: 179-90.
48. Hendriksen JH, Bendtsen F, Hansen EF et al S. Acute non-selective β adrenergic blockade reduces prolonged frequency-adjusted Q-T interval (QTc) in patients with cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2004; 40: 239–46.
49. Setiawati A, Gan S. Penghambat adrenergik. Dalam *Farmakologi dan terapi* , ed 5. FKUI 2007: 85-104.
50. Desoky E.S, Derendorf H, Klotz U. Variability in response to cardiovascular drugs. *Current Clinical Pharmacology* 2006; 1: 35-46.